



information



formation



recherche



coopération  
internationale

PROTECTION CONTRE L'HÉPATITE A ET B  
CONFÉRÉE PAR DEUX DOSES DE  
RECOMBIVAX<sup>®</sup> 2,5 µg OU DEUX DOSES  
DE TWINRIX JUNIOR CHEZ DES ENFANTS  
ÂGÉS DE 8 À 10 ANS

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC



RAPPORT FINAL

PROTECTION CONTRE L'HÉPATITE A ET B  
CONFÉRÉE PAR DEUX DOSES DE  
RECOMBIVAX<sup>®</sup> 2,5 µg OU DEUX DOSES  
DE TWINRIX JUNIOR CHEZ DES ENFANTS  
ÂGÉS DE 8 À 10 ANS

JANVIER 2003

**CHERCHEUR PRINCIPAL**

Bernard Duval

Institut national de santé publique du Québec et  
Unité de recherche en santé publique, Centre  
hospitalier universitaire de Québec, pavillon Centre  
hospitalier de l'université Laval (CHUQ – CHUL)**CO-CHERCHEURS**

Nicole Boulianne

Institut national de santé publique du Québec et  
Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

Gaston De Serres

Institut national de santé publique du Québec et  
Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL**ÉQUIPE DE PROJET**

Geneviève Deceuninck

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

France Lavoie

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

Jean Rochefort

Laboratoire de santé publique du Québec de l'Institut  
national de santé publique du Québec

Louis Rochette

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

Vladimir Gilca

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

**COORDINATION ET COLLECTE DE DONNÉES**

Colette Couture

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

Manon Loisel

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

Sophie Auger

Unité de recherche en santé publique, CHUQ – CHUL

*Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>  
Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.*

CONCEPTION GRAPHIQUE :  
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))  
COTE : INSPQ-2003-002

DÉPÔT LÉGAL – 1<sup>er</sup> TRIMESTRE 2003  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA  
ISBN 2-550-40581-1

©Institut national de santé publique du Québec (2003)

## **REMERCIEMENTS**

Cette étude a été rendue possible grâce à la collaboration du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, l'Institut national de santé publique du Québec et la Direction régionale de santé publique de Québec. Nous voulons remercier les centres locaux de services communautaires (CLSC) et les infirmières qui ont rencontré les parents et les enfants. Enfin, nous voulons remercier chaleureusement tous les parents et les enfants qui ont participé à cette étude.



## RÉSUMÉ

La province de Québec offre gratuitement le vaccin contre l'hépatite B à tous les enfants de la 4<sup>e</sup> année du niveau primaire. Les vaccins recombinants contre l'hépatite B, administrés selon le calendrier régulier de trois doses, se sont avérés très immunogènes. Plusieurs études ont démontré d'excellents taux de séroprotection suite aux calendriers à deux doses chez les adolescents et les adultes en utilisant le dosage adulte. On ignore si deux doses pédiatriques ont une immunogénicité semblable chez les préadolescents de 8-10 ans.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'immunogénicité contre l'hépatite B de deux doses pédiatriques de Recombivax et de Twinrix administrées à six mois d'intervalle chez des enfants de 8 à 10 ans et de la comparer à celle obtenue par un calendrier de trois doses. Dans le groupe des enfants ayant reçu le vaccin Twinrix, on a documenté également la protection contre l'hépatite A conférée par ce calendrier.

En 2000-2001, une cohorte d'enfants de 8-10 ans a été constituée, parmi ceux qui devaient être vaccinés contre l'hépatite B dans le programme provincial d'immunisation. Ces enfants ont été vaccinés avec deux doses de vaccin. Un échantillon sanguin a été prélevé un mois après la deuxième dose. Les anti-HBs ont été mesurés par EIA (AUSAB, Abbott) et exprimés en mUI/ml. Les taux de séroconversion (>1 mIU/ml), séroprotection (>10 mIU/ml) et moyennes géométriques des titres d'anti-HBs ont été calculés chez les enfants vaccinés.

Un total de 704 enfants ont été inclus dans l'étude. Suite à l'immunisation avec deux doses de Recombivax 2,5 µg ou Twinrix junior, les taux de séroprotection étaient respectivement de 94,4 % et 96,5 %. La réponse immunitaire a été différente dans les deux groupes, avec un titre moyen géométrique d'anti-HBs de 742 mUI/ml dans le groupe Recombivax et 3 248 mUI/ml dans le groupe Twinrix ( $p < 0,0001$ ).

Les taux de séroprotection dans les groupes vaccinés avec deux doses ont été légèrement inférieurs en comparaison avec ceux obtenus chez les témoins historiques après trois doses, soit 98,9 % dans le groupe vacciné avec Engérix et 99,1 % dans le groupe Recombivax trois doses. Les titres d'anticorps anti-HBs obtenus après deux doses de Twinrix ont été similaires aux titres obtenus dans le groupe vacciné avec trois doses de Recombivax, les titres moyens géométriques étant respectivement de 3 248 mUI/ml et 3 307 mUI/ml.

Tous les enfants qui ont reçu le vaccin Twinrix et qui ont été testés pour les anticorps contre l'hépatite A (anti-VHA) avaient un titre supérieur à 33 mUI/ml. La séroconversion observée est donc de 100 % pour l'hépatite A suite à deux doses de Twinrix, avec un titre moyen géométrique de 5 198 mUI/ml. La grande majorité (88,6 %) des enfants vaccinés ont eu des titres d'anti-VHA supérieurs à 1 000 mUI/ml.

Les résultats obtenus dans cette étude ne sont pas inférieurs à ceux obtenus parmi les adolescents avec deux doses adultes ou trois doses pédiatriques de vaccins contre l'hépatite A et B.

En considérant l'ensemble de ces données, il est difficile de justifier l'utilisation d'une troisième dose. Le calendrier à deux doses pourrait en effet faciliter encore d'avantage l'acceptation des vaccins par les vaccinoteurs et par la population et résulterait dans une diminution des frais de vaccination.

En conclusion, on a observé une très bonne réponse immunitaire avec deux doses pédiatriques de vaccin contre l'hépatite A et B, données à un intervalle de six mois aux enfants de 8-10 ans. Ces résultats pourraient justifier leur introduction en remplacement des calendriers à trois doses utilisés actuellement, notamment si on envisage d'introduire la vaccination universelle contre l'hépatite A.

À noter qu'il serait intéressant de documenter la persistance de la protection obtenue avec deux doses de vaccin, en particulier chez les enfants ayant obtenu des titres relativement peu élevés.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES GRAPHIQUES .....	VII
1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Problématique et pertinence de l'étude .....	1
2. OBJECTIFS.....	5
3. MÉTHODES.....	7
3.1 Population et déroulement de l'étude .....	7
3.2 Population de comparaison .....	8
3.3 Suivi des non-répondeurs.....	8
3.4 Vaccins et administration .....	8
3.5 Procédures sérologiques.....	9
3.6 Analyses statistiques.....	9
3.7 Éthique .....	11
4. RÉSULTATS .....	13
4.1 Recrutement et informations générales .....	13
4.2 Immunogénicité des vaccins contre l'hépatite virale B .....	13
4.3 Facteurs influençant l'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite virale B .....	15
4.4 Suivi des non-répondeurs.....	17
4.5 Immunogénicité du vaccin contre l'hépatite virale A.....	18
4.6 Facteurs influençant l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite virale A .....	18
5. DISCUSSION .....	21
5.1 Interprétation des résultats .....	21
5.2 Seuil d'équivalence avec le calendrier à trois doses.....	23
5.3 Implication pour la santé publique .....	24
6. CONCLUSION .....	27
BIBLIOGRAPHIE .....	29
ANNEXE 1 - TABLEAUX ET GRAPHIQUES .....	35

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Participation à l'étude.....	37
Tableau 2	Caractéristiques de la population dans les groupes à l'étude.....	38
Tableau 3	Taux de séroconversion, séroprotection et proportion de participants ayant atteint un seuil d'anti-HBs $\geq 100$ mUI/ml et la moyenne géométrique des titres d'anti-HBs selon le schéma de vaccination.....	39
Tableau 4	Comparaison des résultats obtenus avec différents vaccins et calendriers.....	40
Tableau 5	Distribution des sujets selon les titres d'anticorps et le calendrier vaccinal.....	41
Tableau 6	Taux de séroprotection et TMG d'anti-HBs observés selon différents facteurs.....	42
Tableau 7	Interventions chez les enfants n'ayant pas atteint le seuil protecteur après deux doses (anti-HBs $< 10$ mUI/ml).....	43
Tableau 8	Distribution des titres d'anticorps anti-HBs chez les enfants ayant reçu une 3 <sup>e</sup> dose de vaccin (n=26).....	44
Tableau 9	Distribution des titres d'anticorps anti-VHA chez les enfants ayant reçu deux doses de Twinrix 360 U.ELISA.....	45
Tableau 10	Anti-VHA suite à deux doses de Twinrix selon différents facteurs.....	46
Tableau 11	Association entre sexe, taille, intervalle après la deuxième vaccination et prélèvement et titre d'anti-VHA en analyse multivariée.....	47
Tableau 12	Résultats des études effectuées avec les vaccins contre l'hépatite A (schéma 0, 1, 6 mois).....	48
Tableau 13	Résultats des études effectuées avec les vaccins contre l'hépatite A en utilisant le schéma de deux doses.....	49

## LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1	Proportion d'enfants ayant atteint différents titres d'anti-HBs, selon le calendrier vaccinal reçu .....50
Graphique 2	Proportions cumulatives des titres d'anticorps atteints selon les vaccins et les calendriers de vaccination administrés.....51
Graphique 3	Distribution des titres d'anti-VHA chez les enfants ayant reçu deux doses de Twinrix.....52



## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Problématique et pertinence de l'étude

En 1994, le programme d'immunisation universelle contre l'hépatite B a été introduit au Québec comme dans la plupart des autres provinces canadiennes. En conformité avec les recommandations canadiennes, trois doses ont alors été administrées selon le calendrier 0, 1 et 6 mois<sup>1</sup>: une première dose, suivie d'une deuxième un mois plus tard et d'une troisième cinq mois après la deuxième dose. Dès la deuxième année du programme, une étude sur l'immunogénicité à long terme induite par le vaccin a été entreprise à Québec. Cette étude vise à documenter la persistance de la protection sur une période de 15 ans et la nécessité d'administrer éventuellement une injection de rappel.

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B utilisés dans cette étude se sont avérés très immunogènes. Au sein d'une cohorte de 1 129 enfants âgés de 8 à 10, ans immunisés avec Engérix-B (EB) dans la ville de Québec, 1 117 enfants (98,9 %) étaient parvenus au niveau très haut de séroprotection ( $\geq 10$  mUI/ml)<sup>2</sup>. Parmi les 858 enfants immunisés avec Recombivax-HB 2,5 µg (RB), 854 (99,2 %) ont réussi à atteindre le titre de séroprotection. Ce résultat remarquable a amené une question : dans cette population, pourrait-on diminuer le dosage ou, de préférence, diminuer le nombre de doses, sans diminuer significativement le taux élevé d'enfants protégés? En 1999-2000, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a choisi cette question comme une de ses trois priorités de recherche.

Suite à la recommandation du CIQ, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux ont tous les deux contribué au financement du projet qui s'est déroulé de 2000 à 2002.

