

VACCIN HÉPATITE B, QUELLE PROTECTION, QUELLE DURÉE ?

Une campagne de vaccination contre l'Hépatite B sans précédents a été brusquement instaurée en France dans les années 1994-1995, alors qu'il n'existait et qu'il n'existe toujours pas, dans notre pays,



la moindre menace épidémique concernant cette infection, et particulièrement dans l'enfance. Après une période d'excès, de désinformations, de polémiques justifiées autours des complications post-vaccinales, le Ministère de la santé a décidé d'abandonner sa politique de vaccination à la chaîne de tous les collégiens pour se concentrer sur la vaccination systématique des nourrissons grâce à la commercialisation d'un vaccin hexavalent qui ne dit pas son nom. Quelle est la protection réelle conférée par cette mesure avec un recul de plus de 20 ans?

LA GENÈSE D'UN VACCIN

C'est en 1981 que le premier vaccin contre l'hépatite B a été commercialisé en France sous le nom d'Hévac B par les laboratoires Pasteur-Mérieux. Il s'agissait à l'époque d'un vaccin dit « plasmatique », comportant une seule fraction du virus, l'enveloppe de surface non infectante, appelée antigène HBs. Cet antigène était recueilli à partir du plasma de porteurs chroniques sains. Le vaccin Hévac B ne contient alors que 5 µg d'antigène HBs. Le protocole vaccinal, choisi de façon un peu rituelle et arbitraire, nécessitait un grand nombre de doses, trois injections à un mois d'intervalle puis un rappel au bout d'un an, puis tous les cinq ans.



Des recherches aboutissent les années suivantes à des techniques de fabrication d'un vaccin contenant ce même antigène HBs grâce à des méthodes de "génie génétique" permettant l'obtention de vaccins dits « recombinants ». Cette technique consiste à insérer le gène du virus de l'hépatite B codant pour la protéine d'enveloppe HBs dans le noyau de cellules « usines » faciles à cultiver et à multiplier. Le premier d'entre eux a été le GenHévac B Pasteur commercialisé début 1989,

suivi par son concurrent Engérix B des laboratoires SKB fin 1989. Le GenHévac B est une suspension inactivée comportant une dose de 20 µg d'antigène HBs produit sur cellules d'ovaires de hamster. L'Engérix B est produit à partir de cellules de levures de bière (*Saccharomyces cerevisiae*), contenant également 20 µg d'antigène HBs pour l'adulte (10 µg pour l'enfant). Enfin un autre vaccin, l'HBvax Pro, mis au point par les laboratoires MSD-Pasteur vaccins verra le jour en 1996, alter ego de son concurrent Engérix B puisque fabriqué par la même technique. Le dosage d'antigène HBs est de 10 µg pour l'adulte.

De façon plus récente, des vaccins destinés au nourrisson, associant la valence de l'hépatite B à cinq autres vaccins (vaccins antidiphthérique, antitétanique, coquelucheux, poliomyélitique et *Haemophilus Influenzae* de type b, d'où le terme d'hexavalent) ont été commercialisés à partir de l'an 2000. Le vaccin Infanrix Hexa est fabriqué et commercialisé par les laboratoires Glaxo Smith Kline (GSK) tandis que son concurrent français a été commercialisé par Aventis-Pasteur-MSD sous le nom d'Héxavac. La carrière de ce dernier fut plutôt courte puisqu'il dut être retiré du marché en 2005, au prétexte de de difficultés techniques nuisant à son efficacité, mais aussi après le signalement de quelques cas de mort subite du nourrisson en Allemagne. Le même industriel, devenu Sanofi-Pasteur-MSD, a reçu l'autorisation de commercialiser en 2015 un succédané hexavalent sous le nom d'Hexyon.

UNE PROTECTION « RAPPROCHÉE »

Les vaccins recombinants ont vite supplanté les vaccins plasmatiques à partir des années 90 pour des raisons évidentes de coût, de sécurité et de simplicité de fabrication. Le protocole vaccinal français de

ces vaccins de seconde génération était cependant resté curieusement le même avec trois injections à un mois d'intervalle, rappel à un an puis tous les cinq ans. Le calendrier vaccinal officiel de l'année 1995 [1] précisait même l'utilité d'un rappel jusqu'à l'âge de 60 ans... soit donc une quinzaine d'injections pour la personne respectant scrupuleusement les recommandations officielles de l'époque du Comité, dit technique, des vaccinations!

