

Daniel Desgrandchamps<sup>1</sup>, Claire-Anne Siegrist<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Schweizerische Kommission für Impffragen, Baar

<sup>2</sup> Commission suisse pour les vaccinations, Hôpital des enfants, Genève

## Les vaccins contre l'hépatite B

### Résumé

- Tous les vaccins contiennent l'antigène HBs.
- Ils induisent une séroconversion chez 95% des sujets vaccinés de moins de 30 ans.
- La protection est de longue durée et se maintient même si les anticorps ne sont plus détectables.
- Une immunisation complète requiert trois doses (aux temps 0, 1 et 6 mois). Un rappel n'est en principe pas nécessaire.
- Une expérience de plus de 15 ans (500 millions de personnes vaccinées) démontre un excellent bilan de sécurité.

Bien que la jaunisse aie été reconnue comme une maladie depuis plus de 2000 ans, il a fallu attendre la 1ère moitié du 20e siècle pour prouver la nature infectieuse de l'hépatite B et imaginer la possibilité d'une prévention. Le développement de la vaccination contre l'hépatite B débute dans les années 1965–1968, avec la description d'un nouvel antigène dans le plasma de malades<sup>1,2</sup>. Cet antigène, appelé Australia, est constitué de particules de 22 nm présentes en quantité importante dans le sérum de sujets atteints d'hépatite aiguë ou chronique. Il fut identifié comme l'antigène de surface du virus de l'Hépatite B (AgHBs). La démonstration que le sérum de ces patients, inactivé par la chaleur, contenait de l'antigène HBs sans être

infectieux conduisit au développement des premiers vaccins plasmatiques contre l'hépatite B. Ceux-ci furent enregistrés en 1981, une fois démontrées l'immunogénicité et l'efficacité protectrice de ces préparations chez des chimpanzés puis des volontaires sains. La détermination des doses d'antigène HBs nécessaires à l'immunogénicité des différents vaccins utilisés actuellement (10–20 µg chez l'adulte et 5–10 µg chez l'enfant, selon le fabricant) remonte également à ces premières études. Les vaccins dérivés du plasma présentaient l'inconvénient du risque théorique de transmission d'agents infectieux encore non identifiés, et celui de disposer pour leur préparation d'un nombre de porteurs (sujets AgHBs positifs) insuffisant

pour pouvoir envisager une vaccination à large échelle. Ces deux limitations ont pu être résolues grâce à l'utilisation de techniques du génie génétique. En 1975, l'introduction du gène codant pour les 226 acides aminés de l'AgHBs et son expression dans des levures a permis de développer des vaccins recombinants contre l'hépatite B<sup>3,4</sup>. Le premier d'entre eux fut enregistré en 1986. En 1988, une approche similaire conduisait à l'expression de l'AgHBs dans des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois), processus utilisé dans la fabrication de l'un des vaccins disponibles actuellement<sup>5</sup>. Quel que soit le mode de production, l'antigène HBs est administré avec un adjuvant, un sel d'aluminium, pour en augmenter l'immunogénicité.

### L'immunogénicité et l'efficacité protectrice

Les vaccins plasmatiques ou recombinants induisent après injection intramusculaire dans le deltoïde (enfant ou adultes) ou la face antérieure de la cuisse (nourrissons), une séroconversion chez près de 95% des sujets vaccinés<sup>6–8</sup>. Chez l'adulte, 2 schémas de vaccination sont recommandés en Suisse:

a) 3 injections à 0, 1 et 6 mois ou b) 4 injections à 0, 1, 2 et 12 mois. Ce dernier schéma, qui nécessite une injection supplémentaire, est essentiellement indiqué lorsqu'une protection est souhaitée le plus rapidement possible. Chez le nourrisson, l'efficacité de plusieurs schémas comportant 3 doses de vaccin a été démontrée, pour autant qu'au moins 2 mois séparent la 2e et la 3e dose<sup>9</sup>.

Le succès de la vaccination contre l'hépatite B peut être vérifié par la détermination quantitative des titres d'anticorps anti-HBs. Un titre d'anticorps supérieur ou égal à 10 UI/l est protecteur<sup>10</sup>. Un titre supérieur à 100 UI/l permet donc de compter sur une protection d'une dizaine d'années du seul fait de la persistance de ces anticorps induits initialement<sup>11,12</sup>. Cependant, il a été établi que la protection se poursuit chez les sujets ayant répondu à la vaccination, même lorsque les anticorps ne sont plus détectables<sup>13,14</sup>. En cas d'exposition, ces sujets peuvent être infectés de manière transitoire (apparition d'anticorps anti-HBc), mais sans manifestations cliniques ni établissement d'une infection chronique, grâce à la persistance de cellules mémoires capables d'induire à nouveau les défenses immunes nécessaires. Ces sujets sont donc protégés des conséquences de l'hépatite chronique (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) que la vaccination vise à prévenir. Cette protection prolongée est à la base des recommandations actuelles de ne pas administrer de rappel vaccinal après une primovaccination correctement effectuée<sup>15</sup>.

