

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 152793 3

Année 1999

THESE N° 193 *h*

**PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE**

**APRES VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B**

**à propos d'un cas et revue de la littérature**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1999*

par

**Ana-Maria RODRIGUES épouse LE BORGNE**

née le 21 Novembre 1970 à Limoges

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur Claude PIVA  
Monsieur le Professeur Jean Michel ACHARD  
Monsieur le Professeur Boris MELLONI  
Madame le Professeur Elisabeth VIDAL  
Monsieur le Docteur Michel BOULLAUD  
Madame le Docteur Véronique LOUSTAUD-RATI

PRESIDENT  
JUGE  
JUGE  
JUGE  
MEMBRE INVITE  
MEMBRE INVITE

# UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
HUGON Jacques (C.S)	REANIMATION MEDICALE
LABROUSSE Claude	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
	REEDUCATION FONCTIONNELLE



**LABROUSSE** François (C.S)  
**LASKAR** Marc (C.S)  
**LEGER** Jean-Marie (C.S)  
**LEROUX-ROBERT** Claude (C.S)  
**MABIT** Christian  
**MAUBON** Antoine  
**MELLONI** Boris  
**MENIER** Robert (C.S)  
**MERLE** Louis  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PERDRISOT** Rémy  
**PILLEGAND** Bernard (C.S)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PRALORAN** Vincent (C.S)  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**ROUSSEAU** Jacques  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNENEGRE** Alain  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
 PSYCHIATRIE D'ADULTES  
 NEPHROLOGIE  
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
 RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE - PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 CARDIOLOGIE  
 REANIMATION MEDICALE  
 MALADIES INFECTIEUSES

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

***A notre Président de thèse***

***Monsieur le Professeur Claude PIVA***

***Professeur de médecine Légale, Médecin des hôpitaux,***

***Chef de service, Doyen de la Faculté de Médecine***

**Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse**

**Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre**

**profonde gratitude**

***A Monsieur le professeur Jean Michel ACHARD***

***Professeur de Physiologie, Praticien hospitalier***

Recevez le témoignage de notre gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au jury de cette thèse.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude pour votre aide tout au long de cette thèse.

***A Madame le Professeur Elisabeth VIDAL***

***Professeur de Médecine Interne, Chef de service***

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

***A Monsieur le Professeur Boris MELLONI***

***Professeur de Pneumologie***

Nous tenons à vous remercier pour votre gentillesse.

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour  
avoir accepté de siéger dans ce jury.

***A Madame le Docteur Véronique LOUSTAUD-RATI***

***Médecine interne, Praticien hospitalier***

Recevez le témoignage de notre vive gratitude pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de siéger au jury de cette thèse.

***A Monsieur le Docteur Michel BOULLAUD***

***Médecin généraliste***

Nous tenons à vous remercier pour tout ce que vous avez fait.

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour  
avoir accepté de siéger dans ce jury.



***A Fabrice,***

Qui m'a soutenu et aidé lorsque j'en avais besoin.

Qu'il trouve ici tout l'amour que je lui porte.

***A mes parents,***

Qui ont su m'encourager et me soutenir par leur tendre affection.

Qui m'on tout donné.... Merci !

***A toute ma famille***

***A tous mes amis,***

Qui m'ont été d'un solide appui moral au cours de mes études.

Qu'ils soient assurés de mon attachement et de mon affection

***Je dédie cette thèse***

**PLAN**

## **INTRODUCTION**

### **CHAPITRE I : LE VIRUS DE L'HEPATITE B**

- 1) Structure du virus
- 2) Epidémiologie
  - a) Prévalence
  - b) Transmission
- 3) Evolution de la maladie et de ses marqueurs
  - a) Clinique
  - b) Evolution des marqueurs viraux
- 4) Traitement

### **CHAPITRE II : Le vaccin contre l'hépatite B**

- 1) Les différents vaccins hépatitiques B
  - a) Les vaccins d'origine plasmatique (première génération)
  - b) Vaccins issus du génie génétique : vaccins recombinants
- 2) Utilisation des vaccins recombinants
- 3) Immunogénicité et efficacité des vaccins recombinants

### **CHAPITRE III : La vaccination**

- 1) Les différents programmes de vaccination
  - a) Les schémas vaccinaux usuels
  - b) Vaccination des insuffisants rénaux chroniques
  - c) Vaccination en cas de transmission périnatale
- 2) Une vaccination obligatoire pour le personnel de santé
- 3) Les recommandations de l'OMS
- 4) La vaccination hépatitique en France

5) Une lutte à l'échelle planétaire

- a) Exemples de pays situés en zone de faible endémie
- b) Exemples de pays situés en zone de moyenne endémie
- c) Exemples de pays situés en zone de forte endémie

**CHAPITRE IV : Cas clinique**

1) Un effet délétère vaccinal

- a) Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
- b) Traitement
- c) Discussion

2) Effets secondaires rapportés dans la littérature

- a) Réactions locales
- b) Réactions générales bénignes
- c) Effets indésirables graves publiés

3) Sclérose en plaque et vaccin hépatitique B

**CONCLUSION**

## **INTRODUCTION**

L'infection par le virus de l'hépatite B représente pour la santé publique un problème majeur puisqu'elle réalise au niveau mondial une véritable pandémie avec deux milliards d'individus vivants qui auront été en contact avec le virus dont plus de 350 millions en sont des porteurs chroniques (95).

Elle est responsable de plus de un million de décès par an soit par hépatite fulminante, soit par cirrhose et / ou par hépatocarcinome (95).

Elle occupe effectivement la deuxième place après le tabac dans les agents carcinogènes chez l'homme.

La fréquence de cette maladie, la gravité de son potentiel évolutif mais aussi l'absence à l'heure actuelle d'un traitement étiologique curatif efficace ont conduit à développer une prévention efficace par un vaccin.

Nous verrons qu'il existe plusieurs sortes de vaccins mais que tous en terme d'immunisation sont efficaces, et qu'en moyenne dans 95% des cas ils sont efficaces en terme de prévention contre l'hépatite B chronique mais surtout dans la baisse de la prévalence des cancers du foie chez l'enfant (24).

Nous nous arrêterons sur les différentes stratégies vaccinales rencontrées dans différents pays avec leurs résultats et nous verrons que les programmes de vaccination étaient initialement ciblés sur les professionnels de santé, sur les sujets à haut risque en général et sur les nouveau-nés de mère porteuse chronique dans le cadre d'une transmission périnatale. Puis que les programmes se sont rapidement élargis aux nourrissons et aux enfants de 11-12 ans : c'est la vaccination universelle recommandée par l'OMS et présente dans plus de 100 pays (96).

Malheureusement, nous verrons que malgré une efficacité certaine, le vaccin hépatitique B peut être responsable de rares effets adverses sévères dont l'imputabilité reste à prouver. Nous rapporterons d'ailleurs le premier cas d'un purpura thrombotique thrombocytopénique après vaccination anti HBV. Après en avoir défini les signes, causes et traitements, nous discuterons sur le lien de causalité possible, probable ou certain de cette affection avec le vaccin.

Ce qui nous conduira, à travers la liste des effets adverses trouvés dans la littérature à en critiquer l'imputabilité et en particulier nous discuterons sur la possibilité d'un lien entre vaccin hépatitique B et Sclérose en plaque.

Il s'agit effectivement d'un sujet qui a fait couler beaucoup d'encre et qui par le biais de la presse, avide de scandales, a conduit notre pays à modifier sa politique vaccinale (68).

Ni la conférence d'experts réunis à Genève en 1998, ni l'OMS, n'ont considéré que les risques d'induire une SEP pouvaient être affirmés et justifier l'arrêt d'une vaccination systématique ; malheureusement la population française reste méfiante vis à vis du vaccin (61-63).

Nous finirons par discuter du retentissement d'une telle modification du programme de vaccination en terme de bénéfice / risque de la vaccination contre l'hépatite B et essayerons de voir quel peut être le rôle de médecin généraliste et sa position vis à vis du vaccin anti HBV.



## **CHAPITRE I**

### **LE VIRUS DE L'HEPATITE B**

Le virus de l'hépatite B, appartenant à la famille des hepadnavirus, est un virus sphérique à ADN avec réplication virale intrahépatique.

Le virion complet constitue la particule de DANE de 42 nm de diamètre (29).

### 1) Structure du virus

Elle est complexe et comporte (108-97) :

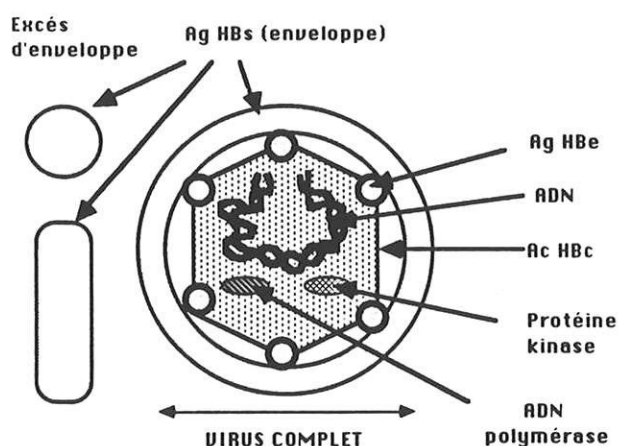


Fig 1 : Structure du VHB

- Une enveloppe virale : constituée de trois protéines de surface qui portent les déterminants de l'Ag de surface du virus, l'Ag HBs ou Ag Australia (130). Présent sur l'enveloppe virale, il induit la synthèse d'Ac anti HBs qui protègent généralement l'individu contre une nouvelle infection par le virus de l'hépatite B : c'est l'immunisation active.
- Cette enveloppe entoure la nucléocapside du virion qui est associée à deux spécificités antigéniques :

- L'Ag HBc : très immunogène, responsable de la production précoce et importante d'Ac anti HBc de type Ig M puis Ig G. Ces anticorps apparaissent précocement dans le sérum des patients quelle que soit l'évolution.
  - L'Ag Hbe : il est le témoin de l'infectiosité et de la réplication virale. Il s'agit d'un marqueur de l'évolution du processus infectieux. Chez les malades, la disparition de l'Ag Hbe et surtout l'apparition d'Ac anti Hbe sont les signes d'une évolution favorable.
- A l'intérieur de la capsid, se trouve l'ADN virale double brin associé à son enzyme de réplication, l'ADN polymérase qui possède aussi une activité transcriptase reverse, et associée à une protéine kinase (55).

Le sérum des sujets infectés comporte donc ces particules virales infectieuses mais aussi des particules sphériques ou billes (22 nm de diamètre) et assez souvent des tubules ou bâtonnets (de longueurs variables). Ces deux dernières structures correspondent à des enveloppes virales vides non infectieuses.

## **2) Epidémiologie**

### ***a) Prévalence (fig 2)***

L'hépatite B est une maladie virale qui constitue un problème mondial de santé publique.

L'OMS considère qu'actuellement 2 milliards d'individus sont ou ont été infectés par le virus, dans le monde. Elle estime à environ 350 millions le nombre d'individus porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (95).

Par an, elle tue plus de un million de personnes et elle est à l'origine de 80% des cancers primitifs du foie. Elle provoque davantage de cirrhose que l'alcool et occupe la seconde place derrière le tabac en tant que facteur de risque du cancer.

Maladie mal connue du public, elle tue à elle seule plus de personnes en un jour que le SIDA en un an (2).

