

LA VACCINATION CONTRE LES HÉPATITES A ET B

J. DELWAIDE (1), J. BELAICHE (2)

RÉSUMÉ : L'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays industrialisés a entraîné une diminution du risque d'infection par le virus A chez les enfants et les jeunes adultes. En contrepartie, ceci signifie qu'un plus grand nombre de personnes restent sensibles à l'infection jusqu'à un âge avancé où la maladie est plus grave. Le vaccin contre l'hépatite A est sûr, très immunogène et efficace.

La stratégie de vaccination contre l'hépatite B orientée vers les groupes à risque n'a pas permis de réduire l'incidence générale de l'infection. En conséquence, la vaccination universelle de tous les enfants est actuellement préconisée, associée à la poursuite de la vaccination des groupes à risque. Les vaccins disponibles sont également sûrs et efficaces.

En outre, on rappellera les indications de l'immunisation passive.

INTRODUCTION

Il existe au moins 6 types différents de virus hépatotropes : les virus A et E, virus non enveloppés, dont le mode de transmission est essentiellement féco-oral par passage du virus du foie vers le tube digestif par l'intermédiaire du système biliaire; et les virus B, D, C, G, dont l'enveloppe lipidique empêche cette excrétion biliaire, limitant leur transmission à la voie parentérale. La plupart des hépatites aiguës sont liées à ces virus avec par ordre décroissant pour les Etats-Unis, les hépatites en relation avec les virus A (47 % des cas), B (34 %) et C (17 %) (1). Bien que ces hépatites aiguës puissent être sévères et parfois fatales, et soient la cause d'incapacités de travail parfois prolongées, le principal danger est lié au risque de développement d'une hépatopathie chronique B ou C. On estime qu'aux Etats-Unis, 16.000 personnes décèdent chaque année des conséquences d'une hépatite chronique soit C (70 % des cas), soit B (20 %), soit B et C (10 %). Le virus G, quoique persistant souvent dans le sang après l'épisode aigu, ne semble pas entraîner fréquemment d'hépatopathie chronique (2).

A l'heure actuelle, nous ne disposons de vaccins que pour les hépatites A et B. Le vaccin contre l'hépatite B confère également une protection contre le virus D, celui-ci exigeant la présence du virus B pour se répliquer. Les recherches en cours permettent d'espérer le développement dans un futur relativement proche d'un vaccin contre le virus E. Quant au virus C, cause principale des hépatites chro-

niques en Belgique, la mise au point d'un vaccin semble malheureusement appartenir à un futur plus lointain.

LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE A

A. NOTIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'épidémiologie de l'hépatite A s'est modifiée au cours de ces dernières décennies, en rapport avec une amélioration du niveau sanitaire. Il y a 20 ans, en France, plus de 50 % des sujets de plus de 20 ans, et près de 100 % des individus au-delà de 40 ans, avaient des anticorps anti-virus de l'hépatite A (HAV) (3). Actuellement, ces notions ne sont plus exactes. La prévalence d'une rencontre avec le virus A est devenue faible chez l'adulte jeune. Un travail réalisé en Belgique en 1993-1994 indique que la séroprévalence des anticorps HAV est d'environ 30 % en-dessous de l'âge de 35 ans, et augmente progressivement pour arriver à 80 % au-delà de 55 ans. Ce recul dans l'âge de la rencontre avec le virus entraîne un certain nombre de conséquences : le risque de voir se développer des épidémies d'hépatite A dans la population adulte est plus élevé qu'auparavant; d'autre part, les voyageurs en zone d'endémie sont plus à risque de ne pas être protégés par une infection antérieure (en Allemagne, deux tiers des adultes atteints d'une hépatite A ont contracté la maladie à l'occasion d'un voyage dans un pays à haute endémicité); l'infection se rencontre également plus fréquemment que jadis dans des sous-groupes d'adultes, comme les toxicomanes, où une contamination iv peut s'observer lors d'échanges de seringues pendant la période de virémie. Or, on sait que l'infection A est souvent plus bruyante chez l'adulte que chez l'enfant. Elle entraîne également plus de frais, avec un coût par hépatite A évalué dans une étude française à 12.000 francs français, dont plus de 80 % sont des coûts indirects (4).

Ces notions soulignent l'importance du vaccin contre l'hépatite A, disponible depuis 1992.