Différentes observations laissent croire qu'il pourrait être possible de diminuer le nombre de doses. Dans plusieurs essais cliniques réalisés avec le calendrier à trois doses, les sérologies anti-HBs, réalisées suite aux deux premières doses espacées d'un mois, montrent un taux de séroprotection chez les enfants et les adolescents qui se situe entre 78 % et 100 % selon les études<sup>3-8</sup>. Des essais cliniques avec le vaccin monovalent contre l'hépatite B et le vaccin Twinrix (TX) chez des adolescents ont montré l'équivalence d'un calendrier à deux doses adultes données à six mois d'intervalle avec le calendrier à trois doses pédiatriques<sup>5, 6, 9</sup>. Plusieurs études ont aussi démontré l'excellent taux de séroprotection suite aux calendriers à deux doses chez les adolescents<sup>10, 11</sup> et les adultes<sup>12, 13</sup>. Il ressort de ces études qu'un calendrier à deux doses assure une séroprotection contre l'hépatite B chez la plupart des sujets, bien qu'avec des titres moyens géométriques (TMG) plus bas que ceux rencontrés avec le calendrier à trois doses. Ces calendriers à deux doses adultes ont d'ailleurs

été approuvés pour les adolescents aux États-Unis et au Canada<sup>14</sup>. Cependant, les études sont peu nombreuses et les effectifs sont réduits. Comme les enfants âgés de moins de 10 ans ont une meilleure réponse immunitaire que les adolescents, ils nécessiteraient normalement des doses plus faibles mais cela n'a pas été testé jusqu'à maintenant avec un calendrier à deux doses pédiatriques injectées à six mois d'intervalle.

Les données actuelles indiquent également que l'immunité à long terme suite à moins de deux doses devrait être aussi bonne que celle des schémas à trois doses. En effet, plusieurs études font état d'une réponse anamnétique suite à une dose de rappel, même après la perte d'anticorps chez la grande majorité des personnes qui ont développé une séroprotection après une ou deux doses de vaccin<sup>5, 13, 15, 16</sup>. Deux études, avec un nombre limité de sujets, ont réalisé un suivi à long terme d'enfants vaccinés avec deux doses et n'ont observé aucune survenue d'infection aiguë ou de portage chronique, bien que deux individus aient développé des anticorps anti-HBc<sup>16, 17</sup>.

Les données de la littérature concordent avec l'idée que la mémoire immunitaire se met en place avec la première dose de vaccin et persiste bien après la perte des anticorps. Les doses supplémentaires de vaccin n'apportent pas de changements essentiels à cette mémoire pour ceux chez qui elle est déjà en place, mais permettent d'augmenter le nombre de personnes « primo-vaccinées »<sup>18</sup>. Ceci est cohérent avec le suivi à long terme de la population : les personnes qui ont répondu à la vaccination de base continuent d'être protégées bien après la disparition d'anticorps détectables dans leur sérum<sup>19</sup>. Les recommandations actuelles en matière de prophylaxie postexposition considèrent une personne ayant atteint un seuil de 10 mUI/ml comme toujours protégée et ne recommandent plus de dose de rappel pour ces personnes<sup>1, 20</sup>. En tenant compte de ces données, on peut tirer la conclusion qu'il n'y a pas de raison d'administrer trois doses si le niveau séroprotecteur d'anticorps s'installe déjà après deux doses.

Le fait d'administrer moins de doses pourrait entraîner une diminution du nombre d'effets indésirables, notifiés ou non, observés dans un programme d'immunisation donné en relation avec le retrait d'une dose. La diminution du nombre de doses de vaccin évoque dans le même temps des aspects logistiques positifs. Elle contribue à augmenter l'acceptabilité des vaccinations pour les parents et les enfants. Malheureusement, les fabricants ayant décidé de s'en tenir aux doses adultes pour les schémas à deux doses, n'ont pas investigué les calendriers à deux doses pédiatriques et ils n'envisagent pas de le faire.

La réduction du nombre de doses devrait aussi générer des économies qui pourraient être utilisées pour faciliter l'introduction de nouveaux programmes vaccinaux. Par exemple, l'introduction d'un programme de vaccination universelle contre l'hépatite A pourrait être facilitée s'il était possible d'économiser sur le programme hépatite B existant<sup>21</sup> grâce à un calendrier réduit de vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin contre l'hépatite A a déjà démontré qu'il est hautement immunogène avec un calendrier à deux doses et son immunogénicité est même accrue pour le vaccin combiné TX (protection contre l'hépatite B et l'hépatite A) par comparaison avec le vaccin Havrix (HX) (protection contre l'hépatite A uniquement)<sup>22</sup>. Toutefois, les études avec deux doses de vaccin TX et HX ont également été effectuées avec des doses de vaccin contre l'hépatite A destinées aux adultes (720 et 1 440 ELISA unités)<sup>9, 22-25</sup> et l'immunogénicité du calendrier de deux doses pédiatriques (360 unités ELISA) pour les enfants de 8-10 ans est toujours inconnue.

Dans le rapport du CIQ sur le contrôle de l'hépatite A par la vaccination au Québec, la pertinence de l'introduction d'un programme universel de vaccination contre l'hépatite A était clairement évoquée comme étant la seule alternative si la vaccination des groupes à risque ne donnait pas les bénéfices escomptés. Des travaux sont en cours pour documenter cette question. Le CIQ doit réviser ses recommandations lorsque les résultats seront connus. L'introduction récente de vaccins combinés contre l'hépatite A et l'hépatite B au Québec ouvre la porte vers une possibilité de protection de la population contre l'hépatite A dans un programme à faible coût. En effet, plusieurs publications montrent une excellente, voire meilleure réponse immunitaire contre l'hépatite B avec le vaccin TX comparé au vaccin monovalent EB<sup>6, 9, 26-30</sup>. Il est donc très intéressant de vérifier si un calendrier comportant deux doses pédiatriques de ce vaccin données aux préadolescents permet d'atteindre une protection satisfaisante contre l'hépatite B, tout en ajoutant une protection contre l'hépatite A à faible coût, grâce aux économies réalisées par la réduction du nombre de doses.



## 2. OBJECTIFS

- Mesurer la proportion d'enfants ayant atteint un titre d'anticorps assurant la protection contre l'hépatite B après deux doses de Recombivax 2,5 µg ou deux doses de Twinrix pédiatrique (10 µg d'Ag HBs et 360 unités ELISA d'antigène hépatite A) un mois après la seconde dose vaccinale. Les titres de séroprotection contre l'hépatite B devront être supérieurs ou égaux à 10 mUI/ml.
- Comparer cette proportion avec la proportion d'enfants ayant atteint les titres protecteurs contre l'hépatite B après trois doses administrées lors de la phase initiale de l'étude sur l'immunogénicité à long terme à Québec.
- Mesurer la protection d'enfants ayant développé des anticorps contre l'hépatite A après deux doses de Twinrix pédiatrique.



### **3. MÉTHODES**

#### **3.1 Population et déroulement de l'étude**

Les élèves de quatrième année du primaire se voient chaque année offrir la vaccination contre l'hépatite B, dans le cadre du programme régulier d'immunisation universelle. Après la rentrée scolaire, les parents doivent signer un formulaire de consentement pour faire vacciner leur enfant si celui-ci n'est pas déjà protégé. En septembre 2000, les parents résidant dans les territoires de quatre CLSC de la région de Québec et qui avaient accepté que leur enfant soit vacciné, ont été appelés à la maison par une infirmière de l'étude pour leur proposer de participer à l'étude. En cas d'acceptation, les enfants recevaient la visite de l'infirmière à la maison au lieu d'être vacciné dans le programme régulier à l'école. Lors de la première visite, l'infirmière recueillait le consentement écrit des parents, administrait un questionnaire qui portait sur les données démographiques, la santé, les médicaments pris, ainsi que le poids et la taille. La première dose de vaccin était aussi administrée. Six mois plus tard, l'infirmière faisait une autre visite pour l'administration de la deuxième dose de vaccin. Un mois après la deuxième dose, une dernière visite avait lieu pour le prélèvement d'un échantillon de sang.

Pour être inclus, les enfants devaient être nés après le 1<sup>er</sup> juillet 1990 afin de compléter les vaccinations avant l'âge de 11 ans et un consentement écrit devait être signé par les parents ou tuteurs. Si l'enfant avait un antécédent d'hépatite B ou de vaccination contre cette maladie dans le passé, il était exclu, de même qu'en cas de naissance dans un pays endémique pour cette maladie.

On a donné le vaccin Recombivax dans deux territoires de CLSC et le Twinrix pédiatrique dans deux autres territoires. Le choix des quatre CLSC a été basé avant tout sur la facilité d'organisation, entre autres avec le calendrier prévu par le CLSC pour la campagne annuelle de vaccination des enfants et leur comparabilité en termes de grandeur de population couverte et de niveau socio-économique. L'attribution de l'un ou l'autre des vaccins de l'étude aux territoires de CLSC s'est faite par tirage au sort.

### **3.2 Population de comparaison**

Les résultats obtenus dans l'étude sur l'immunogénicité à court et à long terme suite à trois doses de vaccin contre l'hépatite B servent de contrôle pour la comparaison des résultats obtenus suite à deux doses à un calendrier régulier de trois doses. Dans cette étude, les enfants du même âge ont été recrutés de manière identique en 1996 et en 1997. Les vaccins utilisés étaient Engérix (EB) 10 µg et Recombivax-B (RB) 2,5 µg. Tous les détails concernant ce groupe témoin sont décrits dans une autre publication<sup>2</sup>.

### **3.3 Suivi des non-répondeurs**

Un suivi particulier a été proposé aux enfants dont les titres d'anticorps n'avaient pas atteint le seuil de 10 mUI/ml après deux doses. Comme plusieurs publications ont montré que les titres d'anticorps anti-HBs augmentent dans les mois suivant la deuxième injection chez certains d'entre eux<sup>3-7, 9, 27, 28, 30-33</sup>, on leur a proposé de contrôler leur titre d'anticorps six mois plus tard. Pour ceux qui refusaient la prise de sang ou étaient encore sous le seuil séroprotecteur, une troisième injection avec le même vaccin que celui utilisé pour la « primo-vaccination » était offerte. Une vérification des anticorps un mois après cette troisième dose était également offerte à ceux qui le souhaitaient.

### **3.4 Vaccins et administration**

On a utilisé le vaccin contre l'hépatite B, Recombivax-HB (RB), et le vaccin combiné contre l'hépatite A et B, Twinrix (TX), produits respectivement par Merck Frosst et GlaxoSmithKline. RB consistait d'au moins 2,5 µg d'antigène de surface du virus de l'hépatite B ADN-recombinant, absorbé sur environ 0,25 mg d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe. La formulation pédiatrique de Twinrix contenait 360 unités ELISA d'antigène viral de l'hépatite A inactivé et 10 µg de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ADN-recombinant, absorbé sur 0,225 mg d'aluminium sous forme d'hydroxyde d'aluminium (0,025 mg) et de phosphate d'aluminium (0,2 mg) dans un volume de 0,5 ml.

Les deux doses ont été administrées par voie intramusculaire à six mois d'écart dans les deux groupes. Le même lot de vaccin a été administré à tous les participants.

Au cours de l'étude, une recrudescence de méningite dans la région a mené à une campagne de vaccination avec le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C (Menjugate®). Pour éviter une interaction entre les vaccins, on a essayé de respecter une fenêtre de 30 jours entre l'administration de ce vaccin et l'administration du vaccin à l'étude, mais ça n'a pas toujours été possible. Au total 315 enfants ont reçu le vaccin Menjugate®, 168 enfants dans le groupe RB et 147 dans le groupe TX avec un intervalle moyen après la deuxième dose de vaccin de 24,8 et 36,5 jours (médiane 26 et 35 jours).

