



Contents

- 405 Hepatitis B vaccines
- 420 Global Polio Laboratory Network: Fifteenth Annual Informal Consultation
- 420 Corrigendum

Sommaire

- 405 Vaccins anti-hépatite B
- 420 Réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite: quinzième consultation annuelle informelle
- 420 Rectificatif

Hepatitis B vaccines

WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health-policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, the scientific media and the public.

This document replaces the WHO position paper on hepatitis B vaccines published in the *Weekly Epidemiological Record* in July 2004. Footnotes to this paper provide a limited number of core references; their abstracts as well as a more comprehensive list of references may be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables assessing the level of scientific evidence are also available through this link and are referenced in this position paper.

Background

Epidemiology and public health

Diseases caused by the hepatitis B virus (HBV) have a worldwide distribution. It is estimated that >2 billion people world-

Vaccins anti-hépatite B

Note de synthèse position de l'OMS

Conformément à son mandat, qui est de conseiller les Etats Membres en matière de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse, régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, elles résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur et, depuis 2006, sont revues et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination de l'OMS. Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le milieu médical, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note d'information sur les vaccins anti-hépatite B remplace la note correspondante publiée précédemment dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de juillet 2004. Les notes de bas de page fournissent un certain nombre de références bibliographiques essentielles; le lecteur trouvera leurs résumés et une liste bibliographique plus complète à l'adresse suivante <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Ce lien permet également d'avoir accès à des tableaux d'évaluation de la qualité des données scientifiques citées en référence dans la présente note.

Généralités

Epidémiologie et santé publique

Les maladies causées par le virus de l'hépatite B (VHB) se retrouvent partout dans le monde. On estime que >2 milliards de person-

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

10.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

wide have been infected with HBV. Of these, approximately 360 million individuals are chronically infected and at risk of serious illness and death, mainly from liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Mathematical modelling for the year 2000 estimated the number of deaths from HBV-related diseases at about 600 000 each year worldwide.¹ Humans are the only reservoir of HBV. The virus is transmitted by percutaneous and permucosal exposure to infected blood and other body fluids, mainly semen and vaginal fluid. The incubation period is 75 days on average, but may vary from about 30 days to 180 days. The surface antigen of HBV (HBsAg) may be detected in serum 30–60 days following infection and may persist for widely variable periods of time. An important proportion (7–40%) of individuals who are HBsAg-positive may also carry the hepatitis B e-antigen (HBeAg), which is associated with high infectivity. Unless vaccinated at birth, the majority of children born to mothers who are HBeAg-positive become chronically infected.²

The endemicity of hepatitis B is described by the prevalence of HBsAg in the general population of a defined geographical area, and it varies considerably globally: HBsAg prevalences of $\geq 8\%$ are typical of highly endemic areas, prevalences of 2–7% are found in areas of intermediate endemicity, whereas in areas with low endemicity $< 2\%$ of the population is HBsAg-positive.

In highly endemic areas, HBV is most commonly spread from mother to child at birth, or from person to person in early childhood.^{1,3,4} Perinatal or early childhood transmission may also account for more than one third of chronic infections in areas of low endemicity,⁵ although in those settings, sexual transmission and the use of contaminated needles, especially among injecting drug users, are the major routes of infection.⁶ A comprehensive approach to eliminating HBV transmission must address infections acquired perinatally and during early childhood, as well as those acquired by adolescents and adults.

Universal immunization beginning at birth and other successful hepatitis B vaccination strategies have resulted in a dramatic reduction of HBV transmission in many countries with historically high endemicity. This

nes ont été infectées par le VHB dans le monde. Parmi elles, près de 360 millions présentent une infection chronique et sont exposées à un risque de maladie grave et de décès, principalement par cirrhose et cancer du foie. La modélisation mathématique pour l'année 2000 a permis d'estimer que le nombre de décès dus à des maladies liées au VHB était de près de 600 000 par an dans le monde.¹ L'homme est le seul réservoir du VHB. Celui-ci est transmis par exposition percutanée et permucuseuse à du sang et à d'autres liquides organiques infectés, principalement le sperme et les sécrétions vaginales. La période d'incubation est en moyenne de 75 jours, mais peut aller de 30 à 180 jours. L'antigène de surface du VHB (HBs Ag) peut être détecté dans le sérum 30 à 60 jours après l'infection et il peut y persister pendant des périodes extrêmement variables. Une proportion importante (7 à 40%) de sujets HBs Ag-positifs peuvent également être porteurs de l'antigène e de l'hépatite B (HBe Ag), qui est associé à une forte infectivité. A moins d'être vaccinés à la naissance, la plupart des enfants nés de mères HBe Ag-positives vont présenter une infection chronique.²

L'endémicité de l'hépatite B est illustrée par la prévalence de l'antigène HBs dans la population générale d'une zone géographique donnée et elle montre des variations considérables dans le monde des prévalences de l'HBs Ag $\geq 8\%$ sont typiques des zones de forte endémie, des prévalences de 2 à 7% se retrouvent dans les zones d'endémie intermédiaire, tandis que dans les zones de faible endémie $< 2\%$ de la population est HBs Ag positive.

Dans les zones de forte endémie, le VHB est très communément transmis de la mère à l'enfant à la naissance, ou d'un enfant à l'autre au cours de la petite enfance.^{1,3,4} La transmission périnatale ou au cours de la petite enfance peut également représenter plus d'un tiers des infections chroniques dans les zones de faible endémie,⁵ bien qu'en pareille situation, la transmission sexuelle et l'utilisation d'aiguilles contaminées, surtout chez les utilisateurs de drogues intraveineuses, constituent les principales voies d'infection.⁶ Une approche exhaustive visant à éliminer la transmission du VHB doit s'attaquer aux infections contractées au cours de la période périnatale et pendant la petite enfance, de même qu'à celles contractées par les adolescents et les adultes.

La vaccination universelle dès la naissance et autres stratégies de vaccination contre l'hépatite B couronnées de succès ont conduit à une réduction spectaculaire de la transmission du VHB dans de nombreux pays d'endémie historiquement élevée.

¹ Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–1339.

² Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2:1099–1102.

³ Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984, 1:921–926.

⁴ de la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12:183–189.

⁵ Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:1201–1208.

⁶ Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:713–719.

¹ Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–1339.

² Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2:1099–1102.

³ Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984, 1:921–926.

⁴ de la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12:183–189.

⁵ Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:1201–1208.

⁶ Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:713–719.

will gradually result in a reduction of HBV-related chronic hepatitis, liver cirrhosis and HCC, which have caused major concerns for public health and the economy in these areas. As of 2008, 177 countries had incorporated hepatitis B vaccine as an integral part of their national infant immunization programmes, and an estimated 69% of the 2008 birth cohort received 3 doses of hepatitis B vaccine.⁷ In 2006, the last year for which such data are available, approximately 27% of newborns worldwide received a birth dose of hepatitis B vaccine.⁸ In recent years, the significantly reduced price of hepatitis B vaccine in developing countries has facilitated its introduction into many more countries.

The pathogen and the disease

HBV is a double-stranded enveloped virus of the *Hepadnaviridae* family. HBV replicates in the hepatocytes of humans and other higher primates, but does not grow in artificial cell cultures. HBsAg is a lipoprotein of the viral envelope that circulates in the blood as spherical and tubular particles 22 nanometres in size. HBsAg includes a neutralizing epitope, the *a* determinant.

The outcomes of HBV infection are age-dependent and include asymptomatic infection, acute hepatitis B, chronic HBV infection, cirrhosis and HCC. Acute hepatitis B occurs in approximately 1% of perinatal infections, 10% of early childhood infections (children aged 1–5 years) and 30% of late infections (people aged >5 years). Fulminant hepatitis develops in 0.1–0.6% of acute hepatitis cases; mortality from fulminant hepatitis B is approximately 70%. The development of chronic HBV infection is inversely related to the age of acquisition, occurring in approximately 80–90% of people infected perinatally, about 30% of children infected before the age of 6 years, and in <5% of infections occurring in otherwise healthy adults.⁹

Comorbidities, including concurrent HIV infection and ingestion of alcohol or aflatoxins, or both, may have an important role in the development of morbidity related to hepatitis B. It is estimated that 10% of the 40 million people infected with HIV worldwide are coinfecting with HBV. Although HBV infection appears to have a minimal effect on the progression of HIV, the presence of HIV markedly increases the risk of developing HBV-associated liver cirrhosis and HCC. A recent meta-analysis of studies examining overall mortality showed an increased death rate among HIV-positive people due to coinfection with HBV both before and after commencement of highly active antiretroviral therapy (HAART).¹⁰

Cela se traduira progressivement par une réduction des hépatites chroniques, des cirrhoses et des cancers du foie liés au VHB, qui ont soulevé des préoccupations importantes pour la santé publique et l'économie de ces régions. En 2008, 177 pays avaient intégré le vaccin anti-hépatite B dans leurs programmes nationaux de vaccination des nourrissons et on estime que 69% de la cohorte de naissance de 2008 a reçu 3 doses de vaccins anti-hépatite B.⁷ En 2006, dernière année pour laquelle on dispose de ce type de données, près de 27% des nouveau-nés avaient reçu une dose de vaccin hépatite B à la naissance.⁸ Ces dernières années, le prix nettement réduit du vaccin anti-hépatite B dans les pays en développement a facilité son introduction dans de nombreux autres pays.

Le germe pathogène et la maladie

Le virus de l'hépatite B est un virus enveloppé à ADN double brin appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. Il se réplique dans les hépatocytes de l'homme et d'autres primates supérieurs, mais ne pousse pas en cultures cellulaires artificielles. L'antigène HBs est une lipoprotéine de l'enveloppe virale qui circule dans le sang sous forme de particules sphériques et tubulaires de 22 nanomètres. L'HBs Ag comporte un épitope neutralisant, à savoir le déterminant *a*.