Ce paradoxe français tranchait avec les protocoles pratiqués à l'étranger où l'on se contentait de ne recommander que trois injections.



Cette débauche d'injections et de rappels laissait à penser que les responsables de la campagne vaccinale de notre pays se méfiaient de la faible réponse immunitaire de certains sujets à ce vaccin ou tout du moins de son efficacité peu importante à long terme. Les études en matière de protection post-vaccinale se focalisaient initialement sur le taux d'anticorps post-vaccinaux anti-HBs et sur leur persistance.

L'obsession étant alors d'obtenir un titre « protecteur » fixé quelque peu arbitrairement à 10 UI/ml et à le maintenir. Les études de cinétique montraient que plus le pic d'anticorps était initialement élevé, plus leur persistance dans le temps était prolongée. Des différences sont rapidement notées vis-à-vis de cette vaccination en fonction de l'âge du sujet. Après trois injections, le titre dit « protecteur » est obtenu chez 90 à 95% des individus vaccinés. Mais si la réponse est excellente chez l'enfant, elle diminue avec l'âge, et déjà de façon notable dès l'âge de 25 ans. D'autres facteurs interviennent également dans la moindre réponse post-vaccinale, le sexe masculin, le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité et l'immunodépression. Enfin certains sujets (de groupes HLA DR3 ou DR7) sont dits « non répondeurs » car ne fabriquant pas d'anticorps post-vaccinaux quel que soit le nombre d'injections [2].

Cette attitude de prudence extrême est résumée dans le « Guide des vaccinations » éditions 1994 où l'on peut lire « *Après le premier rappel à un an, une protection de cinq ans est prévisible, suivant les titres d'anticorps obtenus chez les répondeurs* » [3]

UNE PROTECTION INFINIE

La poursuite des études sérologiques sur la deuxième génération des vaccins recombinants montre rapidement que le dogme du taux protecteur des anticorps post-vaccinaux à maintenir au-dessus de la barre des 10 UI/ml doit être remis en question. On constate d'abord que plus la réponse initiale lors de la primovaccination est élevée, plus la réponse lors du rappel est forte. De plus on s'aperçoit que chez les sujets initialement répondeurs, dont le taux des anticorps est tombé en dessous du seuil de détection, une injection de rappel est capable, même plusieurs années plus tard, de déclencher une réponse anamnésique importante [4]. La démonstration d'un phénomène dit de « mémoire immunitaire » (liée aux lymphocytes B mémoire) est faite [5].

Le Comité technique des vaccinations révisé sa copie, ce d'autant que les cas de sclérose en plaques post-vaccinales commencent à se multiplier et à agiter les médias. Inutile donc de multiplier les injections vaccinales à l'excès au moment même où le Ministre de la Santé vient d'interrompre brutalement, en septembre 1998, la vaccination systématique des collégiens. On revient à un schéma simplifié de trois injections tel qu'il est pratiqué outre-Atlantique (0-1 mois et rappel à 6 mois) chez le sujet jeune avant l'âge de 25 ans, car il est un meilleur répondeur. Au-delà de cet âge, le rappel est suivi d'un contrôle sérologique afin de tenter d'atteindre le seuil fatidique des 10 UI/ml.

Le recul du temps et l'étude de cohortes d'enfants vaccinés sur 5 à 11 ans montrent, que les sujets vaccinés, même s'ils perdent leurs anticorps anti-HBs, ne présentent pas d'infections chroniques malgré des contacts avec le virus. Le mythe de la protection à vie du vaccin est mis en place par les spécialistes du groupe de consensus sur l'hépatite B.

Les zéloteurs inconditionnels de la vaccination du nourrisson se sentent confortés [6,7]. Ce choix assure une "une mémoire robuste", une "protection à vie" et évite les rappels. La stratégie soutenue par l'OMS depuis 1991 était donc la bonne, même si le recul n'était pas à l'époque suffisant pour connaître le long terme d'une telle stratégie. Le pari est gagné, la protection vaccinale qui était au départ indéfinie est devenue infinie...