Sa prévalence est variable selon les régions. On distingue trois zones :

- Une zone de forte endémie (Afrique noire, Asie du Sud Est, Chine) où la fréquence du portage chronique se situe entre 10 et 20%.
- Une zone de moyenne endémie (Pays du pourtour méditerranéen, Amérique du Sud, Europe de l'Est, Proche Orient) où le portage est entre 2 et 7%. La contamination a lieu le plus souvent au cours des premiers mois de la vie.
- Une zone de faible endémie (Europe du Nord et de l'Ouest, Amérique du Nord, Australie) où le portage est inférieur à 2% (85-118).

Bien que la France soit un pays à faible endémie, on estime à 100000 le nombre de cas d'hépatite B annuel, et à près de 500 décès (par hépatite fulminante et hépatocarcinome)(41).

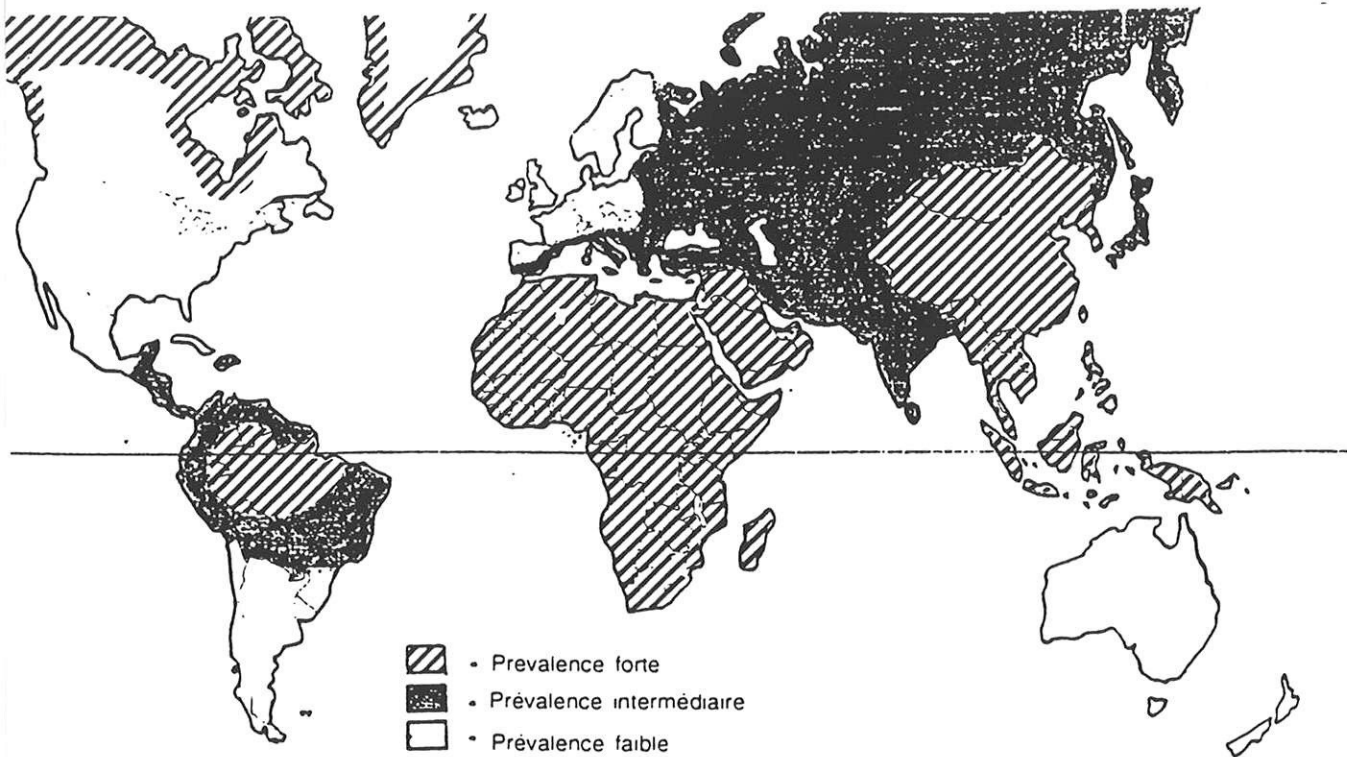


Fig 2 : Prévalence du portage chronique de l'Ag HBs dans le monde

En France, 0,5% de la population générale est porteuse du virus de l'hépatite B ; ce pourcentage passe à 5% pour les prostituées et les homosexuels et à 10% pour les détenus et les toxicomanes et à 1,5% pour le personnel de santé (41).

Environ un individu sur 20 rencontre le virus au cours de sa vie, dont un grand nombre resteront asymptomatique et inapparent et 10% des sujets infectés demeureront porteurs chroniques.

### ***b) Transmission (108-97)***

Le seul réservoir de virus est l'homme au stade aigu de la maladie mais surtout en phase chronique. Les sujets les plus contagieux sont les porteurs d'Ag Hbe.

Le virus de l'hépatite B est retrouvé dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés à des concentrations plus ou moins élevées(jusqu'à  $10^8$  particules par ml de sérum).

Le virus est présent dans le sang et ses dérivés, la salive, le lait, le sperme, les sécrétions génitales, les larmes, la sueur...

Il est résistant plusieurs jours dans le milieu extérieur notamment au niveau du matériel contaminé.

Il existe trois modes principaux de contamination :

#### **1 – Transmission par la voie sanguine**

Mode de transmission le plus fréquent dans les régions de basse endémie.

- Par le sang et dérivés

Chez les sujets transfusés ou hémodialysés. Ce risque transfusionnel est très limité dans les pays riches grâce au dépistage et l'élimination des sangs Ag HBs+ et / ou anti HBc+, grâce au traitement des produits dérivés du sang, mais aussi grâce à la vaccination des sujets à risque transfusionnel (Hémophiles, leucémiques, hémodialysés, thalassémiques).

- Transmission par piqûre accidentelle : par du matériel de soin contaminé qui menace en particulier le personnel médical et para médical.

Ce risque a diminué grâce à la vaccination rendue obligatoire en France depuis la loi du 18 janvier 1991 pour le personnel de santé. D'ailleurs l'hépatite B est une maladie professionnelle indemnisable au titre du tableau 1045 du régime général de sécurité sociale.

Par contre, ce risque reste élevé chez les toxicomanes par échange de seringues souillées. Il s'agit d'une population à très haut risque et en France, 60 à 80% des toxicomanes ayant recours aux drogues injectables ont au moins un marqueur de l'hépatite B.

- Autres transmissions par le sang : on a évoqué une contamination lors d'excision, de scarifications. Le rôle des moustiques comme vecteur en zone tropicale reste contesté.

Les groupes de sujets à très haut risque infectieux pour ce mode de transmission sont les toxicomanes IV, le personnel de santé (38), les dentistes, les techniciens de laboratoire et toute personne ayant des contacts fréquents avec du sang et dérivés susceptibles d'être infectés.



## 2 – Transmission par voie sexuelle

L'hépatite B est reconnue comme MST depuis les années 1970. Le virus est présent dans le sperme à des concentrations pouvant atteindre  $10^6$  particules par ml. Il est aussi détectable dans les sécrétions génitales féminines et le sang des règles.

En Europe la prévalence est de (tous marqueurs confondus) :

- 7 à 45% chez les hétérosexuels
- 19 à 74% chez les homosexuels masculins
- 23 à 60% chez les prostituées
- et environ 80% chez les partenaires de sujets porteurs de l'Ag HBs

(34)

Aux Etats Unis, un tiers des hépatites B sont liées à une contamination vénérienne dont les deux tiers chez des hétérosexuels et un tiers chez des homosexuels.

Effectivement avant 1986, le comportement homosexuel était associé à une dissémination maximale de l'infection à VHB. Depuis, la part de l'homosexualité dans la transmission du VHB a régressé au profit de l'infection par voie hétérosexuelle. Ceci probablement suite aux mesures de protection adoptées contre l'infection par le VIH.

En France et aux USA, il s'agit de la source majeure d'infection par le VHB (98-109). Les différentes études menées dans ces pays permettent de classer sans hésitation l'hépatite B parmi les MST ; et comme l'a rappelé l'OMS : « l'hépatite B est la seule MST contre laquelle nous disposons d'un vaccin » (88).

### 3- Transmission verticale ou périnatale (84)

Il s'agit de la transmission mère / enfant qui est l'une des causes essentielles du maintien et du développement actuel du réservoir de virus dans le monde.

Ce risque en France, diminue grâce au dépistage systématique de l'Ag HBs obligatoire chez les femmes enceintes depuis février 1992.

La transmission peut se faire à trois niveaux :

- In utero : au moment de la virémie de la mère lorsqu'elle survient au deuxième ou troisième trimestre de grossesse (ce mode de transmission reste faible (5%)) ou lors d'une grossesse chez une femme porteuse d'une hépatite B chronique (le risque est maximal si elle est porteuse D'Ag Hbe ou si le sérum est riche en ADN viral).
- Au moment de l'accouchement : mode de transmission le plus fréquent qui survient lors du passage dans la filière génitale par microtransfusion au cours du travail, par contact avec les sécrétions vaginales ou le sang maternel ou par ingestion de liquide amniotique virulent.

Le risque qu'un nouveau-né de mère Ag Hbe+ soit contaminé est de 90%.

- Après la naissance : par contacts étroits et répétés entre mère et enfant ou par l'allaitement

L'infection par le VHB se caractérise par un risque majeur de passage à la chronicité : 90% de nouveau-nés infectés deviennent porteurs chroniques et sont donc candidats à la cirrhose et au carcinome (58).

#### 4 – Autres modes de transmission : transmission horizontale

- Par simple contacts familiaux (34) : une étude faite sur les familles de femmes enceintes trouvées Ag HBs+, a montré que 80% de leurs conjoints et 32% de leurs enfants étaient porteurs d'un marqueur du virus de l'hépatite B
- Par la salive : morsures, rapports orogénitaux, baisers.

### 3) Evolution de la maladie et de ses marqueurs

On estime qu'après une infection aiguë par le virus de l'hépatite B, 10% environ de sujets adultes infectés feront une hépatite aiguë symptomatique.

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être résumé schématiquement en quelques chiffres caricaturaux (fig 3) : parmi 100 000 infections aiguës, 90 000 sujets feront une hépatite asymptomatique et 10 000 une hépatite symptomatique, et parmi eux 10 000 resteront infectés chroniques :

- soit porteurs sains chroniques
- soit feront une hépatite chronique persistante
- soit une hépatite chronique active

Ces deux dernières hépatites chroniques peuvent conduire à la cirrhose plus ou moins l'hépatocarcinome.

Selon Benhamou, sur 100 000 infections, 85 décéderont d'une hépatite fulminante et 450 d'un cancer du foie (11).