Les suites de l'infection par le VHB sont fonction de l'âge et comprennent l'infection asymptomatique, l'hépatite B aiguë, l'infection chronique, la cirrhose et le cancer du foie. L'hépatite B aiguë représente environ 1% des infections périnatales, 10% des infections au cours de la petite enfance (1-5 ans) et 30% des infections tardives (>5 ans). Une hépatite fulminante survient dans 0,1-0,6% des cas d'hépatite B aiguë; la mortalité de l'hépatite B fulminante est voisine de 70%. L'apparition d'une infection chronique à VHB est inversement liée à l'âge où elle est contractée, et s'observe dans environ 80 à 90% des infections périnatales, 30% des infections contractées avant l'âge de 6 ans et <5% des infections survenant chez des adultes par ailleurs en bonne santé.⁹

Les comorbidités, notamment une infection concomitante par le VIH et l'ingestion d'alcool ou d'aflatoxines, ou les deux, jouent un rôle important dans l'apparition de la morbidité liée à l'hépatite B. On estime que 10% des 40 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde présentent une co-infection par le VHB. Bien que cette dernière semble avoir un effet minime sur l'évolution de l'infection à VIH, la présence de ce dernier accroît nettement le risque de cirrhose et de cancer du foie associés au VHB. Une méta-analyse récente d'études examinant la mortalité générale a montré une majoration du taux de mortalité chez les sujets VIH positifs due à une co-infection par le VHB aussi bien avant qu'après le début d'un traitement antiretroviral hautement actif.¹⁰

⁷ See WHO/IVB 2008 database at http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls and *Global and regional immunization profile*. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009 (http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf, accessed September 2009).

⁸ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.

⁹ Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992–1000.

¹⁰ Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.

⁷ Voir la base de données WHO/IVB 2008 à l'adresse suivante : http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls et *Global and regional immunization profile*. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009 (http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf, consulté en septembre 2009).

⁸ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.

⁹ Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992–1000.

¹⁰ Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.

People with chronic HBV infection have a 15–25% risk of dying prematurely from HBV-related cirrhosis and HCC.¹¹ It is not possible, on clinical grounds, to differentiate hepatitis B from hepatitis caused by other viral agents and, hence, laboratory confirmation of the diagnosis is essential. In serological terms, acute HBV infection is characterized by the presence of HBsAg and immunoglobulin M (IgM) antibody to the core antigen, HBcAg. During the initial, highly replicative phase of infection, patients are also seropositive for HBeAg. Antibody to HBsAg (anti-HBs) is discernible after a few weeks and is followed by clearance of the HBsAg. Chronic infection is characterized by the persistence (>6 months) of HBsAg (with or without concurrent HBeAg). Persistence of HBsAg is the principal marker of risk for developing chronic liver disease and HCC later in life. The presence of HBeAg indicates that the blood and body fluids of the infected individual are highly contagious. Each year, about 10% of chronic cases become HBeAg-negative and develop antibody to HBeAg, signalling a change to the low-replication stage. Loss of HBsAg in untreated chronic cases occurs at an estimated rate of 1% per year.

Currently, in industrialized countries, at least 7 medicines are approved for treating chronic HBV infection and have been shown to delay progression of cirrhosis, reduce the incidence of HCC and improve long-term survival. Treatment outcomes have shown dramatic improvement in this fast-moving area of medical research. Several professional organizations (the American Association for the Study of Liver Diseases,¹² the Asia Pacific Association for the Study of the Liver¹³ and the European Association for the Study of the Liver¹⁴) have developed guidelines for treating chronic HBV infection. Treatment, however, is not readily accessible in many resource-constrained settings and is complicated by the toxicity of the agents, antiviral resistance, the development of HBV mutants and the need for long-term follow-up.

Anti-HBs of immunoglobulin G-type (IgG) is used as a marker of immunity, and immune globulin containing high titres of anti-HBs is used for passive immunization, often in combination with hepatitis B vaccine, immediately following a high-risk exposure. However, studies of previously vaccinated people indicate that despite low or undetectable antibody titres years after vaccination, most of these vaccinees were still protected

Les sujets atteints d'une infection chronique à VHB ont 15 à 25% de chances de mourir prématurément d'une cirrhose ou d'un cancer du foie lié au VHB.¹¹ Il n'est pas possible sur le plan clinique de différencier une hépatite B d'une hépatite causée par un autre agent viral et de ce fait, la confirmation du diagnostic en laboratoire est indispensable. Sur le plan sérologique, une infection aiguë par le VHB est caractérisée par la présence de l'HBs Ag et des immunoglobulines M (IgM) dirigées contre l'antigène central, à savoir l'HBc Ag. Au cours de la phase initiale de l'infection, où il y a une réplication intense du virus, les sujets sont également séropositifs pour le HBe Ag. Les anticorps dirigés contre l'antigène HBs (anti-HBs) sont détectables au bout de quelques semaines et suivis par une élimination de l'HBs Ag. L'infection chronique est caractérisée par la persistance (>6 mois) de l'HBs Ag (avec ou sans HBe Ag concomitant). La persistance du HBs Ag est le principal marqueur du risque qu'une personne a de développer une maladie hépatique chronique et un cancer du foie par la suite. La présence de l'HBe Ag indique que le sang et les liquides organiques du sujet infecté sont extrêmement contagieux. Chaque année, près de 10% des cas chroniques deviennent HBe Ag-négatifs et fabriquent des anticorps contre l'antigène HBe, signalant un passage au stade où la réplication du virus est faible. La perte de l'HBs Ag chez des cas chroniques non traités survient au rythme d'environ 1% par an selon les estimations.

A l'heure actuelle, dans les pays industrialisés, 7 médicaments au moins sont approuvés pour le traitement de l'infection chronique par le VHB et on a montré qu'ils retardaient l'évolution vers la cirrhose, réduisaient l'incidence des cancers du foie et amélioraient la survie à long terme. Les résultats du traitement ont montré une amélioration spectaculaire dans ce domaine en pleine évolution de la recherche médicale. Plusieurs organisations professionnelles (l'American Association for the Study of Liver Diseases,¹² l'Asia Pacific Association for the Study of the Liver,¹³ et l'Association européenne pour l'étude du foie¹⁴) ont élaboré des lignes directrices pour le traitement de l'infection chronique par le VHB. Cependant, ce traitement est difficilement accessible dans beaucoup d'endroits où les ressources sont limitées et il est compliqué par la toxicité des agents, la résistance aux antiviraux, le développement de mutants du VHB et la nécessité d'un suivi à long terme.

On utilise des immunoglobulines G (IgG) anti-HBs comme marqueurs de l'immunité et on se sert d'immunoglobulines contenant des titres élevés d'anti-HBs pour la vaccination passive, souvent en association avec le vaccin anti-hépatite B, immédiatement après une exposition à haut risque. Cependant, les études portant sur des sujets vaccinés antérieurement indiquent que, malgré de faibles titres d'anticorps ou des titres indétectables des années après la vaccination, la plupart d'entre

¹¹ Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532–535.

¹² Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. *Chronic hepatitis B: update 2009*. *Hepatology*, 2009, 50:1–36.

¹³ Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. *Hepatology International*, 2008, 2:263–283.

¹⁴ EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2009, 50:227–242.

¹¹ Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532–535.

¹² Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. *Chronic hepatitis B: update 2009*. *Hepatology*, 2009, 50:1–36.

¹³ Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. *Hepatology International*, 2008, 2:263–283.

¹⁴ EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2009, 50:227–242.

against asymptomatic and symptomatic HBV infections following exposure. The majority of these people also mounted a typical anamnestic response to revaccination, indicating that long-term protection depends upon memory T-cells (see *Duration of protection and need for booster injections* below). Both the severity of clinical disease and the viral clearance correlate with the cellular immune response to various viral proteins.

Immune tolerance to viral antigens acquired at birth is believed to play an important role in neonatal HBV persistence, whereas the immune mechanisms underlying chronic HBV infection are poorly defined. Recent research has demonstrated an association between certain human leukocyte antigen alleles and haplotypes, and the lack of an antibody response to HBV antigens.¹⁵ Genetically linked host factors may have important implications for recovery from HBV infection and vaccine efficacy.

Vaccines and vaccination against hepatitis B

Recombinant hepatitis B vaccine was introduced in 1986 and has gradually replaced the plasma-derived hepatitis B vaccine. The active substance in recombinant hepatitis B vaccine is HBsAg that has been produced in yeast or mammalian cells into which the HBsAg gene (or HBsAg/pre-HBsAg genes) has been inserted using plasmids. The transformed cells are grown in large vessels, and the expressed HBsAg self-assembles into spherical particles that expose the highly immunogenic a determinant. The recombinant particles differ from natural ones only in the glycosylation of the HBsAg. Following thorough purification from host-cell components, alum (and, in certain formulations, thiomersal) is added. A new recombinant hepatitis B vaccine that is intended for adult patients with renal insufficiency uses alum and lipid A as adjuvants.¹⁶

Monovalent hepatitis B vaccine should be transported and stored at 2–8 °C; freezing must be avoided because it dissociates antigen from the alum adjuvant. Although the vaccine has been exposed to temperatures of up to 45 °C for 1 week and temperatures up to 37 °C for 1 month without change in immunogenicity or reactogenicity, exposure to hot environmental temperatures should be minimized. Given differences in the manufacturing processes, the quantity of HBsAg protein per dose of vaccine that will induce a protective immune response differs among the various vaccine products (from 10 µg to 40 µg per adult dose).

Hepatitis B vaccine is available as monovalent formulations or in fixed combination with other vaccines, including diphtheria–tetanus–pertussis (DTP), Haemo-

eux sont encore protégés contre des infections à VHB asymptomatiques et symptomatiques suite à une exposition. La majorité de ces sujets ont également présenté une réponse amnésique typique à la revaccination, indiquant que la protection à long terme repose sur les lymphocytes-T impliqués dans la mémoire immunologique. (voir *Durée de la protection et nécessité des rappels* ci-dessous). La gravité de la maladie clinique comme l'élimination virale sont corrélées à la réponse immunitaire cellulaire à diverses protéines virales.