### **3.5 Procédures sérologiques**

Une prise de sang a été réalisée, un mois après la deuxième dose. Les analyses sérologiques suivantes ont été réalisées au Laboratoire de Santé publique du Québec, à Sainte-Anne-de-Bellevue. Chez tous les enfants, les anticorps anti-HBs ont été titrés pour évaluer la réponse au vaccin (AUSAB-EIA, Abbott, Abbott Park, IL, USA). Une recherche des anticorps anti-HBc était également faite (ORTHO-HBc ELISA Test system, ORTHO, Raritan, NJ, USA ) pour éliminer les enfants susceptibles d'avoir été en contact avec le virus de l'hépatite B. Si ce test était positif, il était refait en duplicata et une recherche de l'antigène de surface (HBsAg) était également réalisée (Genetic Systems HBsAg EIA 2.0, Bio-Rad, Redmond, WA, USA).

Le titrage des anticorps anti-VHA par test ELISA a été réalisé pour les enfants du groupe TX (HAV TOTAL ASSAY, Bio-Rad, MARNES-LA-COQUETTE, France).

### **3.6 Analyses statistiques**

#### **Taille d'échantillon**

La taille d'échantillon requise pour chaque groupe a été calculée en tenant compte de deux hypothèses. Premièrement, vérifier l'équivalence unilatérale des résultats de chaque calendrier à deux doses à ceux obtenus avec trois doses dans l'étude antérieure et deuxièmement, vérifier l'équivalence des résultats entre les deux groupes à deux doses (RB 2,5 mg ou TX pédiatrique). Lors de la réunion du CIQ tenue en mai 2000, l'équivalence acceptable, pour la comparaison des calendriers à deux doses avec les calendriers à trois doses, a été définie comme un taux de séroprotection de 98 % avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance fixée minimalement à 95 %, soit une différence de taux de séroprotection observée de - 1 %, avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance n'excédant pas -4 %. Pour la comparaison des deux groupes, on a jugé comme équivalente une différence de 1 % avec un intervalle de confiance bilatéral n'excédant pas  $\pm 4$  %, pour une

puissance de 80 %. La taille d'échantillon requise pour la comparaison des schémas à deux et trois doses est de 269 individus par groupe. Pour l'étude d'équivalence des deux calendriers à deux doses, si on se base sur des taux de séroprotection à 98 % et 97 % respectivement, la taille d'échantillon doit être de 350 participants dans chaque groupe pour la comparaison des résultats entre les deux groupes. Cette plus grande taille d'échantillon permet d'atteindre une puissance de 90 % pour la vérification unilatérale de l'équivalence avec le calendrier à trois doses.

## **Analyses**

Pour l'hépatite B, le taux de séroconversion (TSC) est défini comme étant la proportion des enfants qui ont développé un titre d'anticorps détectables ( $\geq 1$  mUI/ml) suite au calendrier de vaccination proposé. Le **taux de séroprotection** (TSP) est défini comme la proportion des enfants qui ont atteint un titre d'anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml, titre généralement considéré comme protecteur dans la littérature<sup>19, 34</sup>. Les intervalles de confiance exacts pour ces proportions ont été calculés. Le **titre moyen géométrique** (TMG) d'anticorps anti-HBs a été calculé dans chaque groupe. La distribution des titres d'anticorps anti-HBs et anti-VHA obéit à une loi de type exponentielle. Une transformation logarithmique est donc nécessaire pour atteindre une distribution normale des titres d'anticorps. Pour ce faire, une valeur fictive de 1 a été ajoutée à tous les sujets afin de pouvoir conserver les non-répondeurs (anti-HBs = 0 mUI/ml) dans ces analyses. Cette valeur a été déduite ensuite des résultats pour obtenir les résultats finaux.

Pour l'hépatite A, on a défini la séroconversion comme l'atteinte d'un titre d'anti-VHA égal ou supérieur à 33 mUI/ml. Il n'y a pas de titre reconnu comme séroprotecteur pour l'hépatite A.

Les variables étudiées sont : le type de vaccin reçu, le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ), l'intervalle de temps entre la première et la seconde dose de vaccin et l'intervalle entre la deuxième dose et la prise de sang. Le fait de souffrir de maladie chronique (ex. : asthme), la prise de médicaments (ex. : stéroïdes) et le fait d'avoir reçu une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C (Menjugate®) dans la fenêtre de 30 jours avant ou après une dose du vaccin à l'étude) ont été également analysés. Les variables continues ont été analysées en continu et en catégories regroupées par quintiles.

La recherche des variables associées aux titres d'anticorps a été réalisée par le test de Wilcoxon et Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles et la corrélation de Spearman a été utilisée pour l'analyse de l'association des titres d'anticorps avec les variables continues. Les analyses multivariées ont été réalisées par analyse de variance en utilisant les tests de Kruskal-Wallis. Ces analyses ont toutes été réalisées par des tests non paramétriques, car le postulat de normalité n'était pas vérifié pour la distribution des titres d'anticorps.

Le test de  $\chi^2$  (ou test exact bilatéral de Fisher quand nécessaire) a été utilisé pour juger de la signification statistique des différences de proportion de séroprotection selon les variables catégorielles et le test de Wilcoxon a été utilisé pour l'association entre la séroprotection et les variables continues. Les analyses multivariées ont été réalisées par régression logistique pour les associations avec la séroprotection.

Toutes les analyses multivariées ont été ajustées pour l'âge, le sexe, l'intervalle entre les deux doses, l'intervalle entre la deuxième dose et le prélèvement, et le poids (remplacé par la taille ou l'IMC quand ces variables font l'objet de l'étude).

Pour les comparaisons deux à deux de chacun des deux schémas à deux doses à chacun des deux schémas à trois doses, la valeur p utilisée est la valeur p exacte unilatérale corrigée de Bonferroni pour quatre comparaisons.

Toutes les procédures statistiques ont été effectuées en utilisant le programme SAS version 8.02.

### **3.7 Éthique**

Le protocole et le formulaire de consentement ont été approuvés par le Comité d'éthique de la recherche clinique du CHUL, Centre Hospitalier Universitaire de Québec.



## 4. RÉSULTATS

### 4.1 Recrutement et informations générales

(Tableaux 1 et 2)

Des 1 328 enfants sélectionnés, 258 ont été exclus, 12 ont été éliminés et 354 ont refusé de participer. Il restait 704 enfants disponibles pour les analyses. Dans le groupe RB, on notait un enfant diabétique et sept enfants qui utilisaient des corticostéroïdes en inhalation. Dans le groupe TX, un enfant souffrait de néphrite, deux utilisaient des corticostéroïdes en inhalation et un par voie orale (Prednisone 5 mg, pendant 10 jours).

### 4.2 Immunogénicité des vaccins contre l'hépatite virale B

(Tableaux 3, 4, 5 et graphique 1)

#### **Groupe Recombivax deux doses**

Dans ce groupe 337/357 (94,4 %; IC exact : 91,5 %-96,3 %) ont développé des titres protecteurs d'anticorps anti-HBs ( $\geq 10$  mUI/ml) un mois après la deuxième dose. Le TMG d'anticorps atteint dans ce groupe est de 742 mUI/ml (593-929 mUI/ml). Parmi les 20 enfants non protégés, la moitié (10) avaient des titres d'anticorps anti-HBs non détectables ( $< 1$  mUI/ml) et l'autre moitié avaient développé des titres entre 1 et 9 mUI/ml.

#### **Groupe Twinrix deux doses**

Dans ce groupe 335/347 (96,5 %; IC exact : 94,1 %-98,0 %) enfants ont développé des titres protecteurs d'anticorps anti-HBs ( $\geq 10$  mUI/ml) un mois après la deuxième dose. Le TMG d'anticorps atteint dans ce groupe était de 3 248 mUI/ml (2 579-4 091 mUI/ml). Parmi les 12 enfants qui n'ont pas atteint le seuil protecteur, 10 n'avaient pas développé d'anticorps anti-HBs détectables, et deux avaient des titres situés entre 1 et 9 mUI/ml.

### **Comparaison de l'immunogénicité entre les deux groupes recevant deux doses**

On remarque que le taux de séroconversion (TSC) est semblable dans les deux groupes. Le taux de séroprotection (TSP) est plus élevé dans le groupe Twinrix, mais de manière non significative ( $p=0,17$ ), même après ajustement. Toutefois, étant donné les critères d'équivalence énoncés au départ pour les deux schémas à deux doses (différence de 1 % et différence maximale acceptable de 4 %), on ne peut pas les considérer comme équivalents au niveau de la séroprotection offerte : différence de 2,1 % dans les taux de séroprotection observés dans les deux groupes avec une différence maximale observée de 5 % [différence entre la séroprotection de l'un (96,5 %) et la limite inférieure de l'intervalle de confiance de l'autre (91,5 %)].

Le TMG atteint avec TX est significativement plus élevé que celui observé avec RB ( $p<0,0001$ ).

### **Comparaison entre les calendriers à deux et trois doses**

Les TSC obtenus avec les calendriers à deux doses sont très proches de ceux atteints dans le programme EB et RB à trois doses. La comparaison statistique des TSC obtenus avec différents vaccins et calendriers donne les résultats suivants EB trois doses et RB deux doses  $p=0,04$ ; EB trois doses et TX deux doses  $p=0,03$ ; RB trois doses et RB deux doses  $p=0,002$ ; RB trois doses et TX deux doses  $p=0,002$ .

On observe des TSP légèrement moins élevés dans les groupes à deux doses que dans ceux à trois doses. Toutes les comparaisons deux à deux donnent une valeur  $p$  après correction de Bonferroni inférieure à 0,01. On observe par ailleurs que le TSP dans les deux groupes à deux doses n'atteint pas le 98 % fixé initialement, bien que l'intervalle de confiance à 95 % du TSP atteint avec TX recouvre la valeur de 98 %. Les limites inférieures des intervalles de confiance des taux de séroprotection atteints avec ces calendriers à deux doses sont inférieures à 95 %. Ces calendriers ne rencontrent donc pas les critères d'équivalence définis au départ pour le calcul de la taille d'échantillon bien que TX s'en rapproche considérablement.

La proportion d'enfants qui atteignent un titre supérieur à 100 mUI/mL est significativement plus faible dans le groupe RB deux doses comparée aux deux schémas à trois doses : ( $p<0,0001$  pour chacune des comparaisons), mais la différence de ces proportions observées entre le schéma TX deux doses et le calendrier EB trois doses n'est pas significative ( $p=0,13$ ). Par contre, elle atteint le seuil de signification pour la différence avec le calendrier RB trois doses ( $p=0,005$ ).

Les titres d'anticorps atteints avec le calendrier TX deux doses sont tout à fait comparables avec ceux observés dans le groupe RB trois doses. En effet, on observe un TMG de 3 248 mUI/mL (IC 95 % de 2 579-4 091 mUI/ml) pour le groupe TX deux doses, alors que dans le groupe RB trois doses on observait un TMG de 3 307 mUI/ml (IC 95 % de 2 982-3 669 mUI/ml). Les TMG des autres schémas (comparaison TX deux doses avec EB trois doses, RB deux doses avec EB trois doses ou RB trois doses) sont significativement différents ( $p < 0,0001$ ).