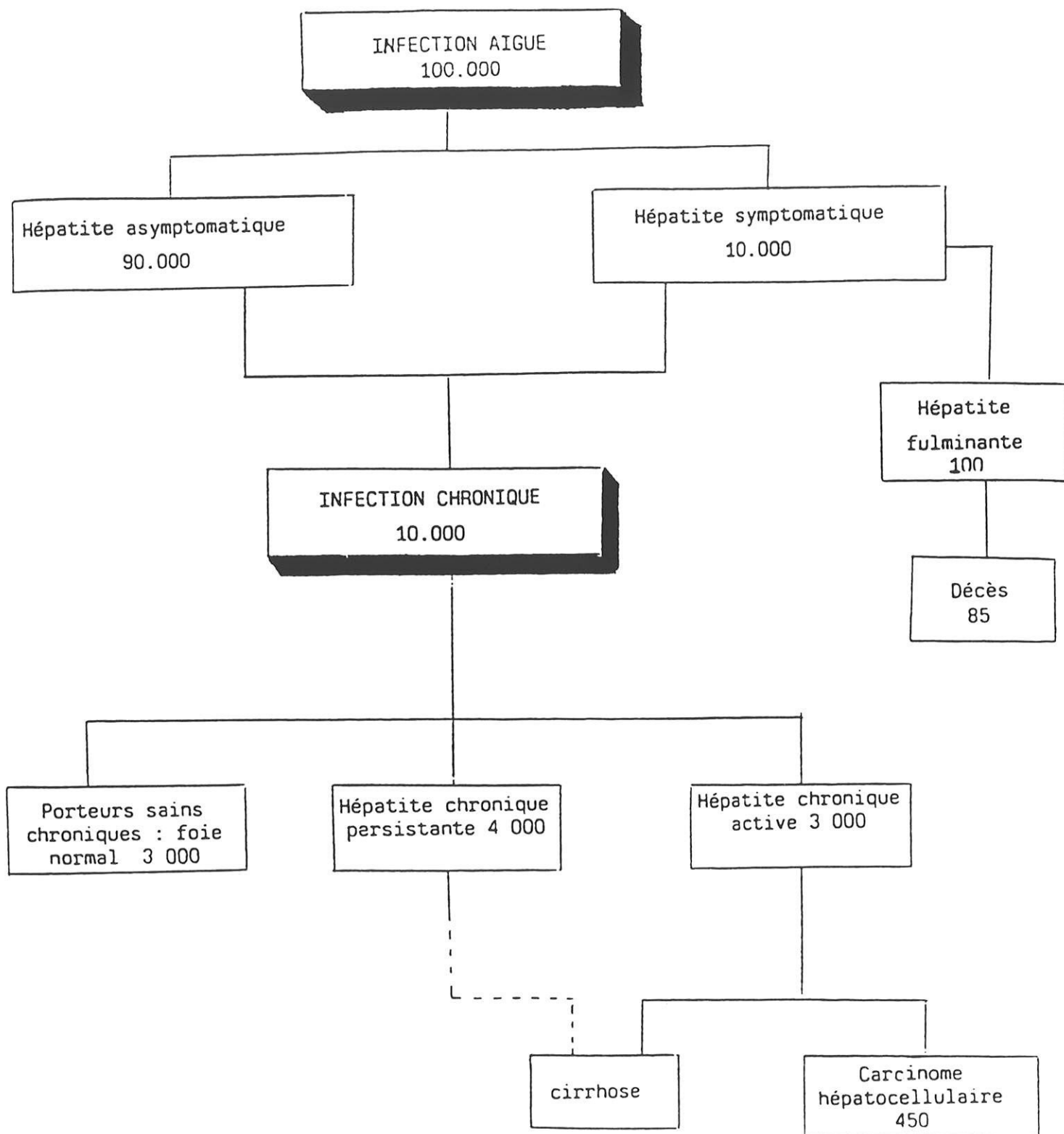


Fig 3 : Histoire naturelle de l'infection par le virus B à partir d'une population de 100 000 sujets infectés (11)

**a) Clinique (108-97)****1 – Hépatite aiguë**

Dans 80 à 90% des cas l'infection par le VHB reste asymptomatique. Dans 10% des cas on assiste à la forme commune ictérique.

On rappellera qu'il existe une phase d'incubation variable de 50 à 150 jours.

Puis une phase pré ictérique de 5 à 15 jours marquée par une asthénie constante, céphalées, arthralgies, éruption papulomaculeuse, douleurs abdominales, fièvre modérée inconstante.

La phase ictérique ; d'installation progressive avec urines rares et foncées et selles décolorées associées à des troubles digestifs. Cliniquement on peut noter une hépatomégalie et une splénomégalie.

L'évolution se fera en règle générale vers la guérison en six semaines avec asthénie tenace. La guérison se fait sans séquelles et confère une immunité définitive (98-109).

On peut rencontrer différentes formes cliniques :

- Asymptomatique : la plus fréquente comme nous l'avons vu. Elle évolue souvent vers une hépatite chronique persistante.
- Anictérique
- Et la forme fulminante : gravissime responsable d'une nécrose hépatocellulaire massive entraînant une mort rapide dans 85% des cas en l'absence de transplantation hépatique.

Elle associe encéphalopathie hépatique et insuffisance hépatocellulaire biologique majeure (98).

## 2 – Hépatite chronique

Elle représente 10% des sujets infectés.

Elle est définie par l'OMS comme caractérisant :

« tout individu dont le sang contient encore de l'Ag HBs six mois après le début de l'infection, est porteur chronique ».

Les trois quarts de ces formes chroniques sont spontanément résolutive et vont devenir des hépatites chroniques persistantes marquées histologiquement par la persistance d'un infiltrat inflammatoire portal sans fibrose et sans modification de l'architecture hépatique.

Le reste se répartit entre :

- Les porteurs sains chroniques où le foie est normal
- L'hépatite chronique active où il existe une destruction massive des cellules qui seront remplacées par du tissu cicatriciel et évoluera vers la cirrhose. Celle-ci pouvant conduire à la mort du sujet.

A long terme, certaines cellules peuvent se transformer et initialiser un cancer primitif du foie.

Il s'agit d'un des cancers les plus fréquents dans de nombreux pays et il représente l'un des rares exemples de cancer associé chez l'homme à une infection virale.

Le risque relatif de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs chroniques.

Dans plus de 80% des cas la cirrhose précède ou accompagne le cancer.

Dans les pays à forte endémie notamment l'Afrique où la contamination s'effectue le plus souvent dès la naissance, la fréquence d'hépatocarcinome atteint 40 à 50% des sujets infectés dans la petite enfance.

A noter que dans 10% des cas il existe des manifestations extra hépatiques de l'infection par le VHB (Pénartérite noueuse - glomérulonéphrite - cryoglobulinémie - acrodermatite de l'enfant - maladie sérique).

**b) Evolution des marqueurs viraux**

**1 – Au cours de l'hépatite aiguë : fig 4 (126)**

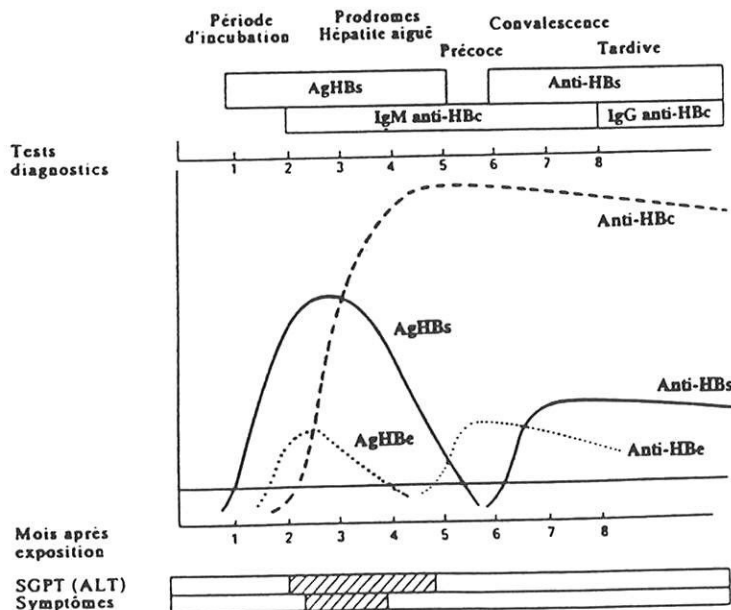


Figure 4 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours d'une hépatite aiguë B



L'Ag HBs apparaît quelques semaines après la contamination. Puis apparaît l'Ag HBe suivi des anticorps anti HBe témoignant du début de la guérison.

L'Ag HBs va persister durant un temps variable de 15 jours à 4 mois.

L'Ag HBc n'est pas détecté dans le sérum mais peut être mis en évidence dans le foie. Les anticorps anti HBc apparaissent sous forme d'Ig M de façon précoce et témoignent du caractère aigu de l'infection. Ils apparaissent environ un mois après les Ag HBs et Hbe et persistent sous forme d'Ig G pendant de très nombreuses années (témoin d'une séroconversion ancienne par le VHB).

Les anticorps anti HBs apparaissent après la disparition de l'Ag HBs alors que l'hépatite est guérie.

Ces anticorps anti HBs, anti Hbe donnent une immunité définitive.

## 2 – Au cours d'une hépatite fulminante (119)

L'élément le plus marquant est la disparition très rapide de l'Ag HBs associée à l'apparition rapide et élevée de l'anticorps anti HBs.

## 3 – Au cours d'une hépatite chronique

Elle est définie par la persistance de l'Ag HBs dans le sérum au-delà de six mois et l'absence de séroconversion anti HBs.

La persistance des Ag HBs et Hbe, ainsi que de l'ADN viral dans le sérum, témoignent d'une réplication virale active ; le sujet est alors contagieux (109).

L'hépatite chronique persistante, après quelques mois ou quelques années, va être marquée par l'intégration de l'ADN viral au génome des hépatocytes avec disparition de l'Ag Hbe et apparition des anticorps anti Hbe et parallèlement normalisation des transaminases et disparition de l'ADN viral du sérum (fig 5)(119).

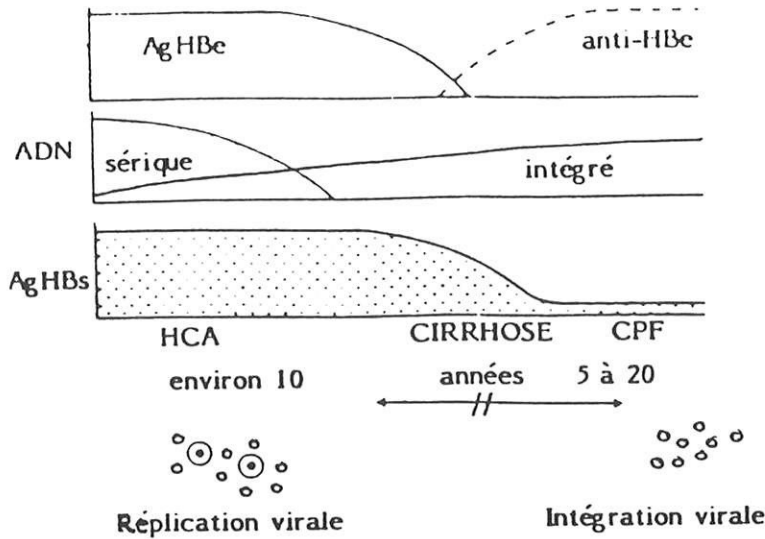


Figure 5 : Evolution des marqueurs sériques et hépatiques au cours de l'hépatite chronique B

Dans le cas de porteurs sains d'Ag HBs, c'est à dire positivité de l'Ag HBs dans le sérum et absence de signes cliniques et biologiques, l'Ag Hbe est absent du sérum et l'anticorps anti Hbe présent ou absent, l'ADN viral est non détectable.