On pense que la tolérance immunitaire aux antigènes viraux acquis à la naissance joue un rôle important dans la persistance du VHB durant la période néonatale, tandis que les mécanismes immunitaires sous-jacents à l'infection chronique par le VHB sont mal connus. La recherche récente a mis en évidence une association entre certains allèles et haplotypes des antigènes leucocytaires humains et l'absence d'une réponse en anticorps aux antigènes du VHB.¹⁵ Des facteurs liés au profil génétique de l'hôte peuvent avoir des conséquences importantes sur la guérison d'une infection par le VHB et sur l'efficacité des vaccins.

Vaccins et vaccination contre l'hépatite B

Le vaccin anti-hépatite B recombiné a été introduit en 1986 et a progressivement remplacé le vaccin préparé à partir de plasma. Le principe actif dans le vaccin anti-hépatite B recombiné est l'antigène HBs qui a été produit dans des levures ou des cellules mammaliennes dans lesquelles le gène de l'HBs Ag (ou les gènes HBs Ag/pré-HBs Ag) ont été insérés à l'aide de plasmides. Les cellules ainsi transformées sont cultivées dans de gros fermenteurs et les HBs Ag exprimés s'assemblent en particules sphériques exposant le déterminant a hautement immunogène. Les particules recombinées ne diffèrent des naturelles que par la glycosylation de l'HBs Ag. Suite à une purification complète visant à éliminer tous les éléments de la cellule hôte, on ajoute de l'alun (et dans certaines formulations, du thiomersal). Un nouveau vaccin anti-hépatite B recombiné destiné aux adultes atteints d'insuffisance rénale comprend de l'alun et du lipide A comme adjuvants.¹⁶

Le vaccin anti-hépatite B monovalent doit être transporté et conservé entre 2°C et 8°C; on évitera la congélation parce qu'elle dissocie l'antigène de l'alun. Bien que ce vaccin ait été exposé à des températures pouvant atteindre 45°C pendant 1 semaine et jusqu'à 37°C pendant 1 mois sans qu'on ait observé de modification de son immunogénicité ou de sa réactogénicité, il convient de réduire au minimum son exposition à des températures environnementales élevées. Etant donné les différences qui existent dans les procédés de fabrication, la quantité d'HBs Ag par dose de vaccin qui induira une réponse immunitaire protectrice diffère d'un vaccin à l'autre (de 10 µg à 40 µg par dose destinée à l'adulte).

Le vaccin anti-hépatite B est disponible sous forme monovalente ou en associations fixes avec d'autres vaccins, notamment le vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelu-

¹⁵ Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian Journal of Immunology*, 2008, 5:92–99.

¹⁶ Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8:235–247.

¹⁵ Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian Journal of Immunology*, 2008, 5:92–99.

¹⁶ Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8:235–247.

philus influenzae type b, hepatitis A and inactivated polio. The immune responses and safety of these combinations of vaccines are comparable to those observed when the vaccines are administered separately.^{17,18,19} When immunizing against HBV at birth, only monovalent hepatitis B vaccine should be used. Internationally marketed hepatitis B vaccines are considered immunologically comparable and can be used interchangeably.

Immunogenicity, clinical efficacy and effectiveness

The protective efficacy of hepatitis B vaccination is related to the induction of anti-HBs antibodies, but also involves the induction of memory T-cells. An anti-HBs concentration of 10 mIU/ml measured 1–3 months after administration of the last dose of the primary vaccination series is considered a reliable marker of protection against infection.²⁰ The primary 3-dose vaccine series induces protective antibody concentrations in >95% of healthy infants, children and young adults.^{15,21,22,23} After the age of 40 years, antibody response rates decline gradually.²⁴ Among individuals who did not respond to a primary 3-dose series with anti-HBs concentrations of ≥ 10 mIU/ml, almost all respond to a 3-dose revaccination series.²⁵

A recent meta-analysis of randomized controlled trials of hepatitis B vaccine administered at birth found that immunized infants born to mothers infected with hepatitis B were 3.5 times less likely to become infected with HBV (relative risk, 0.28; 95% confidence interval, 0.20–0.40).²⁶ The vaccine is also effective in reducing

choux (DTC), le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b, le vaccin anti-hépatite A et le vaccin antipoliomyélique inactivé. Les réponses immunitaires et l'innocuité de ces associations vaccinales sont comparables à celles observées lorsque les vaccins sont administrés séparément.^{17,18,19} Lorsqu'on vaccine des enfants à la naissance contre le VHB, il convient de n'utiliser que le vaccin anti-hépatite B monovalent. Les vaccins anti-hépatite B commercialisés au plan international sont considérés comme comparables sur le plan immunologique et sont interchangeables.

Immunogénicité et efficacité clinique

L'efficacité protectrice de la vaccination anti-hépatite B est liée à l'induction d'anticorps anti-HBs, mais également à celle des lymphocytes T responsables de la mémoire immunologique. Une concentration d'anticorps anti-HBs ≥ 10 mIU/ml mesurée 1 à 3 mois après l'administration de la dernière dose de la série de primovaccination est considérée comme un marqueur fiable de la protection contre l'infection.²⁰ La série des 3 doses de primovaccination induit des concentrations protectrices d'anticorps chez >95% des nourrissons, enfants et jeunes adultes en bonne santé.^{15,21,22,23} Après 40 ans, les taux de réponse en anticorps diminuent progressivement.²⁴ Parmi les sujets qui n'ont pas répondu à une première série de 3 doses de vaccin par des concentrations d'anticorps anti-HBs >10 mIU/ml, presque tous ont répondu à une deuxième série de 3 doses.²⁵

Une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés du vaccin anti-hépatite B administré à la naissance a permis de constater que les nourrissons vaccinés nés de mère infectée par l'hépatite B avaient 3,5 fois moins de chances d'être infectés par le VHB (risque relatif 0,28; intervalle de confiance à 95% 0,20-0,40).²⁶ Ce vaccin permet également

¹⁷ Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505–510.

¹⁸ Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43–49, e1–2.

¹⁹ Heininger U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055–1063.

²⁰ Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489–492.

²¹ Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946–2950.

²² Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881–885.

²³ Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607–610.

²⁴ Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998, 15:1–8.

²⁵ Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859–861.

²⁶ Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006,(2):CD004790.

¹⁷ Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505–510.

¹⁸ Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43–49, e1–2.

¹⁹ Heininger U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055–1063.

²⁰ Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489–492.

²¹ Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946–2950.

²² Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881–885.

²³ Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607–610.

²⁴ Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998, 15:1–8.

²⁵ Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859–861.

²⁶ Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006,(2):CD004790.

both the incidence of HCC and mortality from HCC.^{27,28}

Delaying the birth dose results in an increased risk of HBV infection. One study showed that the risk of HBV infection for infants born to HBsAg-positive mothers increased significantly when the first dose of hepatitis B vaccine was received after 7 days compared with those vaccinated on days 1-3 following birth (odds ratio, 8,6).^{29,30}

Vaccine dose and administration

The recommended dose varies by product and with the age of the recipient. In general, the dose for infants and children (aged ≤15 years) is half the recommended adult dose. The vaccine is administered by intramuscular injection into the anterolateral aspect of the thigh (for infants and children aged <2 years) or into the deltoid muscle (for older children and adults). Administration into the buttock is not recommended because this route has been associated with decreased concentrations of protective antibody and injury to the sciatic nerve. The hepatitis B vaccine does not interfere with the immune response to any other vaccine and vice versa. Thus, the birth-dose of hepatitis B vaccine can be administered together with bacillus Calmette-Guérin vaccine, preferably within 24 hours of birth. However, unless formulated as fixed combinations, hepatitis B vaccine and other vaccines administered during the same visit should be given at different injection sites.

Vaccination schedules

There are multiple options for incorporating the hepatitis B vaccine into national immunization programmes, and the choice of schedule depends mainly on programmatic considerations. Since perinatal or early postnatal transmission is an important cause of chronic infections globally, the first dose of hepatitis B vaccine should be given as soon as possible (<24 hours) after birth even in low-endemicity countries. The birth dose should be followed by 2 or 3 doses with a minimum interval of 4 weeks. Longer intervals may increase final anti-HBs titres, but not seroconversion rates.

The primary hepatitis B immunization series conventionally consists of 3 doses of vaccine (that is, 1 monovalent birth dose followed by 2 monovalent or combined vaccine doses). However, 4 doses may be given

de réduire à la fois l'incidence et la mortalité du cancer du foie.^{27,28}

Le fait de retarder l'administration de la dose à la naissance entraîne un risque accru d'infection par le VHB. Une étude a montré que le risque d'infection chez les nourrissons nés de mères HBs Ag positives augmentait nettement lorsque la première dose de vaccin anti-hépatite B était administrée après 7 jours, lorsqu'on les comparait à ceux vaccinés de 1 à 3 jours après la naissance (odds ratio 8,6).^{29,30}

Dose vaccinale et administration

La dose recommandée varie selon le produit et l'âge du sujet vacciné. En général, pour les nourrissons et les enfants (âgés ≤15 ans), elle représente la moitié de celle recommandée chez l'adulte. Le vaccin est administré en injection intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse (pour les nourrissons et les enfants âgés <2 ans) ou dans le deltoïde (pour les enfants plus âgés et les adultes). L'administration dans la fesse n'est pas recommandée car elle a été associée à des concentrations moins fortes d'anticorps protecteurs et à des lésions du nerf sciatique. Le vaccin anti-hépatite B n'interfère pas avec la réponse immunitaire à un autre vaccin et vice versa. Ainsi, la dose de vaccin anti-hépatite B administrée à la naissance peut l'être en même temps que le bacille de Calmette-Guérin (BCG), de préférence dans les 24 heures suivant la naissance. Toutefois, à moins d'être formulé en associations fixes, le vaccin anti-hépatite B et les autres vaccins administrés au cours de la même visite doivent l'être en des points différents.