### **4.3 Facteurs influençant l'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite virale B**

(Tableaux 5 et 6)

#### **Groupe Recombivax deux doses**

##### Recherche des variables associées aux TSP

Aucune des variables à l'étude n'était significativement associée à la séroprotection contre l'hépatite virale B. On notait cependant une tendance à un taux de séroconversion plus faible parmi ceux avec un IMC plus élevé ( $p=0,12$ ).

##### Recherche des variables associées aux TMG

En analyse univariée, on notait une corrélation négative significative entre les titres d'anticorps et le délai entre la deuxième dose et le prélèvement ( $r=-0,12852$ ,  $p=0,015$ ). On observe des TMG d'anticorps plus faibles chez les asthmatiques, mais cette observation n'atteint pas le seuil de signification.

En analyse multivariée avec ajustement pour le poids, le sexe, l'âge et l'intervalle entre les deux doses, seule l'intervalle entre la deuxième dose et le prélèvement montrait une association significative ( $p=0,04$ ), avec une diminution du titre des anticorps quand le délai entre la deuxième dose et le prélèvement augmentait. Toutes ces variables prises ensemble expliquent peu la variabilité des titres d'anticorps : le  $R^2$  le plus élevé s'observe avec la taille (à la place du poids dans le modèle), mais n'atteint que la valeur de 0,02.

## **Groupe Twinrix deux doses**

### Recherche des variables associées au TSP

En analyse univariée, un poids plus élevé ( $p=0,008$ ), une taille plus grande ( $p=0,0007$ ), et un IMC plus élevé ( $p=0,04$ ) sont associés au risque de ne pas être protégé. L'asthme était associé à un risque de ne pas être protégé, mais sans atteindre le seuil statistique de 0,05.

En analyse multivariée, le poids ( $p=0,0002$ ) et l'asthme (R.C = 5,15; IC: 1,09-24,43;  $p=0,04$ ) étaient associés à un risque de non-séroprotection. La taille ( $p=0,0002$ ) et l'IMC ( $p=0,005$ ) étaient également associés à la protection quand on remplaçait le poids par une de ces variables dans le modèle. C'est le modèle avec la taille qui donnait le  $R^2$  le plus élevé (0,2347).

### Recherche des variables associées aux TMG

En analyse univariée, on notait une corrélation significative entre les titres d'anticorps et le délai entre la deuxième dose et le prélèvement ( $r=-0,138$ ,  $p=0,01$ ), le poids ( $r=-0,171$ ,  $p=0,001$ ), la taille ( $r=-0,187$ ,  $p=0,0005$ ) et l'IMC ( $r=-0,128$ ,  $p=0,02$ ).

En analyse multivariée, le poids était significativement associé aux titres d'anticorps ( $p=0,001$ ) avec des titres d'anticorps plus faibles pour un poids plus élevé. De même, un intervalle entre la deuxième dose et le prélèvement plus long était associé à des titres plus faibles ( $p=0,03$ ). Également, la taille ( $p=0,006$ ) et l'IMC ( $p=0,006$ ) étaient significativement inversement associés aux titres d'anticorps quand on remplaçait dans le modèle le poids par une de ces variables.

## **Deux groupes à l'étude pris conjointement**

On a regroupé l'ensemble des participants pour étudier l'influence des différentes variables indépendantes en profitant d'une taille d'échantillon plus élevée.

### Recherche des variables associées au TSP

En analyse multivariée, seul un poids plus élevé était associé à un plus faible taux de séroprotection ( $p<0,0001$ ). La taille et l'IMC étaient également associés à la protection quand on remplaçait le poids par ces variables dans le modèle (taille :  $p=0,007$ , IMC :  $p=0,0005$ ). C'est le modèle avec le poids qui parvenait au  $R^2$  le plus élevé (0,0943). L'asthme était associé de manière limitée : OR=2,59 (0,98-6,82),  $p=0,05$ . Seul un enfant prenait des corticoïdes par voie générale et huit en prenaient par inhalation. Ces faibles effectifs ne permettaient pas de déduire un effet (95,5 % SP chez ceux qui prennent des corticoïdes et 90,0 % chez les autres,  $p=0,37$ ) et n'expliquaient pas la relation observée avec l'asthme. Le type de vaccin reçu, le

sexe, l'âge et les intervalles écoulés entre les doses et entre la deuxième dose et le prélèvement n'étaient pas associés au TSP.

#### Recherche des variables associées aux TMG

En analyse multivariée, les variables significativement associées à des titres d'anticorps plus élevés sont : le vaccin TX ( $p < 0,0001$ ), un poids plus faible ( $p = 0,004$ ), et un intervalle plus court entre la deuxième dose et le prélèvement ( $p = 0,004$ ). La taille ( $p = 0,002$ ) et un IMC moindre ( $p = 0,05$ ) étaient également significativement associés aux titres d'anticorps quand on remplaçait le poids par chacune de ces variables dans le modèle. L'âge, le sexe, l'intervalle entre la première et la seconde dose n'avaient pas d'influence, mais étaient gardés dans le modèle pour ajustement. Le  $R^2$  du modèle avec le poids atteignait 0,17 (pour le modèle avec la taille : 0,17, pour le modèle avec IMC : 0,16).

On remarque que la séroprotection, ainsi que les titres d'anticorps atteints n'étaient pas affectés par l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C dans le mois suivant la deuxième dose de vaccin ( $p > 0,05$ ).

## **4.4 Suivi des non-répondeurs**

(Tableaux 7 et 8)

Les 32 (4,55 %) enfants n'avaient pas atteint le seuil protecteur de 10 mUI/mL d'anticorps anti-HBs. On leur a proposé de vérifier leur taux d'anticorps six mois plus tard. Le prélèvement a été réalisé chez 22 enfants (10 TX et 12 RB), entre 8 ½ et 10 ½ mois après la deuxième dose de vaccin. Un seul enfant a eu une augmentation de son titre d'anticorps (de 6 mUI/ml à 83 mUI/ml) et tous les autres sont restés sous le seuil séroprotecteur. Parmi ces derniers, seuls deux enfants du groupe RB montraient encore des anticorps détectables (2 et 4 mUI/ml).

Une troisième dose de vaccin a été proposée à tous ces enfants ainsi qu'aux 10 qui avaient refusé la prise de sang. Ils ont été revaccinés avec le même vaccin et le même dosage que celui qui avait été donné au départ de l'étude (20 RB, 11 TX), entre 8 ½ et 11 mois après la deuxième dose. Un enfant du groupe TX a refusé toute intervention (vaccin et prise de sang). La prise de sang a été réalisée chez 26 enfants (16 RB, 10 TX), entre 25 et 56 jours après la troisième dose de vaccin. Chez les 16 enfants du groupe RB, neuf (56 %) ont atteint un titre d'anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml. Chez les 10 enfants du groupe TX, huit (80 %) ont atteint ce seuil.

Cinq enfants non-répondeurs (19,2 %) sont restés sans anti-HBs détectables après la troisième dose de vaccin et quatre enfants (15,3 %) ont eu un titre de 1-9 mUI/ml.

#### **4.5 Immunogénicité du vaccin contre l'hépatite virale A**

(Tableau 9)

Tous les enfants du groupe TX qui ont été testés pour les anticorps anti-VHA ont obtenu un titre supérieur à 33 mUI/ml. La séroconversion observée est donc de 100 % pour les anti-VHA suite à deux doses de TX, avec un TMG de 5 198 mUI/ml (IC 95 %: 4 493-6 014). La grande majorité (88,6 %) des enfants vaccinés ont eu des titres supérieurs à 1 000 mUI/ml.

#### **4.6 Facteurs influençant l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite virale A**

(Tableaux 10 et 11)

En analyse univariée, le sexe féminin, une taille plus grande et un IMC plus élevé étaient associés à un titre plus faible d'anticorps. Le titre maximum des anticorps a été observé chez les enfants dont le prélèvement a été effectué pendant la période de 33 à 40 jours après la deuxième dose de vaccin.

L'analyse de la relation taille - titre d'anticorps a révélé une différence significative ( $p=0,008$ ). Si l'on compare les sous-groupes extrêmes (118-131 cm et 132-134 cm avec  $\geq 142$ cm), le  $p$  est respectivement de 0,001 et 0,002. Une corrélation inverse entre la taille et le titre d'anticorps a été observée ( $p=0,005$ ).

Le moment du prélèvement paraît influencer les titres d'anticorps ( $p=0,002$ ). Les TMG augmentent jusqu'à la journée 33-34 après la vaccination et descendent par la suite.

La présence de l'asthme chez 27 enfants vaccinés (7,7 %) n'a pas influencé le développement de l'immunité postvaccinale, le TMG était de 4 994 mUI/ml et 5 215 mUI/ml respectivement chez ceux avec asthme et ceux sans asthme ( $p=0,9$ ).

Une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée en modélisant les facteurs significativement associés en analyse univariée. Le sexe est significativement associé au titre d'anticorps ( $p < 0,001$ ) avec des titres d'anticorps plus faibles pour les filles. La taille ( $p=0,02$ ) était également significativement inversement associée aux

titres d'anticorps. De même, un intervalle plus long entre la deuxième dose et le prélèvement était associé à des titres plus faibles ( $p=0,003$ ).

Les résultats obtenus avec deux doses de TX en ce qui concerne le taux de séroconversion anti-VHA (100 %) et les TMG (5 198 mUI/ml) sont comparables à ceux obtenus dans le cadre d'autres études avec des vaccins contre l'hépatite A selon le schéma de trois doses (0, 1 et 6 mois) et celles effectuées avec deux doses contenant une quantité plus élevée d'antigène (0, 6 mois). Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 12 et 13.



## 5. DISCUSSION

Certains calendriers à deux doses pour la vaccination des adolescents et des adultes contre les hépatites A et B ont déjà été approuvés et sont utilisés aux États-Unis et au Canada<sup>14</sup>. Deux doses adultes administrées aux adolescents se sont avérées d'une haute immunogénicité, très semblable à celle obtenue avec trois doses du calendrier régulier<sup>5, 11, 35</sup>.

Ceci questionne sérieusement la nécessité de la troisième dose de vaccin contre l'hépatite B pour les préadolescents, d'autant plus que ce groupe d'âge présente une meilleure réponse immunitaire au vaccin contre le VHB en comparaison avec d'autres tranches d'âge<sup>5, 36</sup>. C'est dans ce contexte que le CIQ avait recommandé l'exécution des essais cliniques décrits dans ce rapport pour répondre aux questions suivantes : 1) Deux doses pédiatriques de vaccin sont-elles suffisamment immunogènes pour assurer la protection des préadolescents contre l'hépatite B? 2) Dans le cas du vaccin combiné, deux doses pédiatriques de vaccin sont-elles suffisamment immunogènes pour assurer la protection des préadolescents contre les hépatites A et B?

### 5.1 Interprétation des résultats

On a constaté que le calendrier utilisant deux doses pédiatriques (0 et 6 mois) du vaccin Recombivax-HB 2,5 µg ou Twinrix junior induit un taux très élevé de séroconversion et de séroprotection contre l'hépatite B parmi les préadolescents de 8-10 ans. Seulement 2,8 % des enfants vaccinés avec l'un ou l'autre de ces deux vaccins ont eu des résultats négatifs et 4,5 % n'ont pas atteint un titre séroprotecteur d'anti-HBs. Pour Twinrix, seulement 3,5 % des enfants n'atteignaient pas le titre séroprotecteur.