Par contre, en cas d'hépatite chronique active, il y a persistance des anticorps anti HBc, des Ag HBs et Hbe a un même taux témoignant de l'agressivité du virus (fig 6).

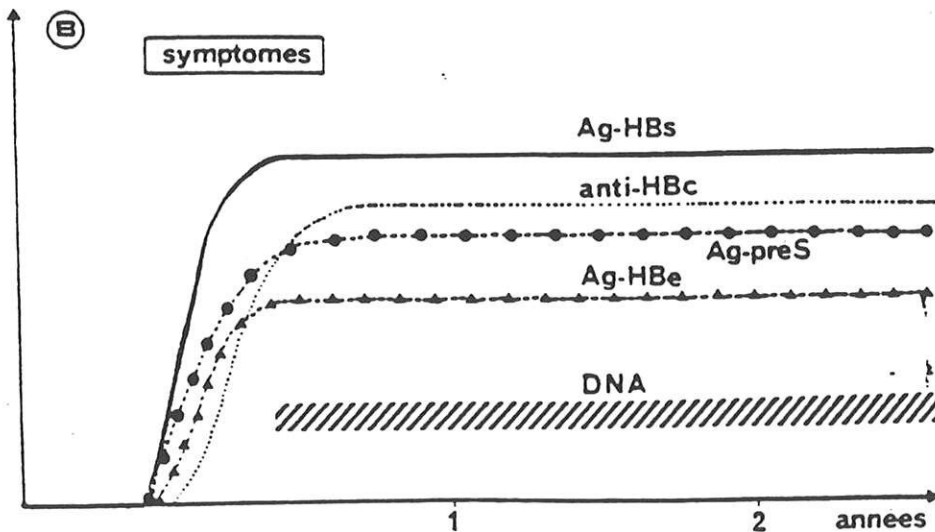


Figure 6 : Evolution des marqueurs au cours d'une hépatite chronique active

#### 4) Le traitement

##### *a) Traitement de l'hépatite aiguë*

La guérison survenant spontanément dans la majorité des cas, il n'y a pas de traitement et on se limitera à des mesures symptomatiques :

- Le repos pendant l'ictère est conseillé
- Le régime alimentaire n'est pas nécessaire
- Il faut éviter tout médicament pouvant être métabolisé par le foie.
- En cas de prurit, on peut mettre en route un traitement par résine chélatrice des sels biliaires (Cholestyramine)
- L'alcool est interdit.

Pour l'hépatite aiguë bénigne, il n'y a donc pas de traitement en dehors de la prévention.

##### *b) Traitement de l'hépatite chronique*

L'objectif idéal est la disparition du VHB, c'est à dire celle non seulement des marqueurs sériques, de la multiplication virale mais aussi de l'Ag HBs.

La première condition est obtenue de façon durable voire définitive dans un tiers des cas. Il est beaucoup plus rare d'obtenir la disparition de l'Ag HBs.

L'utilisation des antiviraux est logique dans la mesure où ces substances inhibent la réplication virale et donc suppriment la cible immunologique de la réaction à la médiation cellulaire, responsable des lésions hépatiques.

Il en découle donc que ces traitements ne s'adressent qu'aux malades chez qui le VHB se multiplie.

D'autre part, pour obtenir une réponse durable, il faut que le sujet possède une réponse immunitaire suffisante. Il existe dès lors un profil de candidats idéal (tableau 1 (98)).

**TABLEAU I : critères d'efficacité du traitement antiviral**

	<b>BON REPONDEUR</b>	<b>MAUVAIS REPONDEUR</b>
<b>Début d'affection</b>	<b>adulte</b>	<b>nouveau-né</b>
<b>Sexe</b>	<b>femme</b>	<b>homme</b>
<b>Habitudes sexuelles</b>	<b>hétérosexuel</b>	<b>homosexuel</b>
<b>Signes cliniques</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>ALAT</b>	<b>&gt; 2 N</b>	<b>&lt; 2 N</b>
<b>Histologie</b>	<b>HCA</b>	<b>HCP</b>
<b>Maladies associées</b>	<b>aucune</b>	<b>SIDA</b>
<b>Race</b>	<b>caucasien</b>	<b>Extrême Orient</b>
<b>Réplication virale</b>	<b>faible</b>	<b>forte</b>

Au stade de la cirrhose la multiplication virale est généralement interrompue et il n'y a pas indications pour le traitement viral (85).

Trois spécialités possèdent désormais l'AMM pour le traitement de l'hépatite B chronique :

- Le phosphate disodique de Vidarabine : VIRA\*MP

C'est une prodrogue soluble de la Vidarabine, analogue des nucléosides puriques qui inhibe la DNA polymérase nécessaire à la réplication virale. Elle s'utilise par voie stricte intramusculaire et par cure durée de quatre semaines.

Sa toxicité est essentiellement neuromusculaire. Sur le plan hématologique on peut observer une anémie, une leuconéutropénie ; parfois des troubles digestifs et une somnolence.

Il permet l'arrêt de la réplication virale dans environ 30% des cas. Par contre, on n'a jamais observé de séroconversion de l'Ag HBs.

- L'interféron alpha : INTRONA\* et ROFERON\* : c'est une molécule induite par le génie génétique qui s'utilise par voie sous cutanée.

La survenue d'un syndrome pseudo grippal est habituelle après chaque injection. Il peut être prévenu par la prise de un gramme de paracétamol après l'injection.

Sa toxicité est essentiellement hématologique (avec l'arrêt du traitement si plaquettes < 70 000 /  $\mu$ l et / ou Polynucléaires neutrophiles < 1200 /  $\text{mm}^3$  ) ; on peut observer des troubles psychiatriques variables, des manifestations auto-immunes (109).

Une séroconversion avec arrêt de la multiplication virale est obtenue dans 40% des cas (contre 10% spontanément) et l'Ag HBs disparaît dans 10% des cas (contre 1 à 2% spontanément)(110).

Une amélioration histologique est observée parallèlement.

Une cytolysse parfois importante peut être observée après quelques semaines de traitement, due à la stimulation de la réponse immunitaire.

Elle n'impose pas l'arrêt du traitement ; au contraire, elle est l'indice de l'efficacité (98). Cependant 50% des patients répondeurs rechutent à l'arrêt du traitement (110).

Les études vont incontestablement en s'orientant vers le développement d'associations médicamenteuses en particulier corticoïdes-interféron qui entraîne une disparition de la multiplication virale dans 40% des cas et surtout la disparition de l'Ag HBs dans 22% des cas (85).

Enfin, certains cas d'évolution de l'hépatite B chronique, peuvent faire envisager une transplantation hépatique.

Cependant, le risque de réinfection sur greffon par le VHB est élevé (80% si les marqueurs de réplication sont présents, 25% s'ils sont absents), et ce malgré l'administration systématique d'immunoglobulines anti HBs. Cette réinfection est probablement favorisée par le traitement immunosuppresseur (98).

Le fait que l'utilisation des médicaments antiviraux ne permette pas d'obtenir de contrôle efficace de l'infection chronique par le VHB, chez tous les malades, le fait que le plus souvent l'éradication du virus n'est pas obtenue dans le sérum, nous mènent au constat d'échec suivant : jusqu'à ce jour, nous ne disposons d'aucun traitement efficace pour le traitement de l'hépatite virale chronique active.

La PREVENTION ACTIVE PAR LA VACCINATION RESTE LA SOLUTION DE CHOIX, car elle est économiquement justifiée et techniquement au point (19).

Dans ce ces on peut se poser la question de qui doit se faire vacciner ? (58)

En fait tout sujet présentant :

- Un risque professionnel : profession de santé en particulier.
- Un risque familial : lorsqu'il existe un contact avec des sujets Ag HBs+
- Un risque lié au comportement individuel
  - Homosexuel
  - Sujets à partenaires multiples
  - Voyageurs en zone de forte endémie
  - Toxicomanie par voie IV
- Un risque médical : hémophiles, polytransfusés, insuffisants rénaux hémodialysés, transplantés, thalassémiques.

Mais l'OMS a en fait considéré que la vaccination généralisée pourrait permettre d'obtenir l'éradication du virus de l'hépatite B et engagé un programme mondial de vaccination antihépatitique B (96).

## **CHAPITRE II**

### **LE VACCIN CONTRE L'HEPATITE B**



## 1) Les différents vaccins hépatiques B (28)

### *a) Les vaccins d'origine plasmatique : vaccins de première génération*

Au cours d'une hépatite B, les cellules hépatiques infectées libèrent dans le sang le virus ainsi qu'un grand nombre de particules non infectieuses constituées d'enveloppe virale. Cette concentration élevée d'un matériel antigénique responsable du développement des anticorps protecteurs rendait possible la fabrication d'un vaccin à partir de plasma humain. C'est cette approche qui fut développée par P. MAUPAS, Professeur de microbiologie et Doyen de la faculté de Pharmacie de Tours, qui mis au point le premier vaccin contre l'hépatite B en 1975.

La France est devenue alors le premier pays à lutter efficacement contre l'hépatite B, le premier vaccin étant commercialisé dans le monde étant produit par PASTEUR Vaccin dès 1981 : le vaccin HEVAC B\*.

Pour la réalisation du vaccin, l'excédent d'enveloppe virale était purifié à partir du plasma de sujets porteurs chroniques du VHB et tous les virus éventuellement présents étaient éliminés lors des étapes de purification et lors de l'inactivation par le formol (28).

Du fait de son origine plasmatique, de sa préparation longue et délicate, des contrôles qu'il devait subir, le vaccin plasmatique était un produit relativement cher, non remboursé à l'époque donc inaccessible à certaines populations à haut risque et produit en quantité limitée.

De plus, l'utilisation de produits dérivés du sang a soulevé une polémique sur des risques d'infection par un rétrovirus même si les méthodes de purification utilisées étaient fiables. Et malgré une efficacité prouvée leur commercialisation fut arrêtée en 1993.

Aujourd'hui, les vaccins issus du génie génétique permettent de supprimer définitivement les réserves quand à une contamination par un rétrovirus et surtout permettent une fabrication à l'échelle industrielle.

### ***b) Les vaccins issus du génie génétique ou vaccins recombinants***

#### **1 - Rappel de la définition du génie génétique**

Il a pour principe l'introduction d'un gène étranger dans le génome d'une cellule totalement différente qui permettra à ce gène de s'exprimer.

#### **2 - Principe de fabrication d'un vaccin recombinant**

La première étape consiste à identifier le gène qui code pour les déterminants antigéniques qui induisent une réponse immunitaire protectrice au cours de l'infection naturelle.

On sait que c'est le gène S qui code pour la protéine vaccinante.

Une fois cloné ce gène est intégré dans un vecteur d'expression, en général un plasmide qui est à son tour introduit dans une cellule porteuse d'une information génétique capable de synthétiser l'antigène désiré, ici l'Ag HBs : il s'agit de la cellule hôte (54-64).