Calendriers de vaccinations

Il y a de nombreuses possibilités d'intégrer le vaccin anti-hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination et le choix du calendrier dépend principalement de considérations d'ordre programmatique. Puisque la transmission périnatale ou post-natale précoce est une cause importante d'infections chroniques dans le monde, la première dose devrait être administrée dès que possible (<24 heures) après la naissance, même dans les pays de faible endémie. La dose à la naissance doit être suivie par 2 ou 3 doses espacées au minimum de 4 semaines. Des intervalles plus longs peuvent accroître les titres en anticorps anti-HBs mais pas les taux de séroconversion.

La primovaccination contre l'hépatite B consiste habituellement en 3 doses de vaccin (c'est-à-dire 1 dose de vaccin monovalent à la naissance, suivie de 2 doses de vaccin monovalent ou associé). Toutefois, pour des raisons programmatiques, on peut en

²⁷ Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855-1859.

²⁸ Grading table I with key references. Conclusions: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent hepatitis B infection; (ii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent incidence of hepatocellular carcinoma; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 24 hours of birth to prevent mortality from HCC. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf

²⁹ Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:734-746.

³⁰ Grading table II with key references. Conclusion: (i) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent HBV infection; (ii) moderate-quality evidence to support effectiveness of hepatitis B vaccine given within 7 days of birth to prevent chronic HBV infection. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf

²⁷ Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855-1859.

²⁸ Tableau I avec références principales. Conclusions : i) données de qualité moyenne en faveur de l'efficacité du vaccin anti hépatite B administré dans les 24 heures suivant la naissance pour prévenir une infection par le virus de l'hépatite B ; ii) donnée de qualité médiocre en faveur de l'efficacité du vaccin anti-hépatite B administré dans les 24 heures suivant la naissance pour abaisser l'incidence du cancer du foie ; iii) données de qualité médiocre en faveur de l'efficacité du vaccin anti-hépatite B administré dans les 24 heures suivant la naissance pour abaisser la mortalité par cancer du foie. Pour de plus amples informations, voir: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf

²⁹ Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:734-746.

³⁰ Tableau I avec références principales. Conclusions : i) données de qualité moyenne en faveur de l'efficacité de l'administration du vaccin anti-hépatite B dans les sept jours suivant la naissance pour prévenir une infection à VHB ; ii) données de qualité moyenne en faveur de l'efficacité de l'administration du vaccin anti-hépatite B dans les sept jours suivant la naissance pour prévenir l'infection chronique à VHB. Pour de plus amples informations, voir: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf

for programmatic reasons (for example, 1 monovalent birth-dose followed by 3 monovalent or combined vaccine doses), administered according to the schedules of national routine immunization programmes. For older children and adults, the primary series of 3 doses with appropriate intervals applies.

The timely delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine (that is, within 24 hours of birth) should be a performance measure for all immunization programmes. To better monitor the delivery of doses given within 24 hours of birth, these doses should be counted as a birth dose of hepatitis B vaccine to differentiate them from first doses given later. Where subsequent doses of hepatitis B vaccine are given in combination with other antigens (often referred to as Combo 1, Combo 2 and Combo 3), the Combo 3 dose will contain the fourth dose of hepatitis B vaccine.

Ensuring that all infants receive a dose of hepatitis B vaccine within 24 hours of birth requires implementation of specific programmatic measures. Increasing the number of infants born in facilities or attended by trained health staff would improve birth dose coverage. Ensuring that there is coordination between immunization services and maternal health services is important so that vaccine is available at the place of delivery or immediately after birth. Expanding vaccine management systems and innovative outreach to provide vaccine for home births³¹ will ensure that hepatitis vaccine is available in settings where births take place. Efforts to develop new heat-stable and freeze-stable hepatitis B vaccine will aid these attempts. In addition, health promotion efforts aimed at parents and training aimed at providers are needed to increase awareness about the importance of administering hepatitis B vaccine within 24 hours of birth.³²

Data on immunogenicity suggest that in any age group, interruption of the vaccination schedule does not require restarting the vaccine series. If the primary series is interrupted after the first dose, the second dose should be administered as soon as possible and the second and third doses separated by a minimum interval of 4 weeks; if only the third dose is delayed, it should be administered as soon as possible.³³

Preterm infants should be vaccinated at birth and subsequently enter the national hepatitis B vaccination schedule. However, if an infant's birth weight is <2000 g, the vaccine dose given at birth should not be counted towards the primary series and 3 additional doses should be given according to the national vaccination schedule.

³¹ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.

³² Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:456–461.

³³ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*, 1995, 345: 1111–1112.

administrer 4 doses (par exemple, 1 dose de vaccin monovalent à la naissance, suivie de 3 doses de vaccin monovalent ou associé), conformément aux calendriers des programmes nationaux de vaccination systématique. Pour les enfants plus âgés et les adultes, la première série de 3 doses espacées convenablement s'applique.

L'administration en temps voulu d'une dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance (c'est-à-dire dans les 24 heures suivant cette dernière) doit être une mesure de performance de tous les programmes de vaccination. Pour mieux suivre l'administration des doses dans les 24 heures suivant la naissance, celles-ci doivent être comptées comme doses de vaccin anti-hépatite B à la naissance, afin de les différencier des doses suivantes. Lorsque les doses ultérieures sont administrées en association avec d'autres antigènes (doses auxquelles il est souvent fait référence sous le nom de dose associée 1, dose associée 2 et dose associée 3), la dose associée 3 contiendra la quatrième dose de vaccin anti-hépatite B.

Faire en sorte que tous les nourrissons reçoivent une dose de vaccin anti-hépatite B dans les 24 heures suivant la naissance exige la mise en œuvre de mesures programmatiques spéciales. Le fait d'accroître le nombre de nourrissons nés dans des établissements ou le nombre d'accouchements assistés par du personnel de santé qualifié permettra d'améliorer la couverture de la dose administrée à la naissance. Il est important de faire en sorte qu'il y ait une coordination entre les services de vaccination et les services de santé maternelle de façon que le vaccin soit disponible sur le lieu de l'accouchement ou immédiatement après la naissance. Le fait d'étendre les systèmes de gestion des vaccins et de trouver des solutions novatrices pour que ces derniers soient disponibles lors des accouchements à domicile³¹ permettra d'assurer que le vaccin anti-hépatite B soit disponible là où ont lieu les naissances. Les efforts visant à mettre au point un nouveau vaccin anti-hépatite B thermostable (résistant tant à une chaleur qu'à un froid extrêmes) vont dans ce sens. En outre, des efforts de promotion de la santé en direction des parents et une formation destinée aux prestataires sont nécessaires pour bien faire comprendre l'importance qu'il y a à administrer le vaccin hépatite B dans les 24 heures suivant la naissance.³²

Les données relatives à l'immunogénicité laissent à penser que quelle que soit la classe d'âge, une interruption du calendrier de vaccination n'exige pas qu'on le reprenne ensuite à zéro. Si la première série de vaccins est interrompue après la première dose, la deuxième doit être administrée dès que possible, la deuxième et la troisième étant espacées au minimum de 4 semaines; s'il ne manque que la troisième dose, elle doit être administrée dès que possible.³³

Les prématurés doivent être vaccinés à la naissance et être inscrits par la suite dans le calendrier national de vaccination contre l'hépatite B. Mais si le poids de naissance d'un nourrisson est <2000 g, la dose de vaccin administrée à la naissance ne doit pas compter pour la primovaccination et il faudra administrer 3 doses supplémentaires conformément au calendrier national de vaccination.

³¹ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.

³² Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:456–461.

³³ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*, 1995, 345: 1111–1112.

Catch-up strategies

In countries with intermediate endemicity or low endemicity, substantial disease burden may result from acute and chronic infection acquired by older children, adolescents and adults, many of whom may have been born prior to universal vaccination. In these countries, implementation of routine infant immunization will produce broad population-based immunity to HBV infection and eventually prevent transmission among all age groups. However, time-limited catch-up strategies targeted at unvaccinated people in older age groups might be needed to hasten the development of population-based immunity and to decrease more rapidly the incidence of acute hepatitis B.

Possible target groups for catch-up immunization include age-specific cohorts (for example, young adolescents) and people with risk factors for acquiring HBV infection. The establishment of surveillance for acute hepatitis B and the performance of seroprevalence studies on HBV infection can assist in determining the groups at highest risk of acquiring infection (for example, health workers,³⁴ travellers to areas where HBV-infection is prevalent,³⁵ injecting drug users, men who have sex with men, and people with multiple sex partners). Vaccination and other prevention efforts may be targeted at these groups.

Mandatory hepatitis B vaccination for school and university entry has been implemented in some settings and has resulted in rapid adoption of hepatitis B vaccination among school-aged children and adolescents across entire communities. Similarly, work-place policies that mandate or encourage hepatitis B vaccination may result in high vaccination coverage among health-care workers and other groups at risk of occupational exposure.

The availability and use of free or low-cost vaccine, as well as standing orders to routinely offer the vaccine in settings where a high proportion of the clientele is likely to be at high risk for infection (such as in clinics for sexually transmitted diseases, centres for injecting drug users, correctional facilities and services targeting men who have sex with men) would remove many of the barriers to protecting these at-risk populations from HBV infection.

Duration of protection and need for booster injections

The higher the peak anti-HBs concentrations following immunization the longer it usually takes for antibody levels to decline to ≤ 10 mIU/ml.²³ A number of long-term follow-up studies from various epidemiological settings have confirmed that HBsAg-carrier status or

³⁴ Workers' health: global plan of action. Sixtieth World Health Assembly, 2007 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R26-en.pdf, accessed September 2009) (WHA60/A60_R26).

³⁵ Vaccine-preventable diseases and vaccines. In: *International travel and health*. Geneva, WHO, 2009:106–107 (available at <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>).