B. LE VACCIN

Un seul vaccin contre l'hépatite A est actuellement commercialisé en Belgique (Havrix®, Smith Kline-Beecham). Il ne s'agit pas d'un produit de biologie moléculaire, mais d'un vaccin classique avec un virus inactivé par le formol et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Ce vac-

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Professeur, Chef de Service, Université de Liège, Service de Gastroentérologie.

cin a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité.

La nouvelle formulation, utilisable chez l'adulte à partir de l'âge de 15 ans, contient 1440 unités ELISA d'antigène viral A par dose injectable de 1 ml. Le schéma vaccinal comporte une seule injection intramusculaire dans la région deltoïdienne, suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard. La durée de protection escomptée après l'injection de rappel est de 10 à 20 ans. La vaccination des enfants est possible à partir de l'âge de un an. Elle est facilitée par la commercialisation d'une forme pédiatrique du vaccin Havrix®, contenant 720 unités ELISA par dose injectable de 0,5 ml, utilisable jusqu'à l'âge de 15 ans. Le schéma vaccinal est de 1 injection intramusculaire, puis un rappel 6 à 12 mois plus tard.

L'essentiel des réactions rapportées sont des douleurs au point d'injection. D'autres effets locaux comme induration, rougeur ou gonflement de la peau surviennent avec une fréquence respective de 4 %. Des céphalées, de la fièvre, des nausées, un manque d'appétit ont été décrits chez 1 à 14 % des vaccinés. La fréquence des effets indésirables est plus limitée après la dose de rappel (5).

La seule contre-indication absolue est la présence d'une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin ou la survenue de signes d'hypersensibilité lors d'une précédente injection du vaccin. Le médecin réalisant l'injection est d'ailleurs tenu de disposer d'une solution d'adrénaline (épinéphrine 1/1000) lors de la vaccination d'un patient.

Enfin, il est conseillé de ne pas vacciner les femmes lors du premier trimestre de la grossesse.

La meilleure stratégie de vaccination reste encore à définir. Une vaccination systématique de tous les enfants avant l'âge de la vie en collectivité serait théoriquement possible et permettrait vraisemblablement d'éradiquer l'affection. Néanmoins, le coût d'une telle attitude apparaît disproportionné par rapport au bénéfice attendu. Il est donc conseillé de réserver la vaccination aux groupes à risques (6) : voyageurs en zone d'endémie, forces armées déployées en zone d'endémie, groupes présentant un risque professionnels de contracter la maladie (personnel soignant, personnel de laboratoire, égoutiers, personnels de garderie d'enfants), ou au contraire présentant un risque professionnel de transmettre la maladie (industrie alimentaire), hémophiles, toxicomanes iv, personnes à partenaires sexuels multiples, sujets atteints d'une hépatopathie chronique.

L'introduction prochaine sur le marché d'une forme combinant les vaccins A et B (SmithKline Beecham) modifiera vraisemblablement cette stratégie.

Quelques points complémentaires méritent encore d'être évoqués.

- Compte tenu du coût du vaccin, le dépistage pré vaccinal de la présence des anticorps HAV totaux s'avère rentable chez les personnes âgées de plus de 30 ans, ou ayant séjourné au moins 1 an dans un pays à forte endémie, ou encore mentionnant des antécédents évoquant une hépatite virale (7). Pour les autres candidats à la vaccination, cette recherche n'est pas indispensable. En effet, la présence préalable d'anticorps HAV rend la vaccination inutile mais ne constitue pas une contre-indication : le taux des anticorps augmente légèrement, et les effets secondaires sont similaires à ceux que l'on observe chez les séro-négatifs.

- Il est par contre inutile de contrôler l'apparition des anticorps post-vaccinaux, le taux de séroconversion étant très important (plus de 99 % un mois après la première injection).

- L'administration simultanée en deux points d'injections de vaccin A et B ne contrarie pas l'immunogénicité de chacun des deux vaccins.

- Pour les voyageurs non protégés devant se rendre rapidement dans une zone d'endémie, l'acquisition de l'immunité est rapide, avec un taux protecteur d'anticorps dès le quinzième jour suivant la première injection.

C. L'IMMUNISATION PASSIVE

L'immunisation passive par gammaglobulines conserve un intérêt en prophylaxie postexpositionnelle lors des contacts familiaux et institutionnels (7, 8). Si l'injection a lieu dans les deux semaines suivant l'exposition, l'efficacité des gammaglobulines pour prévenir l'infection est de 80 à 90 %. La durée de protection moyenne est de 2 à 3 mois. Si l'infection n'a pas été empêchée, les gammaglobulines peuvent en atténuer l'expression clinique.