### 3 - Les différents types de vaccins recombinants existants (tableau 2) (40-42)

Si l'on réserve l'appellation de « première génération » aux vaccins d'origine plasmatisque, et celle de « deuxième génération » aux vaccins recombinants produits sur levures et contenant uniquement l'Ag HBs (Engerix\*B – HB VAX\*<sub>DNA</sub>) alors le vaccin GENHEVAC B\* constitue le seul vaccin de « troisième génération » : en effet, outre le fait qu'il soit issu des biotechnologies, la principale innovation de ce vaccin réside dans sa composition puisqu'il renferme à la fois les Ag HBs et pré S<sub>2</sub>. (44)

La région pré S<sub>2</sub> du virion contient un site de fixation aux hépatocytes : il a donc été suggéré que la présence des anticorps anti pré S<sub>2</sub> pouvait bloquer ce récepteur et empêcher la pénétration du virus dans la cellule hépatique (55). De plus, la présence de la protéine pré S<sub>2</sub> augmente la réponse anti HBs induisant ainsi des titres élevés d'anti HBs (27).

## 2) Utilisation des vaccins recombinants

### a) *Mode d'administration*

Une fois la seringue agitée avant emploi, ces vaccins doivent être injectés par voie intramusculaire.

Chez les adultes et les enfants de plus de deux ans, l'injection se fera de préférence dans la région deltoïde.

Chez les nouveau-nés et les enfants du premier âge, il est recommandé de pratiquer cette vaccination dans la partie antérolatérale de la cuisse (40).

	<b>ENGERIX B* 20 ou 10</b> Labo SMITHKLINE BEECHAM SKF	<b>GENHEVAC B*</b> Labo PASTEUR	<b>HBVAX* DNA 5 ou 10 ou 40</b> Labo PASTEUR MERIEUX MSD
<b>Cellule hôte</b>	Une levure : Saccharomyces Cerevisiae Qui ne produit aucune endotoxine nuisible	Une cellule de mammifère : cellule d'ovaire de hamster chinois = CHO Qui possède des capacités de synthèse plus proche de celle de l'homme.	Une levure : Saccharomyces Cerevisiae
<b>Fabrication</b> Passe par différentes étapes au cours desquelles ont lieu différents contrôles de qualité et de purification	1- Clonage et exposition de l'Ag HBs dans la levure 2- Fermentation 3- Lyse des cellules de levure 4- Purification de la récolte brute 5- Mise sous forme pharmaceutique	1- Construction de la cellule recombinée excréant l'Ag HBs avec pour but d'obtenir la synthèse de la protéine majeure portant le déterminant antigénique de l'Ag HBs et la protéine moyenne portant l'Ag pré S <sub>2</sub> . 2- Fabrication à proprement parler avec constitution d'une banque de semence et purification et conditionnement	Le procédé de fabrication est le même que pour l'ENGERIX B* mais a été amélioré afin d'optimiser la qualité antigénique de l'Ag HBs c'est à dire que des étapes supplémentaires ont été ajoutées afin de garantir une configuration optimale à l'Ag et d'accentuer sa pureté. Sa configuration est très proche de l'Ag naturel.
<b>Produit final</b>	Seringue préremplie contenant : - 20 µg d'Ag HBs pour l'ENGERIX B*20 destiné à l'adulte - 10 µg d'Ag HBs pour l'ENGERIX B*10 destiné à l'enfant de moins de 15 ans et au nouveau né	Seringue préremplie contenant 20 µg d'Ag HBs et les protéines S et pré S <sub>2</sub> Destiné au nouveau-né, l'enfant et l'adulte.	Seringue préremplie contenant : - 10 µg d'Ag HBs dans le HBVAX DNA 10 pour l'adulte - 5 µg d'Ag HBs dans le HBVAX DNA 5 pour l'enfant et nouveau-né - 40 µg d'Ag HBs dans le HBVAX DNA 40 destiné à l'insuffisant rénal
<b>Conservation et stabilité</b>	Il se conserve tous de +2°C à +8°C et ne perdent pas leur pouvoir immunogène lorsqu'ils ne sont pas en condition de stockage idéal (bonne stabilité)		

Tableau 2 : Récapitulatif des différents vaccins recombinants présents sur le marché

Le vaccin ne sera pas administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant résulter en une réponse immunitaire plus faible (23-46).

Exceptionnellement, ce vaccin peut être administré par voie sous cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies graves, par exemple chez les hémophiles (40-53).

Ne jamais administrer ces vaccins par voie intra veineuse.

***b) Contre indications à cette vaccination***

Ce sont les contre indications habituelles à tous vaccins :

- Hyperthermie en cours
- Maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives
- Maladies évolutives chroniques viscérales ou autre
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin (en particulier l'alumine) ou apparue après injection du vaccin.

(40-42-53-84)

En ce qui concerne la grossesse et la lactation, l'expérience apportée par les vaccins a montré que les particules d'Ag HBs n'induisent aucun effet secondaire ni chez la femme enceinte et le fœtus, ni chez la femme en période de lactation et le nourrisson. On peut donc tout à fait vacciner contre l'hépatite B une femme enceinte ou allaitante.

### **c) Le choix du dosage**

La dose en Ag HBs contenue dans chaque vaccin a été déterminée en fonction du taux d'anticorps anti HBs obtenu ; celui-ci devant être au moins égal à 10 UI / l de sérum pour conférer une immunité.

Tout en sachant qu'il existe, par ailleurs, une relation effet-dose c'est à dire que plus le titre d'anticorps est élevé plus la durée d'immunisation est longue (42).

En général pour l'adulte le taux d'Ag HBs est de 20 µg (ENGERIX B20\* - GENHEVAC B\*) sauf pour le vaccin HB VAX<sub>DNA</sub> qui contient 10 µg d'Ag HBs.

Pour l'enfant et le nouveau-né, la dose est divisée de moitié c'est à dire que l'on a l'ENGERIX B\* 10 et le HBVAX<sub>DNA</sub>\* 5.

## **3) Immunogénicité et efficacité des vaccins recombinants (119)**

### **a) Le vaccin ENGERIX B\* (41)**

- ENGERIX B\* 20 : dosé à 20 µg d'Ag HBs en seringue de 1 ml, il est utilisé chez l'adolescent de plus de quinze ans et chez l'adulte.

Depuis 1984, plusieurs études cliniques internationales réalisées chez des sujets sains, immunodéprimés, et à haut risque (homosexuel...) ont montré que un mois après la troisième dose, la séroconversion est proche de 93,5% et qu'elle atteint même 96% après le rappel y compris dans les groupes à risque.

- ENGERIX B\* 10 : conçu spécialement pour les enfants et les adolescents de moins de quinze ans, il est dosé à 10 µg d'Ag HBs.

De solides arguments scientifiques et une large expérience internationale ont démontré que ce dosage d'antigène représentait le niveau suffisant pour assurer

après primo vaccination et le rappel, une protection efficace et durable chez l'enfant et l'adolescent de moins de quinze ans.

Les taux de séroconversion atteignent 99,4% dès le septième mois (95% après trois injections)(89).

Au moment du rappel les taux d'anticorps induits par ENGERIX B\* 10 ne sont pas très différents de ceux qui sont obtenus par la dose de 20 µg, le titre d'anticorps anti HBs est supérieur à 1000 UI / l un mois après la troisième injection (le seuil minimal protecteur était de 10 UI / l).

**b) Le vaccin GENHEVAC\*B**

Seringue de 0,5 ml, la dose vaccinante correspond à 20 µg d'Ag HBs associée à la protéine pré S<sub>2</sub>. (27)

Des études randomisées ont mis en évidence que :

- Plus de 90% de séroconversion était obtenu deux mois après la troisième injection.
- L'apparition des anticorps anti pré S<sub>2</sub> était précoce ; ainsi un mois après la première injection, 57% des sujets ayant reçu le vaccin ont acquis des anticorps anti pré S<sub>2</sub> (contre 13% chez ceux vaccinés par le vaccin plasmatique HEVAC B\*).
- Et que la protection est plus durable : grâce à des titres élevés en anticorps permettant une protection efficace jusqu'au rappel suivant (44-57).

**c) Le vaccin HB VAX\* DNA**

Ce vaccin existe sous trois dosages différents adaptés à tous types de patients :

- 5 µg / 0,5 ml : nouveau-nés, nourrissons, enfants jusqu'à 15 ans.
- 10 µg / 1 ml : adolescents (>15 ans), adultes.
- 40 µg / 1 ml : patients sous dialyse (insuffisants rénaux).

Il possède une très grande puissance antigénique.

Effectivement l'étude de SCHMID (111) a montré que les 10 µg d'Ag HBs contenu dans le vaccin protégeait 100% des sujets après trois injections contre 97,5% chez des sujets ayant reçu de l'ENGERIX B\* 20.

La qualité de l'antigène vaccinal d'HB VAX\* DNA qui est plus proche de celle de l'antigène naturel induit une forte réponse immunitaire appropriée ceci à une dose plus faible en antigène.

Nous allons maintenant comparer l'immunogénicité des trois vaccins recombinants.

**d) Immunogénicité comparée**

Une étude comparative randomisée de l'immunogénicité des trois vaccins recombinants a permis de montrer que les titres moyens d'anticorps anti HBs constatés après administration du vaccin renfermant les déterminants antigéniques des régions pré S et S (GENHEVAC B\*) se sont avérés supérieurs à ceux observés après immunisation par des vaccins ne contenant que les déterminants antigéniques de la région S (ENGERIX B\* et HB VAX\* DNA).



Ces titres d'anticorps plus élevés observés avec le vaccin de troisième génération confèrent un prolongement de la protection ; de plus, il semble que l'on constate, par rapport à un vaccin de la deuxième génération, une apparition plus précoce des anticorps anti HBs.

Ces différences significatives laissent supposer que GENHEVAC B\* fait preuve d'une plus grande immunogénicité et confirment que, chez l'homme comme chez la souris, l'adjonction de l'Ag pré S à l'Ag HBs stimule indiscutablement la production d'anticorps anti HBs (120).

**e) Notion de sujets mauvais ou non répondeurs (3)**

- Est dit « non répondeur » un sujet qui après trois ou quatre injections a un taux en anticorps anti HBs  $< 2 \text{ UI / l}$ .
- Est dit « mauvais répondeur » un sujet qui après trois ou quatre injections a un taux  $> 2 \text{ UI / l}$  mais rarement  $> 10 \text{ UI / l}$ .

Nous allons donc essayer de voir quels sont les facteurs connus à ce jour pouvant interférer dans la réponse immune vis a vis du vaccin hépatique B (110).

- **L'âge** : l'adulte (surtout si  $> 60$  ans) répond moins bien que l'enfant et l'adolescent au vaccin (91).
- **Le sexe** : plus grande réceptivité des femmes à la vaccination.
- **Le tabagisme** : chez les fumeurs vaccinés, le risque d'absence d'anticorps anti HBs est environ trois fois supérieur à celui des non-fumeurs dans toutes les catégories d'âge et d'indice de masse corporelle (128).

Aucune explication physiologique n'est proposée pour l'instant.

- **L'alcool** : des études ont démontré que les sujets alcooliques non cirrhotiques, sont de mauvais répondeurs à la vaccination ceci de part l'intoxication alcoolique et de part l'existence d'une maladie chronique du foie (93).
- **L'obésité** : en cas d'indice de masse corporel moyen élevé on a pu mettre en évidence l'absence fréquente d'anticorps anti HBs (128). La cause pourrait être une fixation des antigènes dans le tissu graisseux, les rendant moins résorbables et inhibant leur présentation aux cellules immunocompétentes.
- **L'immunodépression** : les insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse, les candidats à une transplantation et les sujets VIH + sont reconnus comme de mauvais répondeurs à la vaccination hépatique B (31).
- **Le profil génétique** : les études d'ALPER (3) ont montré qu'il existe un gène dominant qui régit la réponse à l'Ag HBs situé dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et que l'absence de réponse normale à la vaccination est un caractère génétiquement récessif lié au CMH. Mais ceci ne peut pas expliquer complètement l'absence d'immunisation de tous les sujets non répondeurs (31-3).