Au moins 75% des nouveau-nés de mère infectées par l'hépatite B (HBs- et HBe-positives) peuvent être protégés d'une infection périnatale par une vaccination active (3 doses) commencée dans les premières heures de vie. L'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques permet d'éviter une infection chez plus de 90% des nou-

veau-nés<sup>16</sup>. Un rappel vaccinal n'est pas non plus nécessaire pour les enfants de mères AgHBs positives<sup>17</sup>. La vaccination contre l'hépatite B est la première qui ait permis de réduire l'incidence d'une néoplasie maligne. Dix ans après l'introduction d'une vaccination généralisée des nourrissons à Taiwan, une diminution marquée de l'incidence des cancers hépatocellulaires de l'enfant a pu être observée<sup>18</sup>.

### Les limitations de l'efficacité vaccinale

Les facteurs principaux associés à un échec de vaccination sont les suivants: une hépatite B chronique méconnue (anti-HBc et AgHBs positifs), un âge supérieur à 40 ans, l'hémodialyse, une infection par le VIH ou une autre cause d'immunosuppression, le tabagisme, une injection incorrecte (pas intramusculaire), la congélation malencontreuse du vaccin ou un intervalle trop court entre les doses<sup>19</sup>. Dans la plupart des cas, la raison d'une non-réponse vaccinale reste pourtant non élucidée. Une base génétique liée à la constitution HLA du sujet est le plus souvent incriminée. Les échecs de vaccination étant rares lorsqu'une immunisation est pratiquée «selon les règles», la détermination d'une réponse sérologique post-vaccinale ne se justifie que pour les sujets présentant un risque accru de non-réponse vaccinale (immunosuppression) ou d'exposition (professionnels de santé, entourage de sujets porteurs chroniques de l'AgHBs). Elle est inutile pour la population générale.

### Les vaccins disponibles

En Suisse, 3 vaccins recombinants contre l'hépatite B sont enregistrés, qui peuvent être considérés comme comparables sur le plan de l'immunogénicité, de l'efficacité et de leur sécurité d'emploi (Voir

article: «Conseils pratiques pour la vaccination généralisée contre l'hépatite B»). Cela signifie qu'une immunisation débutée avec une préparation vaccinale peut être poursuivie avec une autre formulation, si nécessaire<sup>20</sup>.

### Les effets secondaires

Le vaccin contre l'hépatite B fait partie des vaccins les plus sûrs. Plus de 500 millions de sujets ont actuellement été vaccinés sans que des effets secondaires majeurs plus fréquents ne soient observés. Parmi les effets secondaires mineurs, les douleurs au site d'injection (3-29%) et un état fébrile supérieur à 37,7°C (1-6%) sont les plus fréquents, mais n'apparaissent pas davantage chez les sujets vaccinés que chez les sujets contrôles. L'induction d'une anaphylaxie est possible mais rare (1/600000 doses). Par contre, une association éventuelle avec des convulsions, un syndrome de Guillain-Barré ou une sclérose en plaques n'a pas été établie<sup>21,22</sup>.

### Le développement futur

D'autres progrès sont encore attendus dans le domaine de la vaccination contre l'hépatite B, qui contribueront d'une part à faciliter son application, d'autre part à permettre l'induction de réponses immunes chez la plupart des sujets restant non-répondeurs aux vaccins actuels.

### Les vaccins combinés

Deux vaccins ajoutant l'antigène HBs à une autre formulation sont déjà enregistrés en Suisse. D'une part, un vaccin combinant la protection contre hépatite A et hépatite B (Twinrix®) peut être utilisé à partir de l'âge de 1 an et recommandé aux sujets à risques, notamment à ceux qui voyagent dans

des pays à forte prévalence d'hépatite A. D'autre part, une combinaison diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire-hépatite B (Infanrix® DTPa-HBV) vient d'être enregistrée pour une utilisation dès l'âge de 2 mois. Ce vaccin est particulièrement adapté aux nourrissons vivants en Suisse, mais en provenance de pays à endémie moyenne ou élevée dans lesquels ils sont susceptibles de retourner. Ces deux vaccins ne sont que les premiers d'une série de vaccins combinés qui élargiront la palette des vaccins disponibles, sans multiplier le nombre d'injections nécessaires.

Des schémas de vaccination plus faciles

La difficulté essentielle de la vaccination contre l'hépatite B réside dans la nécessité d'administrer 3 doses de vaccin sur un intervalle d'au moins 4, et si possible 6 mois entre la première et la dernière dose. Cependant, des études récentes, en particulier avec des vaccins plus dosés ou renforcés (voir ci-dessous), suggèrent qu'un schéma de vaccination n'incluant que 2 doses de vaccin sera sans doute possible<sup>23</sup>. Il est même possible d'envisager dans l'avenir l'utilisation d'une formulation dépôt permettant une injection unique<sup>24</sup>. Par

contre, l'utilisation de vaccins révolutionnaires tels que la banane transgénique permettant l'immunisation par voie orale reste actuellement pure spéculation<sup>25</sup>!