On n'a pas remarqué de différence statistiquement significative dans les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus entre les deux vaccins à l'étude, même si une tendance à un taux de séroprotection plus élevé a été observée dans le groupe Twinrix ( $p=0,17$ ). Cependant, le taux de sujets qui ont eu un titre supérieur à 100 mUI/ml a été plus élevé ( $p<0,001$ ) dans le groupe vacciné avec Twinrix. Le TMG dans ce groupe a été 4,4 fois plus élevé que celui obtenu dans le groupe vacciné avec Recombivax-HB.

L'analyse de l'influence des facteurs démographiques et reliés à la vaccination sur le taux de séroprotection a démontré que le poids, la taille et l'IMC plus élevés étaient associés à une séroprotection un peu plus faible ( $p<0,05$ ) pour le Twinrix. Ceci est en concordance avec les données obtenues par d'autres chercheurs<sup>37</sup>. Le TMG d'anti-

HBs était associé aux mêmes facteurs démographiques et à l'intervalle entre la deuxième dose et le prélèvement ( $p=0,004$ ). L'intervalle de 4-5 semaines après l'administration de la deuxième dose coïncide avec le TMG le plus élevé. Malgré ces différences statistiquement significatives, ces facteurs n'expliquent que très peu les résultats observés.

Deux doses de vaccin Twinrix se sont avérées suffisantes pour une séroconversion anti-VHA de tous les enfants vaccinés, ce qui est semblable à ce qui est obtenu avec trois doses pédiatriques ou deux doses adultes<sup>9, 27, 28, 30, 38-40</sup>. Les variations des TMG en fonction du sexe et des mensurations n'ont pas d'implications cliniques puisque la quasi-totalité des sujets vaccinés (99 %) ont eu des titres d'anti-VHA plus élevés que 100 mIU/ml. Le TMG d'anti-VHA obtenu suggère l'induction d'une protection à long terme<sup>30, 41-43</sup>. Ces résultats sont évidemment hautement satisfaisants.

La cinétique des anti-HBs et anti-HAV 4-10 semaines après la deuxième dose semble suivre des tendances parallèles. Après avoir atteint des valeurs maximales à 4-5 semaines, on observe un déclin des TMG par la suite. Ces données confirment l'importance de comparer les résultats obtenus dans différentes études seulement lorsque les prélèvements sont faits dans le même laps de temps après la vaccination. Cette condition a été observée pour la comparaison entre l'étude actuelle et les témoins historiques.

La comparaison des résultats obtenus dans cette étude avec les résultats dans les groupes témoins à trois doses permet de conclure qu'ils sont très proches bien qu'il n'y ait pas une équivalence absolue entre ces deux calendriers. Les calendriers à trois doses ont donné des TSP de l'ordre de 99 %, ce qui est légèrement supérieur aux résultats obtenus après deux doses dans la présente étude. Par contre, il est intéressant de noter que le TMG dans le groupe Twinrix est similaire à celui obtenu avec trois doses de Recombivax-HB ( $p=1,000$ ).

Certains facteurs sont susceptibles d'influencer la comparaison des résultats obtenus dans cette étude et ceux observés chez les témoins historiques. Les tests de laboratoire utilisés étaient différents pour des raisons indépendantes de la volonté des chercheurs. Les sérologies pour les groupes témoins ont été effectuées avec le test RIA Abbott qui n'est plus commercialisé, donc on a dû utiliser le test EIA Abbott. Les données publiées révèlent que le RIA serait plus sensible que le EIA pour la détection des anti-HBs avec une différence variant entre 0,4 % et 9,7 % en faveur du RIA selon les différentes études<sup>44-47</sup>. Ceci peut causer une surestimation de la différence entre les deux calendriers. De plus, une étude d'équivalence a été effectuée dans le cadre de l'étude longitudinale sur 15 ans des témoins historiques (étude Engérix-B long terme) sur 30 spécimens sélectionnés au hasard. On avait

mesuré avec le test RIA fait il y a cinq ans sur ces 30 spécimens un titre séroprotecteur. Ils ont été réanalysés avec le test EIA au Laboratoire de santé publique du Québec. Il est intéressant de noter que l'un de ces 30 prélèvements qui était supérieur à 10 mUI/ml avec le RIA, a été trouvé inférieur à 10mUI/ml par EIA. On peut aussi remarquer que les résultats obtenus après l'administration de la troisième dose aux enfants non-répondeurs ont laissé 1,28 % des participants avec un titre <10mUI/ml (testés par EIA) en comparaison avec 0,95 % après trois doses testés par RIA chez les témoins historiques. En conclusion, on peut penser que les résultats avec le calendrier à deux doses auraient été encore plus élevés si on avait pu utiliser le test RIA.

Par ailleurs, les deux groupes à l'étude et les deux groupes témoins sont remarquablement similaires en ce qui a trait aux différentes variables susceptibles d'influencer l'immunogénicité, notamment l'âge, le sexe, les mensurations et l'intervalle entre la dernière dose et le prélèvement. On peut donc penser que la comparaison entre les différents groupes de sujets est valide.

## **5.2 Seuil d'équivalence avec le calendrier à trois doses**

La question la plus délicate est de déterminer le seuil de séroprotection acceptable pour la vaccination universelle contre l'hépatite B. On recherche toujours en principe une protection aussi complète que possible contre la maladie. Cependant, il faut aussi évaluer le bénéfice supplémentaire que donne une troisième dose de vaccin en comparaison avec les inconvénients de celle-ci (coût, inconfort, effets secondaires). Par exemple, on sait que l'administration d'une quatrième dose de vaccin contre l'hépatite B aux préadolescents permet de protéger ce 1 % des enfants qui n'a pas encore atteint le seuil de séroprotection. On a jugé que ce gain supplémentaire de 1 % ne justifiait pas l'administration d'une quatrième dose de vaccin. Selon les résultats de cette étude, le gain d'une troisième dose de vaccin varie entre 2,5 % pour Twinrix et 4,5 % pour Recombivax. La question est de savoir si ce gain marginal justifie l'administration d'une troisième dose.

Avant la tenue de l'étude, le CIQ avait été consulté sur le seuil de séroprotection qui serait acceptable. Cette demande visait surtout à permettre le calcul de la taille d'échantillon. Les membres du CIQ avaient alors considéré que l'efficacité d'un calendrier réduit ne devrait pas être inférieure à 95 %. C'est pourquoi la limite inférieure de l'intervalle de confiance dans le calcul de la taille d'échantillon pour la mesure d'équivalence avait été fixé à 95 %. Le CIQ n'avait pas alors documenté systématiquement les implications en terme de santé publique d'un éventuel changement dans le taux de séroprotection atteint. Il est très satisfaisant de

constater que les résultats observés sont supérieurs ou presque égaux à ce seuil minimal de 95 % proposé par le CIQ.

Une question que l'on doit se poser est de savoir combien de cas supplémentaires d'hépatite B pourraient se produire si on utilisait les calendriers à deux doses. La modélisation permettant de répondre à cette question dépasse le cadre de cette étude mais on peut rappeler que le risque de maladie est dépendant de deux facteurs : la protection conférée par le vaccin et le risque d'être en contact avec le virus. On sait que l'incidence de l'hépatite B a diminué fortement au Québec depuis l'introduction du programme universel et l'élargissement de la vaccination des groupes à risque. De plus, depuis 1994, 90 % des cohortes de jeunes ont été vaccinées. Cela implique que les nouvelles cohortes de jeunes qui seraient vaccinées avec un calendrier à deux doses n'auraient qu'un très faible risque de contracter le virus. Une diminution de protection de l'ordre de 2,5 % à 4,5 % couplée à une réduction de la transmission de l'ordre de 90 % n'aura vraisemblablement aucun impact sur l'épidémiologie de la maladie.

On peut aussi comparer la protection conférée par les calendriers à deux doses chez les préadolescents avec celle qui a permis l'homologation de ce même vaccin dans d'autres groupes d'âge. On peut noter à cet égard que les taux de SC et SP atteints par les sujets de cette étude ne sont pas inférieurs à ceux obtenus parmi les adolescents vaccinés avec deux doses adultes ou trois doses pédiatriques. Dans les études avec deux doses adultes, la séroprotection a varié entre 94,9 % et 97,3 %<sup>5, 11, 35</sup>. Trois doses de 10 mg d'Engérix-B induisent une concentration d'anticorps de 10 mUI/ml chez 97 % des adolescents<sup>4, 48</sup> ce qui est identique à ce qu'on observe chez les enfants de notre étude qui ont été vaccinés avec deux doses de Twinrix et ont eu un taux de séroprotection de 96,5 %.

### **5.3 Implication pour la santé publique**

Du point de vue de la santé publique, la forte proportion d'enfants ayant atteint le seuil de séroprotection contre l'hépatite B avec les calendriers à deux doses constitue un résultat très intéressant.

En considérant l'ensemble de ces données, il est difficile de justifier l'utilisation d'une troisième dose. Le respect des calendriers homologués et la perpétuation des habitudes acquises ne semblent pas suffisantes pour maintenir l'actuel calendrier à trois doses. En effet, même si les SC et SP ont été un peu plus faibles que dans le groupe historique vacciné avec trois doses de vaccins, les résultats obtenus sont tellement satisfaisants qu'on doit sérieusement envisager l'adoption de ces calendriers allégés.

Le calendrier à deux doses pourrait en effet faciliter encore davantage l'acceptation des vaccins par les vaccinateurs et par la population<sup>12, 48</sup>. Il en résulterait une diminution des frais de vaccination (diminution des épisodes de vaccination, diminution des frais d'achats de vaccin et de matériel, diminution du besoin d'entreposage des vaccins,...)<sup>2, 30, 49</sup>. Le temps infirmier ainsi libéré pourrait être consacré à d'autres problèmes de santé importants dans le milieu scolaire. Également, cela faciliterait considérablement l'introduction éventuelle de la vaccination universelle contre l'hépatite A.

Il resterait donc à documenter l'impact de la réduction du nombre de doses sur l'acceptabilité du vaccin pour les vaccinateurs et la population ainsi que le niveau de priorité de l'introduction de la vaccination universelle contre l'hépatite A. Une analyse économique des calendriers à deux et trois doses de vaccin contre l'hépatite B et du vaccin combiné VHB et VHA serait également utile pour la prise de décision. Enfin, il serait souhaitable de vérifier l'évolution de la protection chez les jeunes ayant reçu deux doses de vaccin et présentant des faibles titres. Une comparaison pourrait être faite avec les jeunes qui sont suivis dans les études déjà en cours sur la protection à long terme.



## **6. CONCLUSION**

En conclusion, on a observé une très bonne réponse immunitaire avec deux doses pédiatriques de vaccin contre l'hépatite A et B données à un intervalle de six mois à des enfants de 8-10 ans. Ces résultats pourraient justifier leur introduction en remplacement des calendriers à trois doses utilisés actuellement, notamment si on envisage d'introduire la vaccination universelle contre l'hépatite A.