Stratégies de rattrapage

Dans les pays où l'endémicité est intermédiaire ou faible, une charge de morbidité non négligeable peut résulter d'infections aiguës et chroniques contractées par des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes, dont beaucoup ont pu naître avant que la vaccination ne soit universelle. Dans ces pays, la mise en œuvre d'une vaccination systématique des nourrissons produira une immunité collective contre l'infection à VHB dans la population et permettra au bout du compte d'éviter la transmission dans toutes les classes d'âge. Mais des stratégies de rattrapage limitées dans le temps, ciblées sur les personnes des classes d'âge supérieures non vaccinées pourraient être nécessaires pour accélérer le développement de cette immunité collective et faire baisser plus rapidement l'incidence de l'hépatite B aiguë.

Les groupes cibles possibles de cette vaccination de rattrapage comprennent des cohortes d'âge précises (par exemple jeunes adolescents) et les personnes présentant des facteurs de risque d'infection par le VHB. La mise en place d'une surveillance de l'hépatite B aiguë et la réalisation d'études de séroprévalence sur l'infection par le VHB peuvent aider à déterminer quels sont les groupes à plus haut risque (par exemple les agents de santé,³⁴ les voyageurs se rendant dans des zones où l'infection par le VHB est fréquente,³⁵ les utilisateurs de drogues intraveineuses, les hommes ayant des rapports avec d'autres hommes et les personnes ayant des partenaires multiples). La vaccination et les autres efforts de prévention doivent être ciblés sur ces groupes.

La vaccination obligatoire contre l'hépatite B pour l'entrée à l'école et à l'université a été mise en œuvre dans certains endroits et a entraîné l'adoption rapide de ce vaccin chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents dans des communautés entières. De la même façon, les politiques qui, sur les lieux de travail, rendent obligatoire ou encouragent la vaccination contre l'hépatite B peuvent aboutir à une couverture vaccinale élevée chez les agents de soins de santé et les autres groupes présentant des risques d'exposition professionnelle.

La disponibilité et l'utilisation d'un vaccin gratuit ou peu coûteux, de même que des commandes permanentes permettant d'offrir systématiquement le vaccin dans les endroits où une proportion élevée de la clientèle est susceptible d'être exposée au risque d'infection (comme les dispensaires pour maladies sexuellement transmissibles, les centres destinés aux utilisateurs de drogues intraveineuses, les établissements pénitentiaires et les services ciblant les hommes ayant des rapports avec d'autres hommes) lèveraient bien des obstacles à la protection de ces populations à risque.

Durée de la protection et nécessité des rappels

Plus le pic des concentrations d'anticorps anti-HBs est élevé après vaccination, plus il faudra de temps pour que ces concentrations d'anticorps baissent ≤ 10 mIU/ml.²³ Un certain nombre d'études de suivi à long terme effectuées dans diverses situations épidémiologiques ont confirmé que l'état de porteur

³⁴ Plan d'action mondial pour la santé des travailleurs : Soixantième Assemblée mondiale de la Santé, 2007 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R26-fr.pdf, consulté en septembre 2009). (WHA60/A60_R26).

³⁵ Maladies évitables par la vaccination et vaccins. Dans: *Voyages internationaux et santé*. Genève, OMS, 2009:117–118 (consultable sur http://www.who.int/ith/ITH2009_Chapter6_fr.pdf).

clinical HBV-disease rarely occurs among successfully vaccinated individuals even when the anti-HBs concentrations decline to ≤ 10 mIU/ml over time.^{20,36,37} Even an absent anamnestic response following booster vaccination may not necessarily signify susceptibility to HBV in such individuals.³⁸ A study conducted in China, Province of Taiwan,³⁹ showed that immunization remained highly efficacious in reducing the HBsAg positivity rate 15–18 years after a 4-dose series of infant vaccination, despite 63.0% of vaccinees having no protective anti-HBs; and anti-HBs remained undetectable in 28.7% (158/551) of participants after a booster dose. Similarly, a randomized controlled trial in the Gambia showed that vaccination during early childhood can provide long-lasting protection against HBsAg carriage, despite the fact that 15 years after vaccination, fewer than half of the vaccinees had detectable anti-HBs antibody titres.⁴⁰ Furthermore, observational studies have shown the effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine in preventing infection up to 22 years postvaccination of infants.⁴¹ Although knowledge about the duration of protection against infection and disease following hepatitis B vaccination is still incomplete, including knowledge on the potential role of natural subclinical boosting, there is no compelling evidence for recommending administering a booster dose of hepatitis B vaccine in routine immunization programmes.

Hepatitis B vaccination of immunocompromised individuals

Some infants born prematurely with low birth weight (<2000 g) may not respond well to vaccination at birth.⁴² However, by 1 month of chronological age, premature infants, regardless of their initial weight or gestational age at birth, are likely to respond adequately.⁴³

Immunosuppressive illnesses, including advanced HIV infection, chronic renal failure, chronic liver disease,

de l'HBs Ag ou l'hépatite B clinique se rencontre rarement chez les sujets vaccinés avec succès, même si les concentrations d'anticorps anti-HBs baissent ≤ 10 mIU/ml avec le temps.^{20,36,37} Même l'absence de réponse anamnestic suite à une dose de rappel ne signifie pas nécessairement que ces sujets soient sensibles au VHB.³⁸ Une étude effectuée en Chine, Province de Taiwan,³⁹ a montré que la vaccination restait extrêmement efficace pour réduire le taux de positivité de l'HBs Ag 15 à 18 ans après une série de 4 doses de vaccin administrées chez le nourrisson, bien que 63,0% des vaccinés n'aient aucun anticorps anti-HBs protecteur; et que les anticorps anti-HBs soient restés indétectables chez 28,7% (158/551) des participants après administration d'un rappel. De la même façon, un essai contrôlé randomisé effectué en Gambie a montré que la vaccination au cours de la petite enfance pouvait conférer une protection de longue durée contre le portage de l'HBs Ag, malgré le fait que 15 ans après la vaccination moins de la moitié des vaccinés aient présenté des titres d'anticorps anti-HBs décelables.⁴⁰ En outre, des études d'observation ont montré l'efficacité de la première série de doses de vaccin contre l'hépatite B pour prévenir l'infection jusqu'à 22 ans après la vaccination des nourrissons.⁴¹ Bien que nos connaissances concernant la durée de la protection conférée contre l'infection et la maladie par la vaccination anti-hépatite B soient encore incomplètes, notamment en ce qui concerne le rôle potentiel joué par un rappel naturel infraclinique, rien ne permet de penser de façon convaincante qu'il faille recommander d'administrer une dose de rappel du vaccin anti-hépatite B dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

Vaccination contre l'hépatite B des sujets immunodéprimés

Certains nourrissons nés prématurément avec un faible poids de naissance (<2000 g) peuvent ne pas bien répondre à la vaccination à la naissance.⁴² Toutefois, à l'âge chronologique d'1 mois, ces prématurés vont vraisemblablement montrer une réponse suffisante, quel qu'ait été leur poids de naissance ou leur âge gestationnel initial.⁴³

Les maladies immunosuppressives, notamment l'infection à VIH avancée, l'insuffisance rénale chronique, la maladie hépa-

³⁶ Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1–6.

³⁷ Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2:941–945.

³⁸ Hammitt LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*, 2007, 25:6958–6964.

³⁹ Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419–1426.

⁴⁰ van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528–1535.

⁴¹ Grading table III with key references. Conclusion: (i) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent any HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (ii) high-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent chronic HBV infection at 15 years post-vaccination of infants; (iii) low-quality evidence to support effectiveness of a primary series of hepatitis B vaccine to prevent HBV infection at up to 22 years post-vaccination of infants. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf

⁴² Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.

⁴³ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

³⁶ Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1–6.

³⁷ Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2:941–945.

³⁸ Hammitt LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*, 2007, 25:6958–6964.

³⁹ Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419–1426.

⁴⁰ van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528–1535.

⁴¹ Tableau III avec références principales. Conclusions: i) données de qualité en faveur de l'efficacité de la primovaccination contre l'hépatite B pour prévenir toute infection à VHB dans les 15 ans suivant la vaccination des nourrissons; ii) données de qualité en faveur de l'efficacité de la primovaccination contre l'hépatite B pour prévenir toute infection chronique à VHB dans les 15 ans suivant la vaccination des nourrissons; iii) données de qualité médiocre en faveur de l'efficacité de la primovaccination contre l'hépatite B pour prévenir une infection à VHB jusqu'à 22 ans après la vaccination des nourrissons. Pour de plus amples informations, voir: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf

⁴² Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.

⁴³ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

coeliac disease and diabetes, are associated with reduced immunogenicity following vaccine administration. In people who are HIV-positive, factors such as viral load, CD4 cell count, sex, age, type and duration of HAART, and type of AIDS-defining illness have affected the immunological response to hepatitis B-vaccination. To obtain adequate protection, it is essential that HIV-positive individuals are vaccinated as early as possible. In more advanced stages, increasing the dose of the recombinant HBsAg from 10 µg to 40 µg was not found to improve the rate of anti-HBs seroconversion.⁴⁴

Patients suffering from chronic renal failure are at particular risk of infection with HBV. In some settings these patients have been offered schedules containing >3 doses or larger doses of the vaccine, or both. Two meta-analyses did not demonstrate any difference in protective effectiveness among a 3-dose schedule and more extensive schedules, although older age was associated with impaired immunological response.⁴⁵ The recombinant hepatitis B vaccine intended for adult patients with renal insufficiency is more reactogenic, but elicits an earlier, higher and more long-lasting antibody response than a corresponding series of 4 double doses of standard hepatitis B vaccine.⁴⁶

Contraindications

Hepatitis B vaccine is contraindicated only for individuals with a history of allergic reactions to any of the vaccine's components. Neither pregnancy nor lactation is a contraindication for use of this vaccine. Both premature infants and HIV-positive individuals can receive this vaccine.