LA MÉMOIRE QUI FLANCHE

Quel est le devenir actuel de la méthode Coué qui a cautionné jusqu'alors l'efficacité à vie de la vaccination contre l'hépatite B réalisée chez les nourrissons ?

De sérieuses interrogations se font jour au fur à mesure que les publications sortent et que le recul post-vaccinal devient plus important, avoisinant la fin des deux premières décennies.

Les publications qui étudient l'avenir de l'immunité post-vaccinale 5 et 15 ans après une vaccination réalisée chez le nourrisson sur divers continents montrent une disparition habituelle du taux d'anticorps anti-HBs post-vaccinal chez plus d'un enfant sur deux [8,9,10,11]. Cependant, une injection de rappel réalisée chez les sujets dont la mesure de l'immunité est insuffisante permet, après ce délai de quelques années, de mettre en évidence cette fameuse mémoire immunitaire puisque le taux d'anticorps anti-HBs remonte alors chez la majorité d'entre eux.

Malgré tout, ce concept de mémoire immunitaire paraît s'évanouir et être pris en défaut au fur et à mesure que le temps s'écoule. Une très large étude [12] portant sur des enfants Taïwanais, parue en 2008, confirme que les deux-tiers d'entre eux, vaccinés dans la première année de vie, sont devenus séronégatifs pour l'anticorps anti-HBs 15 à 18 ans plus tard. Certains d'entre eux (4%) ont d'ailleurs été contaminés malgré la vaccination. Fait plus alarmant, une injection de rappel vaccinal chez les séronégatifs ne réussit pas à stimuler leur immunité et ils restent séronégatifs pour un tiers d'entre eux (29%). Surtout, l'étude de l'immunité cellulaire de ces sujets confirme que leur mémoire immunitaire vis-à-vis du vaccin est défailante deux fois sur trois (65%).

Deux autres publications, l'une chez des enfants d'Alaska [13], l'autre chez des enfants de Micronésie [14] montrent des résultats similaires lorsque le recul post-vaccinal est de plus de 15 ans. Les anticorps post-vaccinaux disparaissent de façon fréquente et ne réapparaissent pas malgré une injection de rappel vaccinal dans un cas sur deux (49% et 52% respectivement).



Une étude allemande [15], portant sur 232 sujets testés 6 à 14 ans après une vaccination réalisée dans la prime enfance, montre que seulement un sujet sur deux (entre 45 et 53% selon le schéma vaccinal antérieur) possède encore le taux d'anticorps considéré comme protecteur (>10 UI/ml). Ces taux étaient inversement corrélés au temps écoulé depuis la dernière vaccination. La réalisation d'un rappel vaccinal chez 99 enfants n'ayant pas des taux d'anticorps souhaitables permet une remontée de ce taux chez 92% d'entre eux. Cependant l'appréciation de l'immunité cellulaire n'a pu être mise en évidence que chez 5% des sujets avant le rappel et

30% après, laissant donc penser que la mémoire immunitaire pourrait s'évanouir au fil du temps. Si ces données se confirment au fil du temps, en particulier dans les pays de faible endémie pour l'hépatite B comme la France, cette mémoire immunitaire devenue évanescence sera un désaveu pour les tenants de la vaccination précoce d'une population captive de nourrissons dans ces contrées où l'infection est majoritairement contractée à l'âge adulte (à l'occasion d'une contamination sexuelle ou sanguine). Non seulement cette vaccination aura été totalement inutile coûteuse, voir parfois à risques, mais elle aboutit à donner 15 à 20 ans plus tard une fausse sécurité à l'adolescent puis au jeune adulte qui se croira protégé contre ce virus, à tort au moins une fois sur deux si l'on croit les données chiffrées les plus récentes. Et qu'en sera-t-il dans les décennies suivantes ? Pour ne pas perdre la face,

il ne restera aux autorités sanitaires qu'à programmer un rappel vaccinal à l'adolescence, voire chez l'adulte jeune, multipliant ainsi les injections vaccinales et leur apport obligé d'adjuvant aluminique.