## BIBLIOGRAPHIE

1. CCNI. Guide canadien d'immunisation, 5<sup>e</sup> édition. Association médicale canadienne; 1998.
2. Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Massé R, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000;18:1467-72.
3. West DJ. Clinical experience with hepatitis B vaccines. *Am J Infect Control* 1989;17(3):172-80.
4. Poovorawan Y, Pongpunlert W, Theamboonlers A, Vimolgej L, Chumdermpadetsuk S, Vandepapeliere P, et al. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 µg and 10 µg doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(21):255-59.
5. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001;107(4):626-31.
6. Van Damme P, Van der Wielen M. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. *Vaccine* 2001;19:2407-12.
7. Schiff GM, Sherwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 1995;16:12-17.
8. Lai CL, Yeoh EK, Chang WK, Lo VWL, Ng LNK. Use of the hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine (H-B-VAX II) in children: two doses vs. three doses of 5 µg regime; an interim report. *J Infect* 1986;13(Suppl. A):19-25.
9. Van Herck K, Van Damme P, Collard F, Thoelen S. Two-dose combined vaccination against hepatitis A and B in healthy subjects aged 11-18 years. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1236-40.
10. Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. A combined hepatitis A and hepatitis B vaccine administered in a two-dose schedule to adolescents. Paper presented at: 38th ICAAC; September 24-27, 1998; San Diego, CA.
11. Lee S-D, Chan C-Y, Yu M-I, Wang Y-J, Chang F-Y, Lo K-J, et al. A two dose combined hepatitis A and B vaccine in Chinese youngsters. *J Med Virol* 1999;59:1-4.
12. Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH, Bertino JSJ, Stein DH, Deloria MA, et al. Immunogenicity of two doses of yeast recombinant hepatitis B vaccine in healthy older adults. *J Infect Dis* 1997;175:1494-97.
13. Marsano LS, West DJ, Chan I, Hesley TM, Cox J, Hackworth V, et al. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine* 1998;16(6):624-29.

14. CCNI. Statement on alternate adolescent schedule for hepatitis B vaccine (ASC-5). *RMTC* 2000;26:19.
15. Wiström J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tärnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999;17:2162-65.
16. De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families. *Ped Infect Dis J* 1995;14(11):969-75.
17. Yuen M-F, Lim W-L, Cheng C-C, Lam S-K, Lai C-L. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999;29(3):924-27.
18. Wilson JN, Nokes DJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999;17:2667-73.
19. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14(11):1019-27.
20. CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR-13):1-25.
21. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Dominguez A. Prospects for vaccination against hepatitis A and B in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2000;18:S80-S82.
22. Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccine. *Vaccine* 2000;18:1074-80.
23. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A. Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1360-62.
24. Van der Wielen M, Van Damme P, Collard F. A two dose schedule for combined hepatitis A and hepatitis B vaccination in children ages one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):848-53.
25. Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combine hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001;19:4835-41.
26. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001;19:2055-60.

27. Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, et al. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix®) with corresponding monovalent vaccines (Havrix® and Engerix-B®) in adults. *Vaccine* 2001;19:4710-19.
28. Leroux-Roels G, Moreau E, Desombere I, Safary A. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young health adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1027-31.
29. Knöll A, Hottenträger B, Kainz J, Bretschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000;18:2029-32.
30. Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar-Kuypers A, Leroux-Roels G, Bruguera M, Frei PC, et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999;17:1657-62.
31. Adkins JC, Wagstaff AJ. Recombinant hepatitis B vaccine: A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *BioDrugs* 1998;10(2):137-58.
32. Bryan JP, Craig PG, Reyes L, Hakre S, Jaramillo R, Harlan H, et al. Randomized comparison of 5 and 10 µg doses of two recombinant hepatitis B vaccines. *Vaccine* 1995;13(11):978-82.
33. Thompson SC, Norris M. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A - hepatitis B vaccine in adolescents. *Inter J Infect Dis* 1998;2(4):193-96.
34. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
35. Frey S, Dagan R, Ashur Y, Chen XQ, Ibarra J, Kollaritsch H, et al. Interference of antibody production to hepatitis B surface antigen in a combination hepatitis A/hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:2018-22.
36. Honorati MC, Mariani E, Dolzani P, Facchini A. Biological parameters influencing the immunological response to plasma derived and recombinant hepatitis B vaccine. *Ann Ist Super Sanità* 1996;32(3):369-74.
37. Hollinger FB. Factors Influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989;87(Suppl 3A):36S-41S.
38. Guptan RC, Thakur V, Safary A, Sarin SK. Immunogenicity and reactogenicity of a combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccine, compared to that of Twinrix™ in healthy Indian children. *Vaccine* 2002;20:2102-06.
39. Lopez EL, Del Carmen Xifro M, Torrado LE, Fabiana de Rosa M, Gomez R, Dumas R, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(1):48-52.

40. Castillo de Febres O, Chacon de Petrola M, Casanova de Escalona L, Naveda O, Naveda M, Estopinan M, et al. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine* 2000;18(7-8):656-64.
41. Chan C-Y, Lee S-D, Yu M-I, Wang Y-J, Chang F-Y, Lo K-J. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine* 1999;17:369-72.
42. Dagan R, Greenberg D, Goldenbertg-Gehtman P, Vidor E, Briantais P, Pinsk V, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999;17:1919-25.
43. Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F, et al. Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001;65:6-13.
44. Tanzi E, Perin S, De Paschale M, Cometti R, Ferroni P. Evaluation of an immunoenzymatic method for the simultaneous determination of HBsAg and anti-HBs. *Quad Sclavo Diagn* 1985;21(2):190-98.
45. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Chan CY, Lin HC, Wu JC. Comparison of enzyme- and radio-immunosassay kits to detect hepatitis B surface antibody response among hepatitis B vaccinees. *Zhonghua Min Guo We Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1988;21(3):158-64.
46. McCready JA, Morens D, Fields HA, Coleman PJ, Kane M, Schatz G. Evaluation of enzyme immunoassay (EIA) as a screening method for hepatitis B markers in an open population. *Epidemiol Infect* 1991;107(3):673-84.
47. Anonymous. Sensitivity of the test for antibody to hepatitis B surface antigen - United States. *MMWR* 1993;42(36):707-12.
48. Halsey NA. Low-dose hepatitis B vaccine for adolescents. *Pediatr* 1996;97(6):928-29.
49. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002;20:2579-84.
50. Tsai I-J, Chang M-H, Chen H-L, Ni Y-H, Lee P-I, Chiu T-Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 2000;19:437-41.
51. Kallinowski B, Knöll A, Lindner E, Sängler R, Stremmel W, Vollmar J, et al. Can monovalent hepatitis A and B vaccines be replaced by a combined hepatitis A/B vaccine during the primary immunization course? *Vaccine* 2001;19:16-22.
52. Greub G, Genton B, Safary A, Thoelen S, Frei PC. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a two injection combined high-dose hepatitis A and hepatitis B vaccine to those of Twinrix™. *Vaccine* 2000;19:1113-17.

53. Aristegui J, Morales JL, Dal-Ré R, Gonzalez A, Gallego MS, Garrote E. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old. *Infection* 1995;23(5):84-88.
54. Poovorawan Y, Kosuwon P, Sutra S, Theambooniers A, Vimolket T, Safary A. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of two different dose levels of hepatitis A vaccine in healthy children and adolescents. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 1998;16:111-17.
55. Gil A, Gonzalez A, Dal-Ré R, Aguilar L, Malo C, del Rey J. Evaluation of immunogenicity and safety in healthy adults of an inactivated anti-hepatitis A vaccine. *Med Clin (Barc)* 1994;102(20):769-71.
56. Riedemann S, Reinhardt G, Frosner GG, Ibarra H, Moraleda L, Hering V, et al. Placebo-controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile. *Vaccine* 1992;10(Suppl. 1):152-55.
57. Block SL, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Calandra G, Patterson C, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA®) in rural Kentucky children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12):976-80.
58. Findor JA, Canero Velasco MC, Mutti J, Safary A. Response to hepatitis A vaccine in children after a single dose with a booster administration 6 months later. *J Travel Med* 1996;3(3):156-59.
59. Hornick R, Tucker R, Kaplan KM, Eves KA, Banerjee D, Jensen E, et al. A randomized study of a flexible booster dosing regimen of VAQTA in adults: safety, tolerability, and immunogenicity. *Vaccine* 2001;19:4727-31.



## **ANNEXE 1**

### **TABLEAUX ET GRAPHIQUES**



## ANNEXE 1 – TABLEAUX ET GRAPHIQUES

**Tableau 1 Participation à l'étude**

Participation	Recombivax-B	Twinrix
<b>- Contactés</b>	698	630
- Exclus (hors Québec métro)	70 (11 %)	64 (10 %)
- Non rejoints	82 (12 %)	42 (7 %)
- Refus de participer	186 (26 %)	167 (27 %)
<b>- Participants</b>	<b>360</b>	<b>356</b>
- Éliminés car prise de sang impossible	2	5
- Éliminés car anti-HBc positif	1	4
<b>- Sujets disponibles pour les analyses</b>	<b>357</b>	<b>347*</b>

\* les résultats de 351 sujets ont été disponibles pour l'analyse d'anti-VHA, 4 sujets anti-HBc positifs ont été gardés seulement dans l'analyse concernant l'hépatite A

**Tableau 2 Caractéristiques de la population dans les groupes à l'étude**

	<b>Recombivax-B 2,5µg 2 doses (0 et 6 mois)</b>	<b>Twinrix 360 U.EL/10µg 2 doses (0 et 6 mois)</b>	<b>Recombivax-B 2,5µg 3 doses (0, 1 et 6 mois)</b>	<b>Engérix-B 10 µg 3 doses (0, 1 et 6 mois)</b>
N	357	347	861	1129
Sexe féminin	52,4 %	53,0 %	50,5 %	51,7 %
Âge moyen (mois) à la première dose (P5-P95)	113,5 (109-120 mois)	113,6 (108-119 mois)	113,8 (108-120 mois)	114,1 (108-120 mois)
Poids moyen (Kg) (P5-P95)	32,0 (25,0-44,0)	32,5 (23,5-47,0)	34,8* (26-49)	32,6 (25,0-45,0)
Taille moyenne (cm) (P5-P95)	136,6 (127-148)	136,2 (127-147)	141,2* (131-152)	137,5 (127-148)
IMC moyen (P5-P95)	17,0 (14,1-21,6)	17,4 (14,0-23,5)	17,3 (14,0-22,2)	17,1 (13,9-22,5)
Asthme (%)	33 (9,2)	27 (7,7)	79 (9,2)	128 (11,3)
Intervalle moyen entre la dernière dose et le prélèvement (P5-P95)	37,4 jours (30-53)	42,0 jours (30-58)	35,6 (28-46)	38,2 (29-54)
Intervalle moyen entre la 1 <sup>re</sup> et la 2 <sup>e</sup> dose	189,8 jours (182-204)	190,0 (182-202)		
Vaccin Menjugate : N	168	147		
Intervalle moyen 2 <sup>e</sup> dose-vaccin HB (médiane, P5-P95)	24,8 jours (26-39)	36,5 jours (35-54)		
Intervalle moyen Menjugate prélèvement (médiane, P5-P95)	15,5 jours (13-29)	11,4 jours (8-28)		

\*Pour les enfants qui ont reçu trois doses de Recombivax, les mesures de poids et taille ont été prises lors de la visite qui avait lieu un mois après la troisième dose, soit sept mois plus tard que pour les enfants des études deux doses pour qui les mesures ont été prises lors de la première dose, ce qui explique un poids et une taille légèrement plus élevés.