Prevaccination and postvaccination testing

Prevaccination serological testing is not recommended as routine practice. However, where laboratory facilities are available and it is considered cost-effective, serological screening may reduce the number of unnecessary vaccinations of people who are already immune to HBV infection and provide an opportunity to refer people with chronic hepatitis B for care and treatment. Prevaccination testing can be done with a single test (anti-HBc) or with a panel of tests (for example, anti-HBs and HBsAg). When a single test is used, anti-HBc is the test of choice because it identifies all people with previous HBV infection, including those with chronic infection. If prevaccination testing for anti-HBs is used to determine immunity after possible prior infection, then testing for HBsAg must also be performed to identify people with chronic infection. Regardless of the indication for serological testing, people found to be infected with HBV should be protected from stigma and discrimination.

tique chronique, la maladie de coeliaque et le diabète, sont associées à une immunogénicité réduite suite à l'administration des vaccins. Chez les sujets VIH positifs, des facteurs comme la charge virale, la numération des CD4, le sexe, l'âge, le type et la durée du traitement antiviral hautement actif et le type de maladie définissant le sida ont eu un effet sur la réponse immunitaire au vaccin anti-hépatite B. Pour obtenir une protection suffisante, il est essentiel que les sujets VIH-positifs soient vaccinés dès que possible. Dans les stades plus avancés, le fait d'augmenter la dose d'HBs Ag recombiné en la faisant passer de 10 µg à 40 µg n'a pas permis d'améliorer le taux de séroconversion anti-HBs.⁴⁴

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont particulièrement exposés au risque d'infection par le VHB. Dans certains endroits, on leur a appliqué des calendriers contenant >3 doses ou des doses plus importantes de vaccins, ou les deux. Deux méta-analyses n'ont pas relevé de différence d'efficacité protectrice entre un calendrier en 3 doses et des calendriers comportant plus, même si l'âge plus avancé a été associé à une réponse immunologique altérée.⁴⁵ Le vaccin anti-hépatite B recombiné destiné aux adultes souffrant d'insuffisance rénale est plus réactogène, mais suscite une réponse en anticorps plus précoce, plus importante et de plus longue durée qu'une série correspondante de 4 doubles doses de vaccin anti-hépatite B standard.⁴⁶

Contre-indications

Le vaccin anti-hépatite B n'est contre-indiqué que chez les sujets ayant des antécédents de réactions allergiques à l'un de ses constituants. Ni la grossesse ni l'allaitement ne sont des contre-indications à l'utilisation de ce vaccin. Les prématurés comme les sujets VIH positifs peuvent le recevoir.

Epreuves avant et après vaccination

Les épreuves sérologiques avant vaccination ne sont pas recommandées dans la pratique courante. Cependant, lorsque l'on dispose d'installations de laboratoire et qu'il est considéré comme d'un bon rapport coût/efficacité, le dépistage sérologique peut permettre de réduire le nombre de vaccinations inutiles de personnes déjà immunisées contre l'infection à VHB et fournit l'occasion d'adresser les personnes souffrant d'une hépatite B chronique à des services de soins et de traitement. Les épreuves avant vaccination peuvent être effectuées au moyen d'un test unique (anti-HBc) ou d'une batterie de tests (par exemple anti-HBs et HBs Ag). Lorsqu'on utilise un test unique, l'anti-HBc est l'épreuve de choix parce qu'elle permet de recenser toutes les personnes ayant eu une infection à VHB antérieure, y compris celles qui souffrent d'une infection chronique. Si l'on effectue une épreuve de recherche d'anti-HBs avant vaccination pour déterminer le degré d'immunité après une éventuelle infection antérieure, alors on effectuera également une recherche de l'HBs Ag pour recenser les personnes présentant une infection chronique. Quelle que soit l'indication de l'épreuve sérologique, les personnes infectées par le VHB doivent être protégées contre toute stigmatisation et discrimination.

⁴⁴ Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006,3:9.

⁴⁵ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.

⁴⁶ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856–862.

⁴⁴ Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006,3:9.

⁴⁵ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.

⁴⁶ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856–862.

Routine postvaccination testing for immunity is not necessary, but it is recommended for high-risk individuals whose subsequent clinical management depends on knowledge of their immune status. The following groups should be considered for postvaccination testing: (i) people at risk of occupationally acquired infection; (ii) infants born to HBsAg-positive mothers; (iii) chronic haemodialysis patients, people infected with HIV and other immunocompromised people; and (iv) sex partners or needle-sharing partners of people who are HBsAg positive. Testing should be performed 1–2 months after administration of the last dose of the vaccine series using a method that allows for determination of a protective concentration of anti-HBs (≥ 10 mIU/ml).

The European Consensus Group on Hepatitis B Immunity recommends that people who are immunocompromised should be tested annually to assess anti-HBs concentrations.⁴⁷ Those found to have anti-HBs concentrations < 10 mIU/ml after the primary vaccine series should be revaccinated. Administering 3 additional doses, followed by anti-HBs testing 1–2 months after the third dose, is usually more practical than serological testing after ≥ 1 doses of vaccine. People who do not respond to revaccination should be tested for HBsAg.

For people who have been vaccinated previously or whose vaccination status is unknown, interpreting anti-HBs results can be problematic since vaccine responders may remain protected even when anti-HBs concentrations are no longer detectable. Positive anti-HBs results occurring in people who did not complete a vaccine series might not imply that they have long-term protection against infection.⁴⁸

Vaccine-associated adverse events

Adverse events following immunization against hepatitis B are infrequent and generally mild. In placebo-controlled studies, reported events, such as myalgia and transient fever, have not occurred more frequently than in a placebo group ($< 10\%$ in children, 30% in adults), with the exception of local pain. Despite numerous long-term studies, there is no evidence of serious adverse events that have been causally linked to hepatitis B vaccination. Reports of severe anaphylactic reactions are very rare. Data do not indicate a causal association between hepatitis B vaccine and Guillain-Barré syndrome or demyelinating disorders, including multiple sclerosis, nor are there any epidemiological data to support a causal association between hepatitis B vaccination and chronic fatigue syndrome, arthritis, autoimmune disorders, asthma, sudden infant death syndrome or diabetes.^{49,50,51} WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) has

Les épreuves systématiques de contrôle de l'immunité après vaccination ne sont pas nécessaires, mais elles sont recommandées pour les sujets à haut risque dont la prise en charge clinique ultérieure repose sur la connaissance de leur état immunitaire. Les épreuves après vaccination sont applicables aux groupes suivants: i) sujets à risque d'infection contractée professionnellement; ii) nourrissons nés de mères HBs Ag positives; iii) hémodialysés chroniques, sujets infectés par le VIH et autres personnes immunodéprimées; et iv) partenaires sexuels ou personnes partageant des aiguilles avec des sujets HBs Ag positifs. Le test doit être effectué tous les 1 à 2 mois après administration de la dernière dose du vaccin au moyen d'une méthode qui permette la détermination d'une concentration protectrice d'anticorps anti-HBs (≥ 10 mUI/ml).

Le Groupe de consensus européen sur l'immunité contre l'hépatite B recommande que les personnes immunodéprimées soient testées chaque année afin d'évaluer leurs concentrations d'anticorps anti-HBs.⁴⁷ Celles qui ont des concentrations < 10 mUI/ml à la suite de la série de primovaccination doivent être revaccinées. Il est en général plus pratique d'administrer 3 doses supplémentaires, suivies d'une recherche des anticorps anti-HBs 1 à 2 mois après la troisième dose, que d'effectuer une épreuve sérologique après ≥ 1 dose de vaccin. Les personnes qui ne répondent pas à la revaccination doivent subir un test de recherche de l'HBs Ag.

Pour les gens qui ont été vaccinés antérieurement ou dont l'état vaccinal n'est pas connu, l'interprétation des résultats de la recherche d'anti-HBs peut poser des problèmes puisque les sujets ayant répondu au vaccin peuvent rester protégés même en l'absence de concentration d'anticorps anti-HBs décelables. Une recherche d'anti-HBs Ag positive chez des sujets qui n'ont pas reçu une série complète de doses de vaccin n'implique peut être pas qu'ils soient protégés à long terme contre l'infection.⁴⁸

Manifestations indésirables associées au vaccin

Les manifestations indésirables faisant suite à la vaccination contre l'hépatite B sont peu fréquentes et généralement bénignes. Dans des études contrôlées contre placebo, les manifestations rapportées telles les myalgies et fièvres transitoires, ne se sont pas produites plus fréquemment que dans le groupe placebo ($< 10\%$ chez l'enfant, 30% chez l'adulte), à l'exception d'une douleur locale. Malgré de nombreuses études à long terme, rien ne permet de penser qu'il y ait eu des manifestations indésirables graves ayant un lien de cause à effet avec la vaccination contre l'hépatite B. Les rapports faisant état de réactions anaphylactiques graves sont très rares. Les données n'indiquent pas une association de cause à effet entre le vaccin contre l'hépatite B et le syndrome de Guillain-Barré ou des maladies démyélinisantes, y compris la sclérose en plaques, pas plus qu'il n'existe de données épidémiologiques en faveur d'une association causale entre la vaccination contre l'hépatite B et le syndrome de fatigue chronique, l'arthrite, les maladies auto-immunes, l'asthme, le syndrome de mort subite du nourrisson ou le diabète.^{49,50,51} Le Comité

⁴⁷ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561–565.

⁴⁸ Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205–241.

⁴⁹ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105–1110.

⁵⁰ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736–745.

⁵¹ Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225–231.

⁴⁷ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561–565.

⁴⁸ Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205–241.

⁴⁹ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105–1110.

⁵⁰ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736–745.