On dispose en Belgique d'une préparation de gammaglobulines spécifiques (Globuman Hépatite A®, Berna). Des préparations de gammaglobulines polyvalentes peuvent également être utilisées (Globuman®, Berna-Zyma; Gamma-globuline 16 % im, Croix-Rouge).

Ces produits doivent être administrés en intramusculaire, la voie intraveineuse étant strictement contre-indiquée. La dose recommandée est d'au moins 2 UI/kg de poids. Une sensibilité locale peut survenir au point d'injection; par contre les signes généraux sont exceptionnels.

Les réactions anaphylactiques sont rares et surviennent surtout chez les malades atteints de déficiences immunitaires. Le produit ne doit pas être utilisé chez des personnes ayant déjà présenté des signes d'hypersensibilité aux IgA ou à d'autres déterminants de protéines plasmatiques. En cas de réaction anaphylactique, l'administration d'épinéphrine constitue la première mesure à prendre.

Enfin, l'administration simultanée, en deux endroits différents, du vaccin contre l'hépatite A et des gammaglobulines n'influence pas le taux de séroconversion; cependant, le taux d'anticorps obtenu sera généralement inférieur à celui obtenu avec le vaccin seul.

LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B

A. NOTIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Disponible depuis 1982, le vaccin contre l'hépatite B a initialement été recommandé pour les personnes à haut risque de développer l'infection : enfants nés de mères antigène HBS-positif, homosexuels, toxicomanes, membres de la famille de patients porteurs du virus, personnels de santé. Il est apparu néanmoins que cette stratégie appliquée pendant 10 ans avait eu peu d'influence sur l'incidence générale de l'infection, et ce malgré la nette régression du pourcentage de personnel de santé contaminé (5 % en 1980, 1 % en 1990). La raison principale est la difficulté d'identifier et de vacciner les personnes appartenant aux groupes à risque non médicalisés. L'idée d'une vaccination universelle a donc germé avec vaccination de tous les enfants en bas âge (associée à une prévention systématique de la transmission du virus B de la mère à l'enfant et à une poursuite de la vaccination des personnes à risque dans la mesure du possible) (9). Un programme de vaccination systématique au moment de l'adolescence constituait une alternative théoriquement intéressante, mais néanmoins difficilement réalisable vu l'absence d'un système de vaccination et de visites médicales régulières dans ce groupe d'âge, contrairement au nourrisson.

En Belgique, la vaccination de tous les enfants en-dessous de 13 ans est actuellement recommandée et remboursée. Le coût moyen par année, calculé sur les 13 premières années de la campagne, est estimé à 258 millions (10). A moyen terme, cette campagne devrait permettre d'éradiquer le virus. A court terme, il a été démontré que le rapport bénéfice/coût est largement excédentaire même dans un pays à faible taux d'endémicité comme le nôtre (11). On

estime néanmoins qu'à l'heure actuelle, la vaccination est encore insuffisamment proposée avec vaccination de seulement 10 % des enfants vaccinables.

B. LE VACCIN

Il existe actuellement en Belgique deux vaccins obtenus par génie génétique, où l'antigène de surface du virus (AgHBS) est produit par des levures. Il s'agit de l'Engerix B® (Smith Kline-Beecham) et de l'H-B-Vax II® (Pasteur Merieux MSD).

Il existe pour ces deux vaccins des formes adulte et pédiatrique, respectivement de 20 µg/ml et de 10 µg/0,5 ml pour l'Engerix B® et de 10 µg/ml et 5 µg/0,5 ml pour l'H-B-Vax II®. Une présentation plus concentrée en AgHBS (40 µg/ml) est disponible pour l'H-B-Vax II® à destination des patients dialysés ou en pré-dialyse.

Ces deux vaccins sont comparables en ce qui concerne leur taux de séroconversion et de protection. Leurs conditions de remboursement par l'INAMI ou le Fonds des Maladies Professionnelles sont identiques depuis avril 1997.

Les vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire, dans la région deltoïdienne pour les adultes, dans la face antérolatérale de la cuisse pour les bébés et les jeunes enfants.

Il existe deux schémas de vaccination chez l'adulte (12). Le premier schéma comprend 3 injections selon le schéma 0-1-6 mois.