**Tableau 3 Taux de séroconversion, séroprotection et proportion de participants ayant atteint un seuil d'anti-HBs ≥100 mUI/ml et la moyenne géométrique des titres d'anti-HBs selon le schéma de vaccination**

	<b>Recombivax 2,5µg 2 doses (0 et 6 mois)</b>	<b>Twinrix 360 U.EL/10µg 2 doses (0 et 6 mois)</b>	<b>Recombivax 2,5µg 3 doses (0, 1 et 6 mois)</b>	<b>Engérix 10 µg 3 doses (0, 1 et 6 mois)</b>
Proportion de séroconversion (95 % IC)	97,2 % (94,9 %-98,5 %)	97,1 % (94,8 %-98,4 %)	99,7 % (99,0 %-99,9 %)	99,1 % (98,4 %-99,5 %)
Proportion de séroprotection (95 % IC)	94,4 % (91,5 %-96,3 %)	96,5 % (94,1 %-98,0 %)	99,2 % (98,3 %-99,6 %)	98,9 % (98,2 %-99,4 %)
Proportion qui ont atteint ≥100 mUI/ml d'anti-HBs	83,5 % (79,3 %-87,0 %)	94,5 % (91,6 %-96,5 %)	98,0 % (96,7 %-98,8 %)	97,0 % (95,8 %-97,8 %)
TMG (95 % CI) parmi tous les enfants	742 (593-929)	3248 (2579-4091)	3307 (2982-3669)*	6756 (6026-7576)*
* Ces chiffres ont été recalculés en ajoutant les résultats sérologiques reçus plus tard et diffèrent légèrement de ceux qui ont été publiés <sup>2</sup>				

**Tableau 4 Comparaison des résultats obtenus avec différents vaccins et calendriers**

Vaccin et calendrier	In-dice	Recombivax-HB 2,5µg, 2 doses (0 et 6 mois)	Valeur P	Twinrix 360 U.EL/10µg 2 doses (0 et 6 mois)	Valeur P	Recombivax – HB 2,5µg, 3 doses (0, 1 et 6 mois)	Valeur P
		Groupe comparatif		Groupe comparatif		Groupe comparatif	
Twinrix 360 U.EL/ 10µg 2 doses (0 et 6 mois)	TSC	97,2 % 97,1%	1,000				
	TSP	94,4 % 96,5%	0,206				
	TMG mUI/ ml	742 3248	<0,001				
Recombi- vax – HB 2,5µg, 3 doses (0, 1 et 6 mois)	TSC	97,2% 99,7%	<0,001	97,1% 99,7%	<0,001		
	TSP	94,4% 99,2%	<0,001	96,5% 99,2%	0,002		
	TMG mUI/ ml	742 3307	<0,001	3248 3307	1,000		
Engérix-B 10 µg, 3 doses (0, 1 et 6 mois)	TSC	97,2% 99,1%	0,014	97,1% 99,1%	0,013	99,7% 99,1%	0,168
	TSP	94,4% 98,9%	<0,001	96,5% 98,9%	0,006	99,2% 98,9%	0,647
	TMG mUI/ ml	742 6756	<0,001	3248 6756	<0,001	3307 6756	<0,001

**Tableau 5 Distribution des sujets selon les titres d'anticorps et le calendrier vaccinal**

Titre d'anti-HBs	Calendrier vaccinal suivi			
	2 doses RB 2,5 µg (0, 6 mois) N	2 doses TX 360 U.EL/10µg (0, 6 mois) N	3 doses RB 2,5 µg (0, 1, 6 mois) N	3 doses EB 10 µg (0, 1, 6 mois) N
0	10 (2,8 %)	10 (2,9 %)	3 (0,4 %)	10 (0,9 %)
1-9	10 (2,8 %)	2 (0,6 %)	4 (0,5 %)	2 (0,2 %)
10-99	39 (10,9 %)	7 (2,0 %)	10 (1,2 %)	22 (2,0 %)
100-999	110 (30,8 %)	53 (15,3 %)	142 (16,5 %)	124 (11,0 %)
1000-9999	159 (44,5 %)	171 (49,3 %)	511 (59,5 %)	455 (40,5 %)
10000-99999	29 (8,1 %)	100 (28,8 %)	187 (21,7 %)	456 (40,5 %)
100 000 et +	0 (0,0 %)	4 (1,2 %)	3 (0,4 %)	57 (5,1 %)
Total	357	347	860	1126

**Tableau 6 Taux de séroprotection et TMG d'anti-HBs observés selon différents facteurs**

Variables	Recombivax 2,5µg 2 doses			Twinrix 360 U.EI/10µg 2 doses		
	n	TSP	TMG (mUI/ml) (IC 95 %)	n	TSP	TMG (mUI/ml) (IC 95 %)
<b>Sexe</b>						
garçons	170	92,9 (88,1-95,9)	647 [458-913]	184	96,9 (93,0-98,7)	2845 [2071-3907]
filles	187	95,7 (91,8-97,8)	840 [627-1127]	163	96,2 (92,4-98,2)	3653 [2621-5091]
		p=0,59	p=0,32		p=0,71	p=0,03
<b>Poids (kg)</b>						
19,0-27,0	81	97,5 (91,4-99,3)	750 [509-1105]	81	98,8 (93,3-99,8)	4885 [3167-7537]
27,1-29,5	67	94,0 (85,6-97,7)	968 [593-1579]	54	96,3 (87,5-99,0)	4586 [2564-8202]
29,6-32,0	73	94,5 (86,7-97,9)	521 [312-871]	66	98,5 (91,9-99,7)	2721 [1710-4328]
32,1-36,0	72	93,1 (84,8-97)	970 [574-1641]	73	98,6 (92,6-99,8)	3791 [2480-5795]
≥ 36,1	63	92,1 (82,7-96,6)	606 [325-1129]	73	90,4 (81,5-95,3)	1609 [854-3029]
		p=0,66	p=0,16		p=0,03	p=0,02
<b>Taille (cm)</b>						
118-132	92	92,4 (85,1-96,3)	687 [432-1092]	93	98,9 (94,2-99,8)	5160 [3466-7683]
133-134	52	98,1 (89,9-99,7)	1251 [744-2103]	51	98,0 (89,7-99,7)	4621 [2705-7891]
135-137	74	89,2 (80,1-94,4)	581 [343-984]	73	100,0 (95,0-100)	3904 [2731-5580]
138-141	69	98,6 (92,2-99,7)	781 [499-1226]	69	97,1 (90,0-99,2)	2575 [1625-4079]
≥ 142	69	95,7 (88,0-98,5)	678 [393-1168]	61	86,9 (76,2-93,2)	1246 [564-2754]
		p=0,08	p=0,42		p=0,0002	p=0,01
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
11,50-15,12	73	98,6 (92,6-99,8)	907 [604-1360]	68	98,5 (92,1-99,7)	4829 [2988-7803]
15,13-16,10	75	93,3 (85,3-97,1)	500 [313-799]	66	95,5 (87,5-98,4)	3392 [1941-5926]
16,11-17,22	77	94,8 (87,4-98,0)	772 [462-1290]	66	100,0 (94,5-100)	3711 [2538-5427]
17,23-18,93	70	91,4 (82,5-96,0)	793 [451-1394]	64	98,4 (91,7-99,7)	3531 [2150-5800]
≥ 18,94	61	93,4 (84,3-97,4)	827 [465-1469]	83	91,6 (83,6-95,9)	1912 [1075-3400]
		p=0,42	p=0,29		p=0,04	p=0,29
<b>Intervalle 2<sup>e</sup> dose prélèvement (jours)</b>						
28-32	105	95,2 (89,3-98,0)	1044 [687-1586]	63	98,4 (91,5-99,7)	4960 [2961-8309]
33-34	82	92,7 (85,0-96,6)	595 [370-957]	58	96,6 (88,3-99,1)	4851 [2907-8097]
35-40	67	95,5 (87,6-98,5)	795 [496-1272]	50	94,0 (83,8-97,9)	2475 [1187-5160]
41-49	68	95,6 (87,8-98,5)	731 [422-1266]	80	96,3 (89,6-98,7)	2790 [1729-4502]
50-70	35	91,4 (77,6-97,0)	403 [204-794]	96	96,9 (91,2-98,9)	2524 [1663-3832]
		p=0,82	p=0,08		p=0,79	p=0,06
<b>Asthme</b>						
oui	33	90,9 (76,4-96,9)	594 [249-1418]	26	88,9 (71,94-96,2)	1827 [597-5590]
non	324	94,8 (91,8-96,7)	759 [602-957]	321	97,2 (94,7-98,5)	3410 [2705-4298]
		p=0,41	p=0,86		p=0,06	p=0,40
<b>Vaccin Menjugate</b>						
oui	168	95,8 (91,7-98,0)	767 [5582-1012]	41	95,9 (91,4-98,1)	3025 [2128-4229]
non	189	93,1 (88,6-95,9)	720 [509-1019]	306	97,0 (91,4-98,1)	3422 [2520-4649]
		p=0,22	p=0,48		p=0,68	p=0,25

**Tableau 7 Interventions chez les enfants n'ayant pas atteint le seuil protecteur après  
deux doses (anti-HBs < 10mUI/ml)**

	<b>Recombivax N</b>	<b>Twinrix N</b>	<b>Total</b>
Nombre d'enfants	20	12	32
Aucune intervention	0	1	1
Prélèvement avant 3 <sup>e</sup> dose du vaccin	12	10	22
3 <sup>e</sup> dose reçue	20	11	31
Prélèvement post 3 <sup>e</sup> dose du vaccin	16	10	26

**Tableau 8** Distribution des titres d'anticorps anti-HBs chez les enfants ayant reçu une 3<sup>e</sup> dose de vaccin (n=26)

mUI/ml	Recombivax N (%)	Twinrix N (%)
0	4 (25)	1 (10)
1-9	3 (19)	1 (10)
10-99	4 (25)	5 (50)
≥100	5 (31)	3 (30)
Total	16 (100)	10 (100)

**Tableau 9** Distribution des titres d'anticorps anti-VHA chez les enfants ayant reçu deux doses de Twinrix 360 U.ELISA

Anti VHA mUI/ml	Nombre d'individus	Pour cent
33-99	4	1
100-999	36	10
1000-9999	208	60
1000-99999	98	28
100 000	5	1
Total	351	100

**Tableau 10 Anti-VHA suite à deux doses de Twinrix selon différents facteurs**

<b>Facteurs</b>	<b>n</b>	<b>Anti-VHA TMG (mUI/ml) (IC 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>
<b>Sexe</b>			
Garçons	186	66657 (5461-8114)	p<0,001
Filles	165	3932 (3194-4842)	
<b>Poids (kg)</b>			
19,0-27,0	82	6049 (4539-8060)	p=0,07
27,1-29,5	55	5080 (3584-7199)	
29,6-32,0	66	5888 (4146-8360)	
32,1-36,0	74	6015 (4536-7976)	
≥36,1	74	3456 (2423-4929)	
<b>Taille (cm)</b>			
118-132	93	5980 (4537-7881)	p=0,005
133-134	53	7551 (5394-10573)	
135-137	73	5742 (4173-7902)	
138-141	71	4695 (3454-6383)	
≥142	61	3032 (2069-4443)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
11,50-15,12	69	5464 (3855-7746)	p=0,01
15,13-16,10	67	5067 (3704-6931)	
16,11-17,22	66	5029 (3714-6811)	
17,23-18,93	65	8310 (6205-11128)	
≥18,94	84	3634 (2612-5056)	
<b>Intervalle entre la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> dose de vaccin (jours)</b>			
156-185	114	5911 (4497-7768)	p=0,05
186-192	134	4123 (3240-5246)	
193-218	103	6095 (4830-7693)	
<b>Intervalle entre 2<sup>e</sup> dose et prélèvement (jours)</b>			
28-32	64	5630 (3908-8110)	p=0,002
33-34	59	8016 (6051-10619)	
35-40	50	7350 (4986-10837)	
41-49	81	4505 (3267-6213)	
50-70	97	3571 (2748-4641)	
<b>Asthme</b>			
oui	27	4994 (3064-8138)	p=0,88
non	324	5215 (4476-6076)	
<b>Vaccin Menjugate</b>			
oui	148	5957 (4890-7258)	p=0,03
non	203	4311 (3487-5329)	