Certains pays européens dont les données épidémiologiques sont similaires aux nôtres (Grande-Bretagne, Irlande, Pays-Bas, Scandinavie) n'ont pas suivi avec raison les recommandations de vaccination universelle de l'OMS. Ils se trouveront confortés dans leur choix qu'ils avaient exprimé clairement de longue date [16]. Autant une vaccination précoce se conçoit dans les pays de forte endémie puisque la transmission se fait en période néo-natale ou chez l'enfant, autant dans nos pays de faible endémie, la prévention de l'hépatite B devrait reposer sur le dépistage des femmes enceintes porteuses du virus afin d'éviter la contamination néo-natale et sur la vaccination des sujets adultes à risque, tactique qui était appliquée dans notre pays jusqu'en 1994 et qui avait déjà permis une diminution régulière des nouveaux cas d'hépatite B, associée aux recommandations (préservatif) en matière de maladies sexuellement transmissibles.

Dominique LE HOUÉZEC

RÉSULTATS DES PUBLICATIONS SUR LA DURÉE DE L'IMMUNITÉ POST-VACCINALE

AUTEUR (Pays-Année)	Nombre de CAS	TYPE DE VACCIN	RECU POST- VACCINAL (Années)	Sujets ayant été INFECTÉS	ABSENCE d'AC anti-HBs	NON- RÉPONDEURS MALGRÉ RAPPEL
PETERSEN (Alaska-2004)	119	Plasmat.	9 à 13		61,40%	38%
	244	Recomb.	5 à 7		89,40%	10%
LU (Taiwan-2004)	113	Plasmat.	15	4,40%	62,40%	3%
JAFARZADEH (Iran-2006)	146	Recomb.	10 à 11	7,50%	52,10%	4%
SAMANDARI (Alaska-2007)	212 (ados)	Plasmat.& Recomb.	10 à 15	0%		40%
	166 (nourris)	Recomb.	5 à 7			3%
HAMMIT (Alaska-2007)	37	Recomb.	15	0%		49%
LU (Taiwan-2008)	5981	Plasmat.	15 à 18	4,10%	63,00%	29%
BIALEK (Micronésie-2008)	105	Recomb.	15	7,60%	92,70%	52%
BUT DY. (Chine-2008)	55	Plasmat.	22		47,60%	
		Recomb.			23,50%	
BRUNSKOLE (Allemagne-2016)	232	Recomb.	6 à 14		47%-55%	8%

BIBLIOGRAPHIE

[1] BEH 1995, N°2

[2] Expertise collective INSERM. Vaccins contre les virus des hépatites A et B, dans « Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement ». 1997 : 165-180

[3] Hépatite B dans « Guide des vaccinations » Edition 1994 page 89-96

[4] BANATVALA JE, VAN DAMME P. Hepatitis B vaccine, do we need boosters? J Viral Hepat. 2003. 10 (1):1-6.

[5] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity ? Lancet. 2000 Feb 12;355(9203):561-5

[6] ARON E. Hepatitis B vaccination. Advocating for a protection principle Bull Acad Nat Med 2002. 186 (2): 361-368

[7] DENIS F. Vaccination anti-VHB. Les mauvais répondeurs et la mémoire qui flanche. Réseaux Hépatites. 2000 ; N°17 : 13

[8] PETERSEN KM and al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. Pediatr Infect Dis J. 2004 ;23(7):650-5.

[9] LU CY and al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination Hepatology. 2004;40(6):1415-20

[10] JAFARZADEH A and al. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2006 Oct-Dec;18(4):4-9

[11] SAMANDARI T and al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. Paediatrics. 2007 Aug;120(2):e373-81

[12] LU CY et coll. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis. 2008 May 15;197(10):1419-26

[13] HAMMIT LL and al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. Vaccine. 2007; 28;25(39-40):6958-64.

[14] BIALEK SR and al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J. 2008 ;27(10):881-5

[15] BRUNSKOLE HUMMEL I: Markers of Protection in Children and Adolescents Six to Fourteen Years After Primary Hepatitis B Vaccination in Real Life: A Pilot Study. Pediatr Infect Dis J. 2016 ;35(3):286-91.

[16] MORTIMER PP, MILLER E. Commentary: Antenatal screening and targeting should be sufficient in some countries. BMJ. 1997; 314 :1036

Publié par [Dominique LE HOUEZEC](#)