Nous verrons donc les différentes stratégies de vaccination en général puis dans certaines circonstances et évoquerons les différences entre pays.

## **CHAPITRE III**

### **LA VACCINATION**

## 1) Les différents programmes de vaccination

### a) Les schémas vaccinaux usuels

On considère qu'une série d'au moins trois injections est recommandée pour obtenir une protection efficace contre l'hépatite B, et les injections successives doivent être espacées d'un intervalle d'au moins un mois. Deux schémas vaccinaux peuvent être utilisés (fig 7).

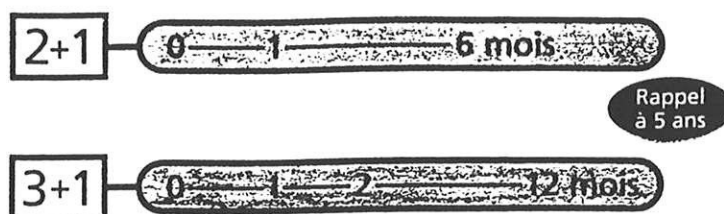


FIGURE 7 : les deux schémas vaccinaux

- Le schéma classique ou schéma 3+1 qui consiste en trois injections intramusculaires effectuées à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à douze mois après la première injection.
- Le schéma simplifié ou schéma 2+1 qui consiste en deux injections à un mois d'intervalle suivies d'une troisième dose à six mois après la première injection.

Dans les deux schémas le rappel s'effectue tous les cinq ans.

Une étude comparative des deux schémas vaccinaux réalisée en 1993 a conclu que : (57)

- Les taux de séroconversion étaient comparables avec les deux schémas.
- Le schéma à quatre doses (3+1) permet d'obtenir des titres d'Ac anti HBs significativement supérieurs comparés à ceux obtenus dans le schéma à trois doses, ce qui doit engendrer une immunité plus longue.

Ce schéma est d'ailleurs le seul recommandé chez les personnes exposées à un risque immédiat (contamination récente avérée ou supposée) dans le but d'une immunisation plus précoce.

- Le schéma à trois doses (2+1) assure une protection efficace et durable mais surtout offre l'avantage d'un moindre coût et d'une plus grande simplicité. Avec un rappel à six mois, ce schéma est particulièrement adaptable à la vaccination des adolescents, qui peuvent ainsi être immunisés au cours d'une seule année scolaire.

Cas particuliers : Que doit on faire lorsque le délai entre deux injections est dépassé :

- Entre la première et la deuxième injection, on tolère un retard maximum de trois mois ; au-delà il faut recommencer la vaccination.
- Entre la deuxième et la troisième injection, l'intervalle maximum est de six mois ; au-delà on pratique la troisième injection mais l'on vérifie l'immunité par la sérologie anti HBs un à deux mois après l'injection.
- 18 à 24 mois sont tolérés entre la troisième injection et le rappel. Si le délai est dépassé, on procédera tout de même au rappel suivi d'un contrôle d'anticorps.

En règle générale, ce sont ces deux schémas qui sont utilisés sauf dans certaines circonstances : chez l'insuffisant rénal en particulier et dans le cadre de transmission périnatale où il existe un protocole bien défini de vaccination.

### ***b) Vaccination des insuffisants rénaux chroniques***

Comme nous l'avons vu précédemment, ce sont des sujets mauvais répondeurs (20-66).

Effectivement, l'infection par le VHB a constitué, dans les années 80, un problème majeur au sein des unités de néphrologie puisque l'on estimait la prévalence des cas d'infection par le VHB à 33% et celle des porteurs chroniques de l'Ag HBs à 4,6% (21).

De plus, les premières études chez les malades hémodialysés avaient montré un très faible taux de séroconversion (40 à 50%) et de faibles taux d'anticorps chez les répondeurs, sous l'effet des vaccins plasmatiques lorsque étaient utilisés les protocoles standards.

Très rapidement, on s'est aperçu qu'il était nécessaire de réaliser des protocoles renforcés chez les sujets hémodialysés.

Et après plusieurs études menées soit en doublant la dose d'Ag HBs (39-51) soit en rajoutant une injection c'est à dire avec un schéma à cinq doses soit en associant les deux (39), il a été prouvé que l'augmentation du nombre des injections est responsable d'une production de titre plus élevé d'Ac anti HBs. Cette augmentation est par ailleurs limitée.

La Direction Générale de la Santé, par l'intermédiaire du Comité Technique des Vaccinations recommande, pour les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés, un protocole d'immunisation renforcé comportant une injection supplémentaire deux mois après la troisième injection et un deuxième rappel un an après le premier.

Nous rappelons que les laboratoires Pasteur-Mérieux MSD commercialisent un vaccin recombinant produit sur levure dosé à 40 µg d'Ag HBs, le HB-VAX\* DNA 40 spécialement conçu pour les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés (51).

A noter par ailleurs qu'il existait toujours, malgré ces améliorations, des sujets mauvais ou non répondeurs à la vaccination en cinq injections intramusculaires (114-20). Des études ont été réalisées en administrant préalablement au vaccin de l'interleukine 2 (85) ou de l'interféron alpha qui serait susceptible d'induire une production d'Ac anti HBs mais malheureusement le coût est trop important.

D'autres études plus récentes ont proposé l'administration intradermique (ID) de faible dose de vaccins recombinants chez des sujets insuffisants rénaux non répondeurs. La technique semble efficace chez certains sujets sans en connaître les véritables mécanismes.

Même s'il est impossible de dire avec certitude si l'immunogénicité de la voie ID est en rapport avec le changement de la voie d'administration ou l'effet cumulatif des doses vaccinales, Poux et coll., pensent que ce protocole vaccinal par voie ID est à proposer chez les dialysés non répondeurs après cinq IM, compte tenu du risque pour ces patients de contracter le VHB (102).

**c) Vaccination en cas de transmission périnatale (9)**

Comme nous l'avons vu (dans le chapitre transmission) la transmission périnatale ainsi que la transmission chez les enfants en bas âge, sont responsables d'une grande proportion d'infections chroniques par le VHB. Ainsi aux USA on estime que 8% des cas aigus d'infection par le VHB surviennent chez des enfants de moins de dix ans mais que l'infection dans ce groupe d'âge est responsable d'environ 36% des infections chroniques en raison de la plus forte tendance à l'évolution vers la chronicité chez l'enfant (113).

La vaccination des enfants et des adolescents apparaît donc très importante dans la prévention de l'infection chronique par le VHB d'une part, et d'autre part elle permettra de prévenir l'infection, ultérieurement lorsque ces enfants entreront dans des comportements à risque (toxicomanie – partenaires sexuels multiples)(72).

Nous rappelons que la transmission mère enfant se produit essentiellement à l'accouchement par micro transfusion maternofoetal voire par contact direct du fœtus avec du sang maternel. La transmission post natale est également fréquente (100).

Ceci d'autant plus si la mère est porteuse d'une hépatite chronique avec présence d'Ag HBs et Hbe (90% de risque contre 20% si Ag Hbe négatif)(72).

Cette transmission a d'ailleurs diminué grâce au dépistage systématique de la séropositivité HBs au cours de toute grossesse. Il est effectivement devenu obligatoire en France au cours du sixième mois de grossesse par le décret n°92-143 du 14 février 1992 publié au Journal Officiel du 16 février 1992 (35-109).



L'enfant naissant d'une mère porteuse de l'Ag HBs doit être soumis à une prophylaxie à cause du risque élevé d'infection.

Le protocole de sérovaccination comporte (9) :

- A la maternité dans les 12 à 24 h après la naissance :
  - Injection d'immunoglobulines spécifiques HBIG à 100 UI (administration après la toilette du bébé afin d'éviter, lors de l'injection, une possible contamination par les sécrétions maternelles présentes sur la peau du bébé)
  - Première injection du vaccin hépatitique B.
  
- Ultérieurement :
  - A un mois : deuxième injection de VHB
  - A deux mois : troisième injection de VHB
  - A douze mois : injection du rappel.

Bien entendu une vaccination de l'entourage familial devra être réalisée devant le risque élevé de transmission intra familial après dépistage des séropositifs à l'Ag HBs.

A noter que les études ont montré une efficacité remarquable après cette sérovaccination ( $\geq 95\%$ ) précoce et durable (89-100).

## 2) Une vaccination obligatoire chez le personnel de santé

Rappelons que, pour les professionnels de santé, l'hépatite B constitue la première maladie professionnelle, avec un taux d'incidence annuelle estimé à deux cas d'hépatite aiguë pour 1000 employés. L'incidence de la contamination en milieu hospitalier est trois à cinq fois supérieure à celle de la population générale car les occasions de coupures et piqûres sont multiples. Ces faits ont incité à rendre obligatoire la vaccination pour le personnel hospitalier : il s'agit de la loi du 18 janvier 1991.

- L'article L10 du code de Santé Publique rend obligatoire la vaccination hépatitique B « pour toute personne qui, dans un établissement de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination ».
- L'arrêté du 15 mars 1991 indique que ces vaccinations doivent être prises en charge par les établissements ou organismes employeurs, ou bien pour les élèves et étudiants, par les établissements ayant reçu leur inscription.
- L'arrêté du 23 août 1991 concerne les élèves et étudiants se destinant à l'exercice d'une profession médicale et autres professions de santé et fixe la liste de ces professions. (64)

La décroissance spectaculaire du nombre d'hépatites B déclarées en maladie professionnelle atteste de l'impact de cette vaccination.

Par ailleurs, le nombre d'hépatites chroniques évitées entraîne une épargne plus importante que le coût engendré par les doses vaccinales. Donc en terme de coût économique global ce sont des économies de santé qui sont réalisées (48).

Cette politique de santé, a été étendue au Service de Santé des Armées. En effet, dans l'armée française où les séjours à l'étranger constituent le risque principal, la vaccination a été rendue, depuis 1991, systématique pour tous les militaires appelés à servir en outre-mer ; ceci a entraîné une diminution de 80% du taux d'incidence global de l'hépatite B dans les armées (19-10).

### **3) Les recommandations de l'OMS**

A Munich, en Allemagne, un groupe de travail de l'OMS sur le contrôle des hépatites virales en Europe avait déjà déclaré en avril 1991 « la vaccination systématique des nouveau-nés et des adolescents devrait être une priorité absolue. La vaccination contre l'hépatite B devrait, dans tous les pays, être intégrée aux programmes de vaccination habituels chez le nouveau-né » (26).

Le 17 janvier 1992, l'OMS recommande d'intégrer l'hépatite B dans les programmes de vaccination avant 1995 pour les pays de forte endémie et avant 1997 pour les pays de faible endémie (96).

### **4) La vaccination hépatitique B en France (11)**

On s'est aperçu que ni la vaccination rendue obligatoire pour le personnel de santé, ni le dépistage de l'Ag HBs au sixième mois de grossesse avec sérovaccination à la naissance des enfants nés de mère Ag HBs+ n'ont permis de réduire significativement les cas d'hépatite B à l'échelle de notre pays.

C'est pour cette raison que la stratégie a été totalement révisée en faveur d'une vaccination plus large.