Le second, recommandé par le Fonds des Maladies Professionnelles pour les travailleurs de la santé, est destiné à obtenir une séroconversion plus rapide vu le risque immédiat de transmission dans le milieu professionnel. Il comporte 4 injections selon le schéma 0-1-2-12 mois.

Pour les nourrissons, on propose généralement pour des raisons de compliance d'adopter un schéma de 4 injections de dose pédiatrique coïncidant avec la vaccination DTP (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche) selon le schéma 0-1-2-12 mois. Pour les enfants de 1 an à 15 ans, on conseille un schéma de 3 injections (0-1-6) de dose pédiatrique.

Ces schémas de vaccination assurent une séroconversion chez 95 à 99 % des jeunes adultes, des enfants ou des nourrissons (1). L'efficacité est réduite chez les patients au-dessus de 40 ans ou immunodéprimés.

La vaccination est remboursée par l'INAMI en catégorie Bf pour les groupes à risque suivants : hémophiles, dialysés ou candidats à une dialyse, candidats à une greffe d'organe, candi-

dats à une intervention cardiovasculaire, patients atteints d'une thalassémie majeure, handicapés mentaux profonds résidant en institution, patients avec greffe du foie, membres de la famille au 1^{er} degré de patients atteints d'une hépatite B chronique active.

L'INAMI rembourse également la vaccination chez tous les enfants de moins de 13 ans (forme pédiatrique du vaccin).

La vaccination est remboursée par le Fonds des Maladies Professionnelles pour toute une série de professions à risque (personnel hospitalier, personnel des institutions pour personnes âgées, pompiers et ambulanciers, laborantins en contact avec des sérums humains, réparateurs d'appareils de dialyse rénale).

Etant donné que le vaccin n'assure pas une protection chez 100 % des patients vaccinés, il est recommandé d'effectuer après vaccination un test sérologique, chez les personnes à risque. Le titre d'anticorps suffisant pour assurer une protection adéquate a été fixé arbitrairement à >10 mUI/ml. Pour les personnes à risque qui restent séronégatives malgré la vaccination, on conseille l'administration de doses complémentaires de vaccin, avec contrôle six semaines plus tard du titre des anticorps HBS (13). Environ la moitié de ces patients développent un taux protecteur d'anticorps après 3 doses complémentaires. Si aucun anticorps n'apparaît après 2×3 doses, le sujet est considéré comme non-répondant et on arrête la vaccination.

Le schéma de vaccination 0-1-6 assure une protection pendant au moins 5 ans, le schéma 0-1-2-12 pendant au moins 8 ans. La plupart des experts estiment néanmoins que, si la vaccination s'est avérée efficace avec un taux d'anticorps > 100 mUI/ml, la protection persiste toute la vie même si le titre des anticorps chute avec le temps en-dessous de la valeur de protection de 10 mUI/ml. La mémoire immunologique assurerait en effet la production d'anticorps protecteurs en cas d'infection virale B ultérieure. Un contrôle du titre d'anticorps des années après la vaccination, avec injection éventuelle d'une dose de rappel n'est en conséquence plus recommandé dans les programmes de vaccination universelle. Néanmoins, dans le cadre des groupes à risque (dont ceux gérés par le Fonds des Maladies Professionnelles) une vaccination de rappel après 5-7 ans est proposée si nécessaire.

Les vaccins de l'hépatite B comptent parmi les vaccins les plus sûrs en ce qui concerne le risque d'effets secondaires (1). Une réaction locale légère est assez fréquente (22 %), mais les réactions systémiques sont très rares. Il est

nécessaire de disposer d'une seringue d'adrénaline à proximité lorsque l'on vaccine un patient en raison du risque, peu élevé, de réactions anaphylactiques. Les seules contre-indications au vaccin sont une hypersensibilité à l'un de ses composants (dont les dérivés du mercure) ou une affection fébrile ($> 38,5^{\circ}\text{C}$). Il peut être administré aux femmes enceintes, ainsi que pendant l'allaitement. Il peut être prescrit en même temps que n'importe quel autre vaccin.

Au cours de l'année écoulée, la presse populaire française a propagé des rumeurs faisant état d'un lien possible entre la vaccination de l'hépatite B et des nouveaux cas ou des poussées de sclérose en plaque ou d'autres maladies démyélinisantes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié récemment un rapport démontrant que ces rumeurs étaient non fondées et ne devaient pas faire reculer l'utilisation de cet important vaccin (14) : on notera entre autres que la proportion des cas rapportés de maladie démyélinisante consécutifs à une vaccination contre le virus B (0,6 cas pour 100.000 personnes vaccinées) est nettement inférieure à l'incidence escomptée des maladies démyélinisantes dans la même population (qui est de 1 à 3 pour 100.000 personnes pour la seule sclérose en plaques).