**Tableau 11 Association entre sexe, taille, intervalle après la deuxième vaccination et prélèvement et titre d'anti-VHA en analyse multivariée**

	Valeur F	Valeur P
Sexe	10,62	0,0012
Taille	3,20	0,0139
Intervalle entre la deuxième vaccination et le prélèvement	6,10	0,0025

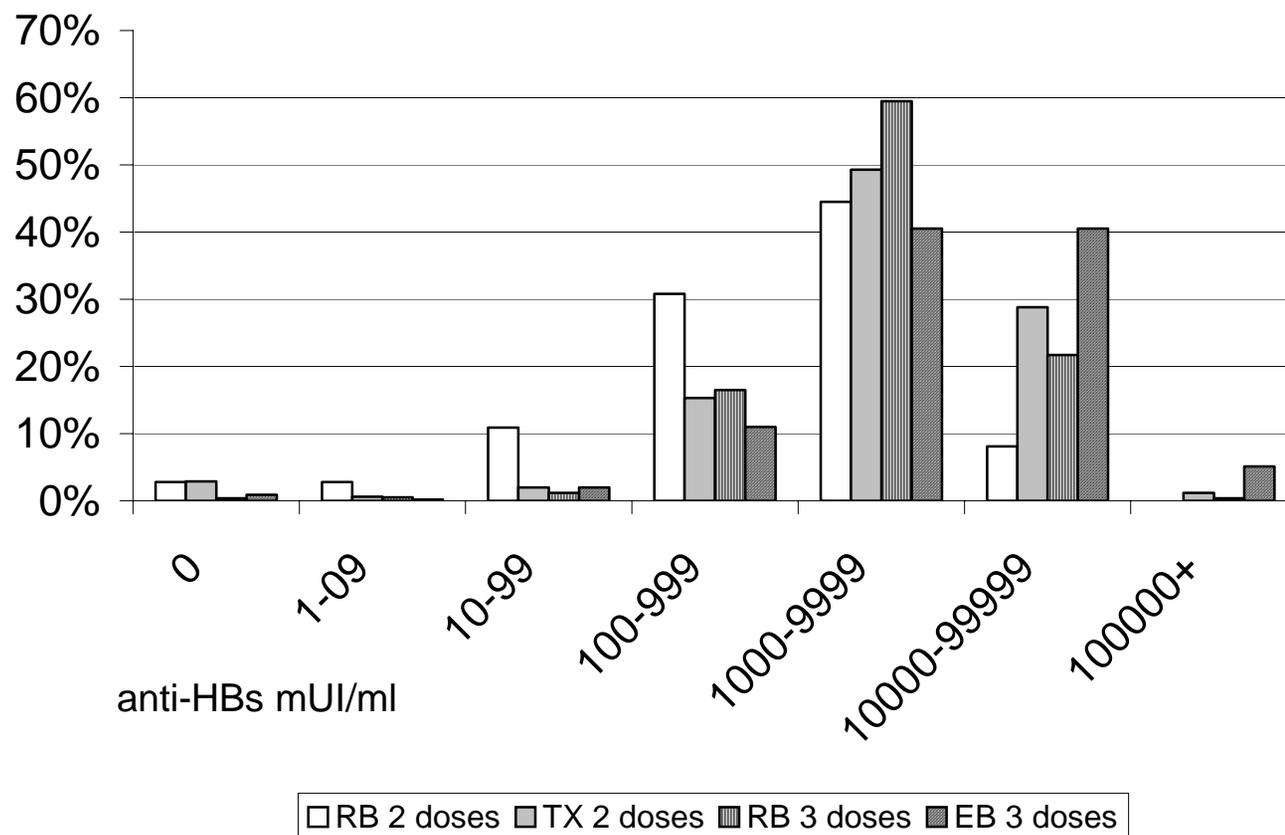
**Tableau 12 Résultats des études effectuées avec les vaccins contre l'hépatite A  
(schéma 0, 1, 6 mois)**

Étude	Vaccin	Âge des participants	Nombre de participants	Séroconversion anti-VHA	TMG mUI/ml anti-VHA
Van Herck K et al (1999) <sup>9</sup>	Twinrix 360	11-18 ans	100	100 %	6349
Ronald W. Joines et al (2001) <sup>27</sup>	Twinrix 720	>19 ans	829	100 %	4756
Tsai IJ et al (2000) <sup>50</sup>	Twinrix 720	16-35 ans	80	100 %	3377
Cho-Yu Chan et al (1999) <sup>41</sup>	Twinrix 360	enfants	96	100 %	4133
Thoelen S et al (1999) <sup>30</sup>	Twinrix 720	17-60 ans	843	100 %	5404
Guptan RC et al (2002) <sup>38</sup>	Twinrix 360	1-15 ans	100	100 %	4865
Kaliniwshi B et al (2000) <sup>51</sup>	Twinrix 720	18-50 ans	330	100 %	6125
Greub G et al (2000) <sup>52</sup>	Twinrix 720	18-40 ans	100	100 %	4948
Leroux-Roels G et al (1996) <sup>28</sup>	Engérix + Havrix	adultes	156	100 %	4882
Aristegui J et al (1995) <sup>53</sup>	360 ELISA Un. SKB	2-5 ans	70	100 %	2778
Poovorawan Y et al (1998) <sup>54</sup>	360 ELISA Un. SKB	3-18 ans	460	100 %	2967
Gil A et al (1994) <sup>55</sup>	720 ELISA Un. SKB	17-25 ans	100	100 %	4135
Reideman S et al (1992) <sup>56</sup>	360 ELISA Un. SKB	6-15 ans	250	100 %	2301

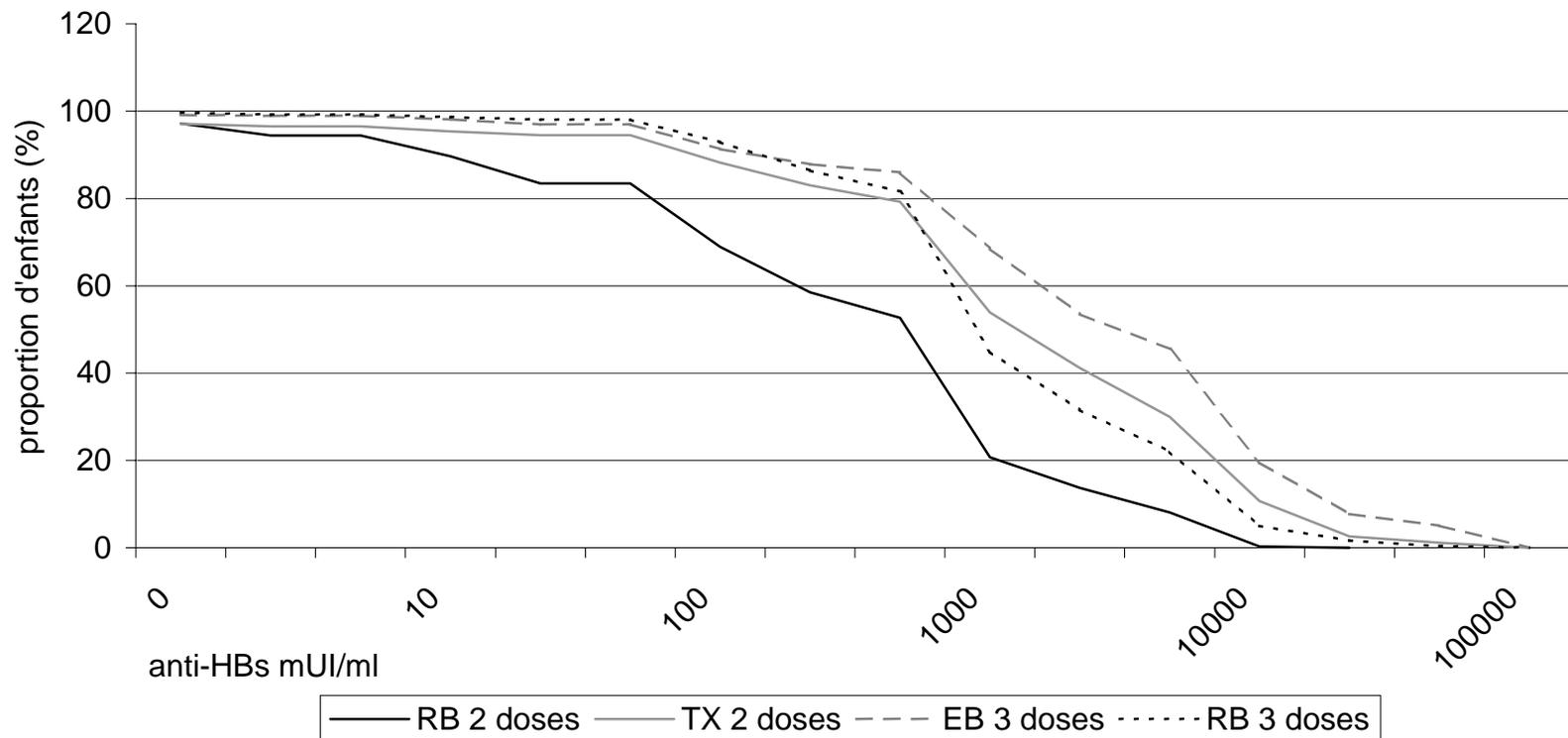
**Tableau 13 Résultats des études effectuées avec les vaccins contre l'hépatite A en utilisant le schéma de deux doses**

Étude	Vaccin	Âge des participants	Nombre de participants	Séroconversion anti-VHA	TMG mUI/ml anti-VHA
Block SL et al (1993) <sup>57</sup>	Vaqta (50 unit dose)	4-12 ans	150	100 %	7059
Findor JA et al (1996) <sup>58</sup>	720 ELISA Un. SKB	2-13 ans	60	100 %	3644
Poovorawan Y et al (1998) <sup>54</sup>	720 ELISA Un. SKB	3-18 ans	460	100 %	2359
Dagan R et al (1999) <sup>42</sup>	Avaxim	18 mois- 15 ans	189	100 %	3098
Castillo de Febres O et al (1999) <sup>40</sup>	Avaxim 80 antigen units	4-15 ans	277	100 %	6999
Van Herck K et al (1999) <sup>9</sup>	Twinrix 720	11-18 ans	100	100 %	8151
Lee SD et al (1996) <sup>23</sup>	720 ELISA	10-11 ans	119	100 %	3308
Van Der Wielen m et al (2000) <sup>24</sup>	Twinrix 720	1-11 ans	237	100 %	11543
Lopez EL et al (2001) <sup>39</sup>	Avaxim 80 un.	12 mois- 15 ans	537	100 %	6743
Burgess MA et al (2001) <sup>25</sup>	Twinrix720	12-15 ans	240	100 %	5992
Hornick R et al (2001) <sup>59</sup>	Vaqta	>18 ans	360	100 %	6726
Guptan RC et al (2002) <sup>38</sup>	Twinrix 720	1-15 ans	100	100 %	6916

Graphique 1 Proportion d'enfants ayant atteint différents titres d'anti-HBs, selon le calendrier vaccinal reçu



Graphique 2 Proportions cumulatives des titres d'anticorps atteints selon  
les vaccins et les calendriers de vaccination administrés



Graphique 3 Distribution des titres d'anti-VHA chez les enfants ayant reçu deux doses de Twinrix