⁵¹ Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225–231.

confirmed the excellent safety profile of hepatitis B vaccine.⁵²

Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination

Cost-effectiveness studies indicate that vaccinating newborn infants against hepatitis B is cost effective in countries with a low prevalence, an intermediate prevalence and a high prevalence of hepatitis B.^{53,5} Recent studies in the Gambia showed that when compared with no intervention a hepatitis B vaccination programme would cost US\$ 28 per disability-adjusted life year (DALY) averted from the societal perspective,⁵⁴ or US\$ 47 per DALY averted from the payer's perspective. Comparable results have been obtained in Mozambique.⁵⁵ In a few areas where there is very low endemicity, the economic evidence to enable a rational choice between selective and universal vaccination remains inconclusive but is based on the high vaccine costs of the late 1990s.⁵⁶ There is evidence to suggest that routinely vaccinating high-risk adults in settings such as prisons, sexually transmitted disease clinics, drug treatment centres and needle exchange programmes could be cost-saving.⁵⁷

Passive immunization against hepatitis B

Temporary immunity may be obtained by administering HBIG for postexposure prophylaxis.⁵⁸ HBIG prophylaxis in conjunction with HBV vaccination (that is, active immunization) may be of additional benefit for: (i) newborn infants whose mothers are HBsAg-positive, particularly if they are also HBeAg positive; (ii) people who have had percutaneous or mucous-membrane exposure to HBsAg-positive blood or body fluids; (iii) people who have been sexually exposed to an HBsAg-positive person; and (iv) patients who need protection from recurrent HBV infection following liver transplantation.

As a rule, HBIG should be used as an adjunct to hepatitis B vaccine. HBIG does not appear to suppress active anti-HBs formation following simultaneous administration of HBIG and hepatitis B vaccine.² In fact, improved protection has been demonstrated in neonates immunized with hepatitis B vaccine and

consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS a confirmé l'excellent profil d'innocuité du vaccin anti-hépatite B.⁵²

Coût/efficacité de la vaccination anti-hépatite B

Les études de coût/efficacité indiquent un bon rapport de la vaccination des nouveau-nés contre l'hépatite B dans les pays où la prévalence de cette maladie est faible, intermédiaire et élevée.^{53,5} Des études récentes menées en Gambie ont montré que par comparaison avec la situation en l'absence d'intervention un programme de vaccination contre l'hépatite B coûterait US\$ 28 par année de vie corrigée de l'incapacité (DALY) évitée pour la société, ou US\$ 47 par DALY évitée pour ceux qui le financent.⁵⁴ Des résultats comparables ont été obtenus au Mozambique.⁵⁵ Dans quelques zones de très faible endémie, les données économiques permettant de faire un choix rationnel entre vaccination sélective et universelle restent peu concluantes, mais sont basées sur le coût élevé du vaccin à la fin des années 1990.⁵⁶ Il semble que la vaccination systématique des adultes à haut risque dans des endroits comme les prisons, les dispensaires pour maladies sexuellement transmissibles, les centres de traitement des toxicomanes et les programmes d'échange des aiguilles pourrait permettre de réaliser une économie de coût.⁵⁷

Immunsation passive contre l'hépatite B

On peut obtenir une immunité temporaire en administrant de l'immunoglobuline anti-hépatite B pour la prophylaxie post-exposition.⁵⁸ Une telle prophylaxie, conjuguée à la vaccination contre le VHB (c'est-à-dire à la vaccination active), peut présenter des avantages supplémentaires pour: i) les nouveau-nés dont les mères sont HBs Ag-positives, en particulier si elles sont également HBe Ag-positives; ii) les personnes qui ont été exposées par voie percutanée ou muqueuse à du sang ou à des liquides organiques HBs Ag-positifs; iii) les personnes ayant été sexuellement exposées à une personne HBs Ag-positive; et iv) les patients qui doivent être protégés contre une infection récurrente par le VHB suite à une transplantation hépatique.

En règle générale, les immunoglobulines anti-hépatite B doivent être utilisées en complément du vaccin anti-hépatite B. Elles ne semblent pas supprimer la formation active d'anti-HBs suite à leur administration simultanée avec le vaccin anti-hépatite B.² En réalité, on a mis en évidence une meilleure protection chez les nouveau-nés immunisés au moyen du vaccin anti-hépatite B

⁵² See http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/en/index.html

⁵³ Harris A, Yong K, Kermod M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222-229.

⁵⁴ Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833-842.

⁵⁵ Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50-59.

⁵⁶ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1-7.

⁵⁷ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316-318.

⁵⁸ Grading table IV with key references. Conclusion: moderate-quality evidence to support effectiveness of HBIG given at birth to prevent HBV infection. For additional information, see: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_hbig.pdf

⁵² Voir http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/fr/index.html

⁵³ Harris A, Yong K, Kermod M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222-229.

⁵⁴ Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833-842. (résumé en français)

⁵⁵ Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50-59 (résumé en français).

⁵⁶ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1-7.

⁵⁷ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316-318.

⁵⁸ Tableau IV avec références principales. Conclusion: i) données de qualité moyenne en faveur de l'efficacité des immunoglobulines anti-hépatite B administrées à la naissance pour prévenir l'infection à VHB. Pour de plus amples informations, voir: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_hbig.pdf

HBIG when compared with hepatitis B vaccine alone.²⁶

In full-term neonates born to mothers who are HBsAg-positive but HBeAg-negative, protection against perinatally acquired infection achieved by immediate vaccination against HBV (given within 24 hours) may not be significantly improved by the addition of HBIG. Additionally, owing to concerns related to supply, safety and cost, the use of HBIG is not feasible in most settings.⁵⁹

WHO position on hepatitis B vaccine

All infants should receive their first dose of hepatitis B vaccine as soon as possible after birth, preferably within 24 hours. In countries where there is high disease endemicity and where HBV is mainly spread from mother to infant at birth or from child to child during early childhood, providing the first dose at birth is particularly important, but even in countries where there is intermediate endemicity or low endemicity an important proportion of chronic infections are acquired through early transmission.

Delivery of hepatitis B vaccine within 24 hours of birth should be a performance indicator for all immunization programmes, and reporting and monitoring systems should be strengthened to improve the quality of data on the birth dose. National strategies to prevent perinatal transmission should include providing hepatitis B vaccine at birth and ensuring high coverage of the birth dose through a combination of strengthened maternal and infant care at birth with skilled health workers present to administer the vaccine and innovative outreach to provide vaccine for children born at home.

The birth dose should be followed by 2 or 3 doses to complete the primary series. In most cases, 1 of the following 2 options is considered appropriate: (i) a 3-dose schedule of hepatitis B vaccine, with the first dose (monovalent) being given at birth and the second and third (monovalent or combined vaccine) given at the same time as the first and third doses of DTP vaccine; or (ii) 4 doses, where a monovalent birth dose is followed by 3 monovalent or combined vaccine doses, usually given with other routine infant vaccines. This approach may be more costly but programmatically simpler than the 3-dose schedule and does not result in underimmunization of those who do not have access to the birth dose.

There is no evidence to support the need for a booster dose of hepatitis B vaccine in routine immunization programmes.

Catch-up vaccination should be considered for cohorts of children with low coverage as a way to increase the number of protected children. Priority should be given to younger age groups since the risk for chronic infection is highest in those cohorts. Catch-up immunization

et des immunoglobulines anti-hépatite B, par comparaison avec le vaccin seul.²⁶

Chez les nouveau-nés nés à terme de mères HBs Ag-positives mais HBe Ag-négatives, la protection contre l'infection périnatale obtenue par la vaccination immédiate contre le VHB (c'est-à-dire dans les 24 heures) n'est peut-être pas améliorée de manière significative par l'adjonction d'immunoglobulines. De plus, en raison de préoccupations liées à l'approvisionnement, à l'innocuité et au coût, le recours aux immunoglobulines n'est pas réalisable dans la plupart des endroits.⁵⁹

Position de l'OMS concernant le vaccin anti-hépatite B

Tous les nourrissons devraient recevoir leur première dose de vaccin anti-hépatite B dès que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures. Dans les pays où cette maladie est fortement endémique et où le VHB est principalement propagé de la mère au nourrisson au moment de la naissance ou d'un enfant à l'autre au cours de la petite enfance, il est particulièrement important d'administrer la première dose à la naissance mais, même dans les pays d'endémie intermédiaire ou faible, une proportion importante d'infections chroniques sont contractées à l'occasion d'une transmission précoce.

L'administration du vaccin anti-hépatite B dans les 24 heures suivant la naissance doit être un indicateur de performance de tous les programmes de vaccination et il faut renforcer les systèmes de notification et de suivi afin d'améliorer la qualité des données relatives à cette première dose. Les stratégies nationales visant à prévenir la transmission périnatale doivent comprendre l'administration du vaccin anti-hépatite B à la naissance et faire en sorte d'obtenir une couverture élevée de cette dose à la naissance en associant le renforcement des soins maternels et infantiles à la naissance avec présence d'agents de santé qualifiés pour administrer le vaccin à des prestations novatrices aux groupes mal desservis permettant de fournir le vaccin aux enfants nés à domicile.

La dose à la naissance doit être suivie de 2 ou 3 autres doses afin de compléter la primovaccination. Dans la plupart des cas, l'une des 2 possibilités suivantes est considérée comme appropriée: i) un calendrier en 3 doses, dont la première (vaccin monovalent) est administrée à la naissance et la seconde et la troisième (vaccin monovalent ou vaccin associé) en même temps que les première et troisième doses de DTC; ou ii) 4 doses, où la dose de vaccin monovalent à la naissance est suivie par 3 doses de vaccin monovalent ou associé, généralement administrées avec d'autres vaccins. Cette stratégie est peut-être plus coûteuse mais elle est plus simple à mettre en œuvre sur le plan programmatique que le calendrier en 3 doses et n'entraîne pas la sous-vaccination de ceux qui n'ont pas accès à la dose à la naissance.

Rien ne permet de penser qu'il soit nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin anti-hépatite B dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

On peut envisager une vaccination de rattrapage pour les cohortes d'enfants montrant une faible couverture de façon à accroître le nombre d'enfants protégés. La priorité devra être accordée aux classes d'âge plus jeunes puisque le risque d'infection chronique est plus élevé dans ces cohortes. La vaccina-

⁵⁹ See No. 23, 2009, pp. 220–236.