C'est ainsi qu'en juillet 94, le ministre délégué à la santé, P. DOUSTE-BLAZY lance une campagne nationale de vaccination dans les classes de sixième des collèges (17-26).

En janvier 95, le Comité Technique des Vaccinations prend la décision d'introduire la vaccination hépatitique B dans le calendrier vaccinal des nourrissons selon le schéma classique (3+1) : c'est la vaccination universelle. Il s'agissait d'une vaccination purement stratégique pour un pays en zone de faible endémie, le but en étant :

1. De simplifier la vaccination ultérieure des adolescents qui n'auront plus qu'à recevoir une injection de rappel au lieu d'une primo vaccination complète à trois injections
2. D'assurer la meilleure couverture possible.

La stratégie française repose donc actuellement sur une double cible : les nourrissons et les adolescents. On estime qu'au 30/06/97 étaient vaccinés près de 30% des enfants de moins de 10 ans et plus de 80% des 12-15 ans (24).

Malheureusement, suite à la publication de quelques cas d'incidents postvaccinaux, en particulier de sclérose en plaque, le ministre de la santé B. KOUCHNER (68) suspend provisoirement la campagne de vaccination dans les collèges. Il préconise seulement la vaccination des nourrissons et des groupes à risque (nous reviendrons sur ce point plus tard).

L'Agence du Médicament a décidé d'introduire dans la rubrique effets indésirables et précautions d'emploi, que toute stimulation immunitaire chez les malades atteints de SEP comporte un risque d'induction de poussée.

En réagissant ainsi la France s'est écartée de la ligne de conduite suivie par plus de 80 pays qui ont inclus le vaccin hépatitique B en routine dans leur programme de vaccination, et ceci en dépit des recommandations de l'OMS.

## **5) Une lutte à l'échelle planétaire**

### ***a) Exemples de pays situés en zone de faible endémie (35)***

Aux USA : Depuis 1991 la vaccination est devenue systématique chez les nourrissons. Malheureusement devant des résultats insuffisants de ce programme de vaccination, les USA ont adopté la vaccination universelle dès 1996 (77-37).

Effectivement, en 1995 85% des femmes enceintes étaient porteuses de l'Ag HBs et sur les nouveau-nés de mères Ag HBs+ 93% ont subi une sérovaccination à la naissance mais seulement 69% ont eu la vaccination complète à 6-8 mois. Entre 1991 et 1996 le taux d'enfants entre 15 et 35 mois qui avaient reçu les trois injections a toutefois augmenté de moins de 10% à 83%. Cependant les cas d'infection aiguë par l'HBV étaient toujours élevés (27% chez les 7-10 ans et 62% chez les 3-6 ans). La politique du pays s'est donc modifiée en proposant une vaccination du nourrisson mais aussi des enfants (préadolescents) de 11-12 ans et des adolescents et des adultes à risques (64-80-81).

La Nouvelle Zélande, le Canada, l'Allemagne et le Portugal ont implanté au sein de leur pays un programme de vaccination universelle.

Les Pays scandinaves, le Royaume Uni et l'Irlande ne sont pas convaincus de l'opportunité d'un élargissement de la vaccination, au regard des analyses coût – bénéfice réalisées dans les pays qui comme eux appartiennent à une zone de faible endémie (67-69).

***b) Exemples de pays en zone de moyenne endémie (35)***

L'Italie a été la première à instaurer la vaccination universelle contre l'hépatite B. Effectivement dans ce pays il s'agissait d'un véritable problème sanitaire (1,5 millions de porteurs et incidence la plus élevée d'hépatite B aiguë dans les dix dernières années). Elle réalise donc une vaccination obligatoire des nourrissons et des préadolescents de 12 ans (10-26-35). Les résultats de cette campagne sont excellents avec plus de 90% d'enfants et d'adolescents vaccinés avec une diminution de plus de 50% des cas d'hépatite B chez les 15-24 ans (entre 1988 et 1994) et ce taux continue à diminuer (64-115-124).

L'Espagne : dès 1991 a ciblé son programme de vaccination sur les préadolescents (12 ans) puisque dans certaines régions comme la Catalogne 90% d'entre eux sont protégés (64-124).

En Alaska : depuis 1972 des études ont été réalisées auprès de certains esquimaux (de langue Ypik) où l'incidence de l'hépatite B était très élevée.

Dès 1982, un programme de vaccination a été mis en service. Aujourd'hui, l'incidence de l'hépatite B a chuté de 98% et aucun porteur n'a été trouvé parmi ceux qui ont été vaccinés (124-75).

Taiwan fit preuve lui aussi d'une grande efficacité dans la lutte contre cette maladie puisque par une politique de vaccination de masse la prévalence de l'Ag HBs a largement chuté puisqu'elle était de 10,5% en 1989 puis 6,3% en 1991 et 1,7% en 1993 et parallèlement la prévalence en Ac anti HBs (marqueurs de l'immunisation) s'est accrue avec pour les mêmes dates respectivement 36,9%, 62% et 65,4%. Quant à l'infection par l'hépatite B : 25%, 15,9% et 4,3% respectivement (65-24).

### ***c) Exemples de pays situés en zone de forte endémie***

Le Pacifique Ouest et l'Asie du Sud Est : ils représentent plus de 75% des 350 millions de porteurs chroniques du VHB que compte notre planète. Le taux de portage est compris entre 5 et 35% (sauf Australie, Nouvelle Zélande et Japon où il est inférieur à 2%).

Le mode de transmission le plus fréquent étant la transmission verticale une politique de sérovaccination a été réalisée mais celle ci s'avère inefficace car :

- Il existe un gros pourcentage de transmission in utero
- Que la sérovaccination a lieu chez des enfants de mère très fréquemment Ag HBs+ mais aussi Ag Hbe+ donc très contagieuse. La transmission du virus reste élevé à 90% si Ag Hbe+ (70 à 80% si seulement Ag HBs+).
- Enfin le protocole de vaccination est très difficile à réaliser par l'éloignement de la population des centres de santé (115).

La politique de vaccination de ces pays penche plutôt en faveur d'une première dose de vaccin en même temps que celle du DTP ce qui est bien moins efficace mais moins coûteux (59).

En Chine : 42,6% des gens ont été en contact avec le virus et 10,3% sont des porteurs de l'Ag HBs. On estime que 35 à 50% de ces porteurs proviendraient d'une transmission périnatale.

A la fin des années 80, un programme de vaccination de tous les nouveau-nés qu'il soit de mère Ag HBs+ ou pas, a donné des résultats encourageants.

Malheureusement, la situation en Chine a changé et l'état ne paye plus les vaccins (129). On se heurte pour tous ces pays de forte endémie à des problèmes financiers.

En Afrique on estime à 77% le nombre d'habitants ayant été en contact avec le VHB et environ 10% restent porteurs chroniques occasionnant 230 000 morts par an. L'incidence de l'hépatocarcinome a son taux le plus élevé du monde.

En Afrique, c'est la transmission horizontale qui prédomine lors des premières années de vie. La transmission par piqûre d'insectes et scarification a été évoquée.

Un projet de vaccination initialisé en Gambie s'est avéré très efficace et est en train de s'étendre aux autres régions (25) ; il consiste à introduire le vaccin hépatitique B dans le programme élargi de vaccination selon le schéma suivant :

- A la naissance : BCG, Polio oral 1, Hépatite 1
- A deux mois : Dtcoq 1, Polio oral 2, Hépatite 2
- A trois mois : Dtcoq 2, Polio oral 3
- A quatre mois : Dtcoq 3, Polio oral 4, Hépatite 3



- A cinq mois : Rougeole, Polio oral 5, Hépatite 4 et Fièvre jaune (25)

Grâce à ce protocole, 96% des enfants Gambiens présentaient un taux protecteur d'anticorps adéquat.

Malheureusement, cela reste un cas unique et les difficultés pour obtenir, en zone rurale, une compliance satisfaisante au vaccin restent élevées.

Nous venons de voir les différents programmes de vaccination contre l'hépatite B qui lorsqu'ils sont possibles et bien conduits donnent de très bons résultats en matière d'immunisation et de diminution des complications du VHB.

Nous allons, maintenant, voir la tolérance des vaccins issus du génie génétique. Nous prouverons qu'elle est excellente mais que malgré tout, depuis les quinze ans que la vaccination hépatitique a été introduite, seulement quelques cas graves d'effets indésirables ont été rapportés et publiés.

Nous même nous rapportons un cas clinique de purpura thrombotique thrombocytopénique apparu après vaccination contre l'hépatite B.

## **CHAPITRE IV**

### **CAS CLINIQUE**

### 1) Un effet délétère vaccinal

Nous rapportons l'observation d'une jeune femme de trente ans, hospitalisée en urgence pour un purpura ecchymotique étendu, des céphalées et des troubles de la vue d'apparition soudaine 14 jours après une injection de rappel d'un vaccin contre l'hépatite B.

A l'admission, la patiente présente un purpura étendu aux membres inférieurs à l'abdomen et au thorax et de multiples hématomes spontanés. Elle est strictement apyrétique, les céphalées se sont amendées et les troubles de la vision (amourose transitoire de l'œil gauche) ont disparu.

L'examen cardiovasculaire retrouve une tachycardie régulière à 112/min, sinusale à l'ECG. Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier l'examen neurologique et le fond d'œil.

Les examens de laboratoire mettent en évidence une thrombopénie sévère (plaquettes :14 000/ $\mu$ l) une anémie aiguë hémolytique régénérative ( hémoglobine : 8,5 g/dl, reticulocytes > 50 000/ $\mu$ l, haptoglobine effondrée à 0,06 g/l (normale 0,55-1,50 g/l, LDH élevée à 1055 (normale 200-420 UI/l)). Les tests de coagulation in vitro sont normaux. Le test de Coombs est négatif, la moelle est riche en mégacaryocytes et le frottis sanguins met en évidence de très nombreux schyzocytes (>5%). La fonction rénale est normale et le sédiment urinaire ne montre ni hématurie ni protéinurie.

Le diagnostique de purpura thrombotique thrombocytopénique est retenu sur ces éléments et un traitement par aspirine (100 mg/j) et échanges plasmatiques (50 ml/Kg de poids) avec remplacement par du sérum frais congelé est mis en route.

L'enquête étiologique exhaustive reste négative. La patiente est la mère de deux enfants de 5 et 2 ans en bonne santé. Les grossesses ont été strictement normales, et depuis la naissance de son deuxième enfant, la patiente ne prend aucune contraception orale. L'enquête familiale ne retrouve aucun antécédents notable, les parents de la patiente et ses deux frères sont en bonne santé, sans histoire médicale particulière.

Dans les semaines qui ont précédé l'apparition du PTT, la patiente était en bonne santé, ainsi que son entourage proche. Elle n'a pris aucun médicament, et ne boit jamais de soda à base de quinine. Ni elle, ni son mari ni ses enfants n'ont présenté de manifestation clinique évocatrice d'infection virale ou bactérienne, et en particulier de signes digestifs.

L'examen clinique est complété par un examen gynécologique avec frottis cervical, une échographie abdomino-pelvienne, une mammographie et une radiographie de thorax qui ne mettent en évidence aucune anomalie. Les marqueurs tumoraux usuels sont négatifs.