Les vaccins «triple S»

L'addition des antigènes pré-S1 et pré-S2 à l'antigène HBs renforce l'immunogénicité vaccinale, permettant d'obtenir une séroconversion déjà après 1–2 doses, même chez les nourrissons<sup>26</sup> ou les sujets préalablement non-répondeurs à 4 doses de vaccins standard<sup>27</sup>. Ceci pourrait améliorer la protection du personnel soignant et faciliter la vaccination généralisée.

## Summary

### Hepatitis B vaccination

Three comparable vaccines against hepatitis B, consisting of recombinant HBsAg, are registered in Switzerland. After intramuscular administration (deltoid, thigh), they induce seroconversion in 95% of subjects following a 0, 1, 6 or 0, 1, 2 and 12 months schedule. The determination of antibody titers is thus not required in healthy subjects in absence of an increased risk of exposure (healthcare workers). Vaccine induced protection is extended beyond the disappearance of specific antibodies, through the persistence of immunological memory, which reactivates immune defence mechanisms upon viral exposure. A booster immunization is thus not necessary after a full immunization course, even if given in the first year of life or in newborns of HBsAg positive mothers. The excellent safety profile of these vaccines (local pain 3–29%, fever 1–6%) allows their universal administration. Some combined vaccines are already available, and new vaccines may yet facilitate prevention of hepatitis B in the future by allowing a reduction in the number of doses required for protection.

---

**Références**

- 1 *Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S.* A „new“ antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; *91*:541–546.
- 2 *Prince AM.* An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; *60*:814–821.
- 3 *Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD.* Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; *298*:347–350.
- 4 *McAlear WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR.* Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; *307*:178–180.
- 5 *Adamowicz P, Tron F, Vinas R et al.* Hepatitis B vaccine containing the S and Pre-S2 antigens produced in chinese hamster ovary cells. In: *Zuckermann AJ, ed. Viral Hepatitis and Liver Disease.* New York: Alan R. Liss, 1988: 1087–1090.
- 6 *Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al.* Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; *303*:833–841.
- 7 *Laplanche A, Courouge A-M, Benhamou E et al.* Responses to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982; *1*: 222.
- 8 *Zajac BA, West DJ, McAlear WJ, Scolnick EM.* Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; *13* suppl A:39–45.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule – United States, 1995. *MMWR* 1995; *44* (No RR-5):5–6.
- 10 *Zuckerman JN, Zuckerman AJ.* Acute hepatitis B after vaccination. *Lancet* 1995; *345*:261–22.
- 11 *Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip H-Y.* Prospects for control of hepatitis B virus infection: implication of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; *90*:170–173.
- 12 *Da Villa G, Peluso F, Picciotto L et al.* Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996; *14*:1503–1505.
- 13 *Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al.* Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; *315*:209–214.
- 14 *West DJ, Calandra GB.* Vaccine induced immunological memory for hepatitis B surface antigen; implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; *14*:734–746.
- 15 Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis. Hepatitis B-Impfung. Ist eine Auffrischimpfung noch nötig? *Bull BAG* 1995; (20):12–16 und (37):15–16.
- 16 *Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ et al.* Yeast recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987; *257*:2612–2616.
- 17 *Resti M, Azzari C, Mannelli F et al.* Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997; *15*:1338–1340.
- 18 *Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997; *336*:1855–1859.
- 19 *Lemon SM, Thomas DL.* Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997; *336*:196–204.
- 20 Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen, Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis. Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung. In: *Bundesamt für Gesundheit. Infektionskrankheiten-Diagnose und Bekämpfung, Kapitel 1, Suppl. II, Dezember 1997.*
- 21 Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; *45* (No RR-12):7–8.
- 22 *Niu MT, Davis DM, Ellenberg S.* Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Events Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996; *15*: 771–776.
- 23 *Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH et al.* Immunogenicity of two doses of yeast recombinant hepatitis vaccine in healthy older adults. *J Infect Dis* 1997; *175*:1494–1497.
- 24 *Singh M, Li XM, McGee JP et al.* Controlled release microparticles as a single dose hepatitis B vaccine: evaluation of immunogenicity in mice. *Vaccine* 1997; *15*:475–481.
- 25 *Katz SL.* Future vaccines and a global perspective. *Lancet* 1997; *350*:1767–1770.
- 26 *Dagan R, Yerushalmi B, Blondheim O et al.* Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing S, pre-S1 and pre-S2 antigens (Bio-Hep-B) in neonates. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans 1996.
- 27 *Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ.* Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997; *314*:329–333.

---

**Adresse pour correspondance**

Dr. Daniel Desgrandchamps  
Rigistrasse 10  
CH-6340 Baar