⁵⁹ Voir N° 23, 2009, pp. 220-236.

is a time-limited opportunity for prevention and should be considered based on the available resources and prioritization of these activities.

The need for catch-up vaccination in older age groups, including adolescents and adults, is determined by the baseline epidemiology of HBV infection in the country and, in particular, the relative importance of reducing acute HBV-related disease. In countries where there is high endemicity, large-scale routine vaccination of infants and young children rapidly reduces infection with and transmission of HBV. In this situation, catch-up vaccination of older children and adults is less important and is best considered after an infant immunization programme has been established and high coverage of hepatitis B vaccination among infants and young children has been achieved.

In countries where there is intermediate endemicity or low endemicity, a relatively large part of the disease burden results from acute HBV-related disease and is attributable to infection acquired by older children, adolescents and adults. In these epidemiological settings, catch-up strategies targeted at adolescents could be considered as a supplement to routine infant vaccination. Possible additional target groups for catch-up vaccination include people with risk factors for acquiring HBV infection, such as those who frequently require blood or blood products, dialysis patients, recipients of solid organ transplantations, people interned in prisons, injecting drug users, household and sexual contacts of people with chronic HBV infection, people with multiple sexual partners, as well as health-care workers and others who may be exposed to blood and blood products through their work. Also, travellers who have not completed their hepatitis B vaccination series should be offered the vaccine before leaving for endemic areas.

Worldwide experience with hepatitis B vaccine, and extensive reviews by independent expert committees, such as GACVS, confirm the excellent safety profile of hepatitis B vaccine. However, as is the case for all vaccines, continued monitoring of vaccine safety is essential.

WHO strongly recommends that all regions and associated countries develop goals for hepatitis B control appropriate to their epidemiological situation. Control goals are essential for populations or subpopulations characterized by intermediate endemicity or high endemicity of infection. Process indicators towards these goals should focus on coverage of the birth dose and coverage of 3-doses of hepatitis B vaccine. The use of outcome measures is critical to verifying achievement goals. Serological surveys of HBsAg prevalence, representative of the target population, will serve as the primary tool to measure the impact of immunization and achievement of the control goals; this should be supplemented by surveillance for acute disease and collection of mortality data. ■

tion de rattrapage est une occasion de prévention limitée dans le temps qui doit être envisagée compte tenu des ressources disponibles et du degré de priorité de ces activités.

La nécessité d'une vaccination de rattrapage dans les classes d'âge plus élevées, y compris les adolescents et les adultes, est déterminée par l'épidémiologie de l'infection à VHB qui régnait au départ dans le pays et en particulier par l'importance relative que revêt le fait de réduire le nombre de cas de maladie aiguë liée au VHB. Dans les pays de forte endémie, la vaccination systématique à grande échelle des nourrissons et des jeunes enfants réduit rapidement les taux d'infection et de transmission du VHB. En pareil cas, la vaccination de rattrapage destinée aux enfants plus âgés et aux adultes est moins importante et il vaut mieux l'envisager après avoir mis en place un programme de vaccination des nourrissons et obtenu une couverture élevée du vaccin chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Dans les pays d'endémie intermédiaire ou faible, une partie relativement importante de la charge de morbidité résulte de maladies aiguës liées au VHB et est imputable à des infections contractées par des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes. Dans ces situations épidémiologiques, des stratégies de rattrapage ciblant les adolescents pourraient être envisagées pour compléter la vaccination systématique des nourrissons. Parmi les groupes cibles supplémentaires visés par la vaccination de rattrapage figurent les sujets présentant des facteurs de risque d'infection tels que ceux qui ont souvent besoin de sang ou de produits sanguins, les dialysés, les personnes ayant bénéficié de transplantations d'organes pleins, les personnes emprisonnées, les utilisateurs de drogue intraveineuse, les contacts familiaux et sexuels de personnes présentant une infection chronique par le VHB, les personnes ayant des partenaires multiples, ainsi que les agents de soins de santé et autres personnes pouvant être exposées à du sang et à des produits sanguins de par leur profession. De plus, les voyageurs qui n'ont pas achevé leur vaccination contre l'hépatite B doivent se voir offrir le vaccin avant de partir pour des zones d'endémie.

L'expérience que l'on a du vaccin anti-hépatite B dans le monde et les examens approfondis effectués par les comités d'experts indépendants tel le GACVS confirment l'excellent profil d'innocuité du vaccin anti-hépatite B. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les vaccins, il est indispensable de continuer d'en surveiller l'innocuité.

L'OMS recommande vivement que l'ensemble des régions et pays associés élaborent des objectifs de lutte contre l'hépatite B appropriés à leur situation épidémiologique. Ces objectifs de lutte sont indispensables pour les populations ou sous-populations caractérisées par une endémie intermédiaire ou forte de cette infection. Les indicateurs de bon déroulement en vue de ces objectifs doivent se concentrer sur la couverture de la dose administrée à la naissance et la couverture des 3 doses de vaccin anti-hépatite B. Le recours à des mesures des résultats est essentiel pour vérifier que les objectifs ont bien été atteints. Des enquêtes sérologiques sur la prévalence de l'HBs Ag, représentatives de la population cible, serviront d'instrument principal pour mesurer les effets de la vaccination et la réalisation des objectifs; elles doivent être complétées par la surveillance de la maladie aiguë et le recueil des données de la mortalité. ■

Global Polio Laboratory Network: Fifteenth Annual Informal Consultation

The Fifteenth Annual Informal Consultation of the Global Polio Laboratory Network (GPLN) was held at WHO headquarters in Geneva, Switzerland, from 23 to 25 June 2009. Participants represented approximately 20% of all network laboratories and all 6 WHO regions. The GPLN operates with high efficiency. The number of laboratories has remained unchanged (at 145) for more than 15 years, yet workload has increased by 100% within the most recent 5 years. In 2008, the network confirmed the presence of wild polioviruses in 18 countries through testing of 165 000 faecal specimens for cases of acute flaccid paralysis. Outbreaks of vaccine-derived polioviruses were also confirmed in 3 countries. The GPLN has successfully reduced overall laboratory reporting time by 50% (from approximately 45 to 22 days) compared with 2006.

Key recommendations were made for improving the GPLN's quality assurance programme and for continuing research towards improving laboratory diagnostics to increase speed and efficiency of poliovirus detection. The GPLN is poised to improve detection of vaccine-derived polioviruses through the introduction of new state-of-the-art real-time polymerase chain reaction screening procedures by 2010. The detailed report of the consultation is available from the web site of the Polio Eradication Initiative at <http://www.polioeradication.org/content/meetings/LabMtn09Recs.pdf> ■

Réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite: quinzième consultation annuelle informelle

Le Réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite a tenu sa quinzième consultation annuelle informelle au Siège de l'OMS à Genève (Suisse), du 23 au 25 juin 2009. Les participants représentaient environ 20% de tous les laboratoires du Réseau provenant de l'ensemble des 6 Régions de l'OMS. Le Réseau fonctionne de manière extrêmement efficace. Le nombre de ses laboratoires (145) est resté inchangé depuis >15 ans alors que la charge de travail a augmenté de 100% au cours de ces 5 dernières années. En 2008, le Réseau a analysé 165 000 échantillons coprologiques provenant de cas de paralysie flasque aiguë et confirmé la présence du poliovirus sauvage dans 18 pays. Des flambées de poliovirus dérivés de souches vaccinales ont également été confirmées dans 3 pays. Dans l'ensemble et comparativement à 2006, le Réseau a réussi à réduire les délais de notification aux laboratoires d'environ 50% (passant de 45 à 22 jours).

Des recommandations essentielles ont été faites afin d'améliorer le programme d'assurance de la qualité du Réseau et pour poursuivre les recherches en vue d'améliorer les diagnostics de laboratoire afin d'accroître la rapidité et l'efficacité avec lesquelles on confirme la présence de poliovirus sauvages. Le réseau est prêt à améliorer le dépistage des poliovirus dérivés de souches vaccinales en mettant en place d'ici à 2010 les toutes dernières méthodes de dépistage en matière d'amplification génique (PCR) en temps réel. Un rapport détaillé peut être consulté sur le site Internet de l'Initiative d'éradication de la poliomyélite: <http://www.polioeradication.org/content/meetings/LabMtn09Recs.pdf> ■

CORRIGENDUM, TO No. 39, 2009

Page 398, second paragraph, second sentence

Please read as follows (changes shown in ***bold italics***).

In 2008, of the 46 countries in the region, 42 had MCV1 coverage rates >60%, 22 had coverage >80% and 9 had coverage >90%; in 2008, of the **6** countries that provide a second dose of measles-containing vaccine (MCV2) through routine services, 3 had MCV2 coverage rates ≥80% (Algeria, Lesotho and the Seychelles), 2 (South Africa and Swaziland) had **70%** MCV2 coverage **and 1 (Mauritius) did not report MCV2 coverage.**

RECTIFICATIF AU No. 39, 2009

Page 398, deuxième paragraphe, deuxième phrase

Prière de lire comme suit (changements indiqués en ***gras italique***).

En 2008, sur les 46 pays de la Région, 42 présentaient des taux de couverture pour cette première dose >60%, 22 des taux >80% et 9 des taux >90%; en 2008, sur les **6** pays qui administrent systématiquement une deuxième dose de vaccin contenant le vaccin antirougeoleux, 3 présentaient des taux de couverture ≥80% (Algérie, Lesotho et Seychelles), 2 (Afrique du Sud et Swaziland) **des taux de 70% et 1 (Maurice) n'en a signalé aucun.**

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: **<http://www.who.int/wer/>**
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to **listserv@who.int**. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: **<http://www.who.int/wer/>**
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à **listserv@who.int** en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.