C. L'IMMUNISATION PASSIVE

L'immunisation passive consiste en l'injection intramusculaire de préparations d'immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, contenant une haute teneur en anticorps anti-HBS (Hepuman[®], Berna-Zyma; Immunoglobuline anti-HBS[®], Croix-Rouge).

Elle est utilisée dans un certain nombre de circonstances spécifiques où une protection immédiate est nécessaire, en attendant que la vaccination devienne efficace :

- prévention de la transmission verticale chez les enfants nés de mères AgHBS-positif : le risque de transmission est de 90-95 % si la mère est AgHBe-positif au moment de la naissance, de 2 à 15 % si elle est AgHBe-négatif. Pour prévenir cette transmission, le nouveau-né doit recevoir 0,5 ml (ou 150 à 300 UI) d'immunoglobulines spécifiques immédiatement après la naissance (dans les 12 heures), en même temps que la première dose du vaccin contre l'hépatite B.
- prévention après une relation sexuelle à risque : 0,06 ml/kg dans les 14 jours suivant la relation avec, dans le même temps, début de vaccination.
- prévention après une piqûre accidentelle (15) : le risque de développer une hépatite B est de

2 % si la personne potentiellement contaminante est porteuse d'une hépatite B en phase non répliquative (AgHBe négatif) et de 40 % si l'hépatite est en phase répliquative (AgHBe positif). Pour les personnes non vaccinées, il est recommandé d'injecter par voie IM des immunoglobulines spécifiques à la dose de 0,06 ml/kg immédiatement (de préférence dans les 24 heures), et de commencer la vaccination dans les 7 jours. Pour les personnes vaccinées (personnels de santé le plus souvent), il paraît préférable de tester préalablement le titre des anticorps HBS (si celui-ci n'a pas été testé dans les 24 mois précédents). En-dessous d'un titre de 10 mUI/ml, une immunisation passive est recommandée, suivie d'un rappel de vaccination. Pour les individus n'ayant pas répondu précédemment au vaccin, une immunisation passive est recommandée après chaque piqûre accidentelle à risque.

Il est démontré que l'administration des immunoglobulines spécifiques n'entrave en rien la formation des anticorps après la vaccination, pourvu qu'on les injecte en des endroits distincts du corps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lemon SM, Thomas DL.— Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 196-204.
2. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al.— Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 741-746.
3. Berthelot P.— Hépatite virale A : une épidémiologie mouvante qui va faire changer nos concepts. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, **16**, 669-670.
4. Chossegras P, Chevalier P, Ritter J, et al.— Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte. *Presse Med*, 1994, **23**, 561-564.
5. Snacken R, Pellegrims E.— *Vaccinations : questions et réponses*. Garant, Leuven, 1997, 53-54.
6. Goilav C, Lauwers S.— Hépatite A, in Vandepitte J, Wauters G, Pellegrims E Ed., *Vaccinations : repères en immunisation actuelle*. Garant, Leuven, 1995, 108-116.
7. Buisson Y.— A qui s'adresse la vaccination contre l'hépatite A en 1995 ? *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, **19**, 745-746.
8. Prévention et contrôle de l'hépatite A. *Folia Pharmaco Therapeutica*, 1994, **21**, 9, 65-68
9. The hepatitis B virus : a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination : recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1991, **40** (RR-13), 1-19.
10. Moniteur du 7 mai 1996 : protocole d'accord conclu entre l'Autorité fédérale et les Autorités visées aux articles 128, 130 et 136 de la Constitution en ce qui concerne la prévention, en particulier la vaccination contre l'hépatite B.
11. Van Damme P, Kane M, Meheus A.— Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *BMJ*, 1997, **314**, 1033-1037.
12. Van Damme P.— Hépatite B, in Vandepitte J, Wauters G, Pellegrims E Ed., *Vaccinations : repères en immunisation actuelle*. Garant, Leuven, 1995, 87-107.
13. Snacken R, Pellegrims E.— *Vaccinations : questions et réponses*. Garant, Leuven, 1997, 49-52.
14. Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis : Weekly Epidemiological Record. *World Health Organ*, 1997, **72**, 149-156.
15. Gerberding JL.— Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 444-451.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr. J. Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.