La recherche d'un facteur rhumatoïde, d'une cryoglobulinémie, de complexes immuns circulants, d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires et d'anticorps antiphospholipides restera négative. Les tests sérologiques à la recherche d'une infection récente à cytomégalovirus, EBV, VIH, hépatite A et C sont négatifs.

Les taux plasmatiques d'anticorps anti-HBs sont à 4700 UI/l, témoignant de la vaccination récente par une dose de Engerix B, Smith-Kline-Beecham deux mois avant suivie d'une dose de rappel 14 jours avant la survenue du PTT. Cette patiente, mère au foyer, ne fait partie d'aucun des groupes à risque pour l'hépatite B.

La vaccination avait été recommandée par le médecin traitant compte tenu de la sérologie négative de la patiente observée trois ans plutôt à l'occasion de sa seconde grossesse.

L'évolution sous traitement sera lentement favorable avec une remontée progressive des plaquettes, et ne se compliquera pas d'infection ni de syndrome hémorragique justifiant une transfusion de plaquettes. La patiente recevra un total de 13 échanges plasmatiques et quittera l'hôpital à J26 avec un hémogramme normal. Deux semaines plus tard, elle sera réadmise en urgence pour une récurrence du purpura sans fièvre ni atteinte neurologique. Une nouvelle série d'échanges plasmatiques avec réinjections de plasma frais congelé permettra l'obtention d'une nouvelle rémission, et un traitement d'entretien par un échange plasmatique par semaine sera poursuivi pendant 7 semaines. La patiente sera revue en consultation 3 mois et 7 mois après l'arrêt du traitement avec un examen clinique et un hémogramme normal et est considérée comme guérie.

#### ***a) Le purpura thrombotique thrombocytopénique (105)***

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et une maladie proche le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont caractérisés cliniquement par une anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytose, une thrombocytopénie souvent avec purpura, une insuffisance rénale aiguë, de la fièvre et des anomalies neurologiques centrales.

Ces maladies, considérées comme non immunes, sont associées à une augmentation de la consommation des plaquettes.

Dans ces syndromes la coagulation est activée de façon pathologique aboutissant à la formation de thrombine et à la consommation des plaquettes circulantes. Dans les organes atteints les artérioles et les capillaires sont occlus par du matériel hyalin composé de thrombi plaquettaires et de dépôts de fibrine au sein de la paroi vasculaire.

La frontière nosologique entre PTT et SHU est imprécise ; le PTT est plus volontiers une maladie de l'adulte, et le tableau clinique est dominé par une atteinte neurologique plutôt que rénale. La symptomatologie neurologique y est souvent fluctuante (probablement du fait de l'agrégation et de la désagrégation spontanée des plaquettes) Les patients peuvent avoir des céphalées intermittentes une aphasie ou une stupeur à un moment donné et être vigilant à un autre.

Le SHU est essentiellement une maladie du nourrisson et de l'enfant et survient rarement chez l'adulte. Il s'accompagne d'une anémie hémolytique par microangiopathie mais la thrombocytopénie est souvent moins prononcée, et les anomalies neurologiques sont moins fréquentes. A l'inverse l'atteinte rénale est prédominante, au premier plan du tableau clinique accompagnée d'une hypertension souvent sévère. L'atteinte rénale comporte une insuffisance rénale aiguë souvent avec anurie qui peut nécessiter le recours à la dialyse. Le sédiment urinaire est souvent pauvre avec peu ou pas de cylindre et la protéinurie est de faible abondance (1 à 2 g par jour), l'hématurie parfois macroscopique peut manquer. Le SHU peut survenir chez la femme dans le post-partum ou avec la prise de contraceptif oraux (32).

### ❖ *Diagnostic différentiel*

La combinaison d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une insuffisance rénale est observée également au cours des vascularites systémiques, en particulier le LED en poussée, de l'hypertension maligne et de la coagulation intra-vasculaire disséminée. La distinction entre SHU et PTT, et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut être parfois difficile. La CIVD se rencontre essentiellement au cours de circonstances telles que le sepsis, le choc ou des complications obstétricales, comme une prééclampsie sévère.

Les CIVD sont caractérisées par une activation de la cascade de la coagulation aboutissant à la formation de thrombi de fibrine, la consommation de tous les composants de cette cascade. Les patients ont donc une thrombocytopénie, un fibrinogène abaissé ainsi qu'une diminution du facteur V et VIII et une augmentation du temps de coagulation et du taux de prothrombine. Inversement, les patients atteints de PTT ou de SHU ont une consommation isolée de plaquettes avec un taux normal des facteurs de la coagulation et pas ou peu d'allongement du TCA ou du temps de prothrombine (une seule exception est celle des SHU associés à un anticoagulant lupique qui peut augmenter le TCA in vitro).

Le syndrome d'Evans qui associe une anémie hémolytique auto-immune et une thrombocytopénie est caractérisé par une microsphérocytose au frottis sanguin plutôt que par des schyzocytes et par un test de Coombs positif.

### ❖ *Diagnostic étiologique*

Le plasma des patients chroniques en rémission contient des multimères de facteur von Willebrand de poids moléculaire élevé.

Certains de ces patients semblent avoir un déficit sévère (moins de 5 % de l'activité normale) en protéase de clivage du facteur von Willebrand (PCFW) qui expliquerait la présence dans la circulation de formes multimériques anormalement volumineuses de facteur vW capables d'agglutiner les plaquettes sous l'effet des forces de cisaillement. Ces déficits acquis sont liés à l'inhibition de l'activité PCFW médiée par des IgG dirigées contre le PCFW ou des cofacteurs du PCFW. Leur rôle causal dans la physiopathologie n'est cependant pas établi et ils ne sont peut-être que le témoin de la maladie dans ses formes chroniques. Ces anomalies ne sont pas retrouvées aussi fréquemment dans les SHU. Par contre dans un nombre croissant de SHU, une cause précise peut être mise en évidence.

#### *- Infections à Shigatoxine*

La cause la plus fréquente reconnue est le SHU associé à une shigatoxine survenant de façon sporadique ou épidémique le plus souvent chez l'enfant. Le SHU survient quelques jours après un épisode de diarrhée, habituellement bactérienne et souvent hémorragique. Une shigatoxine (verocytotoxine) libérée par un *Escherichia Coli*, notamment du sérotype O157:H7 est le plus souvent en cause (au cours des épidémies par ce sérotype d'*Escherichia Coli*, le SHU survient dans 10 % des cas environ). La contamination par ce *Coli* se fait par l'eau ou les aliments contaminés mais aussi de personne à personne. La durée d'incubation jusqu'à la diarrhée est de 1 à 8 jours et l'excrétion de la bactérie peut durer jusqu'à plus de 3 semaines après l'épisode d'infection. La shigatoxine est une exotoxine capable de se lier sur le récepteur Gb3 des cellules endothéliales. La densité de ce récepteur glycolipidique est particulièrement importante à la surface des cellules du cortex rénal humain, ce qui explique la localisation préférentielle de la maladie.



La cytotoxine est internalisée et induit une lésion cellulaire directe, l'exposition de la membrane basale thrombogénique sous-jacente et donc l'activation plaquettaire et la thrombose locale intravasculaire.

Les localisations extra rénales sont fréquentes chez l'enfant avec SHU post-shigatoxine. L'atteinte neurologique avec convulsions et déficits focaux est observée dans 1/3 des cas. Les troubles neurologiques peuvent être également être liés aux médicaments anti-diarrhéiques. Ces médicaments doivent être évités car ils pourraient exacerber le SHU en diminuant l'excrétion fécale des E. Coli pathogènes et d'autre part il favorisent la colite toxique avec colectasie. Une pancréatite peut être observée dans 20 % des cas.

*- Cancer et chimiothérapie (62)*

Bien que le SHU puisse être secondaire à des adénocarcinomes muqueux des voies digestives, du pancréas ou de la prostate, le SHU survient plus fréquemment encore comme complication des chimiothérapies, notamment mitomycine C, une combinaison bléomycine et cisplatine ou l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie à hautes doses avant une transplantation de moelle. Le début clinique est souvent décalé de plusieurs mois par rapport à la chimiothérapie ou la transplantation de moelle. La présentation clinique est plus souvent celle d'une insuffisance rénale lentement progressive avec hypertension et un sédiment urinaire pauvre (en l'absence de récurrence évidente de la tumeur initiale), mais des formes bruyantes avec insuffisance rénale aiguë, HTA sévère et thrombocytopénie marquée peuvent se voir. Le problème diagnostique posé est alors de faire la part des choses entre une toxicité de la chimiothérapie et la récurrence tumorale.

### - *Anticorps antiphospholipides*

Les manifestations cliniques associées aux anticorps antiphospholipides comportent chez la plupart des patients des thromboses veineuses ou artérielles récidivantes. Une microangiopathie similaire au PTT peut cependant survenir mais plus rarement.

### - *Grossesse et contraception orale*

Le SHU peut compliquer une grossesse surtout en post-partum immédiat et celui-ci est parfois favorisé par la présence d'un anticorps antiphospholipide. Le PTT survient plus généralement plus tôt dans la grossesse avant la 4ème semaine. Des syndromes de type SHU sont observés également avec l'utilisation de contraceptifs oraux contenant des estrogènes.

### - *Médicaments*

En dehors des anticancéreux déjà évoqués, plusieurs médicaments utilisés en transplantation rénale peuvent induire des SHU comme la cyclosporine, le tacrolimus mais aussi les OKT3 à fortes doses. Ces situations ne sont pas toujours faciles à différencier d'un rejet vasculaire aigu.

- *Le SIDA et l'infection HIV* symptomatique peuvent être responsables de SHU. Le *valacyclovir* à haute dose en prophylaxie contre l'infection à CMV chez des patients HIV a également été incriminé.

- *La quinine* ou ses dérivés peuvent induire des SHU. Ce produit induit aussi des anticorps anti-plaquettes qui pourraient jouer un rôle déclenchant dans les manifestations du SHU. Un interrogatoire soigneux est souvent nécessaire pour établir la prise de quinine ou ses dérivés. Dans certains cas, les épisodes sont déclenchés par des boissons à base de quinine (Schweppes tonic).

Le pronostic est généralement bon à l'arrêt de la quinine et les échanges plasmatiques permettent la récupération dans pratiquement tous les cas.

- *La ticlopidine*, un agent antiagrégant, a été associée avec la survenue de PTT. 80 % des cas surviennent au cours du premier mois après le début du traitement.

- *Une infection à Pneumocoque* peut être responsable de SHU. Dans ce cas particulier, la perfusion de plasma frais ou les échanges plasmatiques doivent être évités car le plasma injecté peut contenir des anticorps dirigés contre l'antigène de Tomsen-Friedenreich, ce qui peut accélérer l'agglutination et l'hémolyse.

- *Formes génétiques*

Des formes génétiques de SHU représentent environ 5 % des cas. Des formes avec transmission autosomique récessive touchent plutôt l'enfant alors que les formes à transmission autosomique dominante sont plus fréquentes chez l'adulte. Une proportion importante de ces formes familiales pourraient être liées à un déficit constitutionnel en protéase de clivage du facteur von Willebrand. Le pronostic est globalement sombre dans ces deux formes. Le traitement par plasma frais et échanges plasmatiques est recommandé mais il n'y a pas de preuve réelle de sa valeur.

***b) Traitement (105)***

L'évolution spontanée du PTT et de certaines formes de SHU se fait vers l'insuffisance rénale irréversible et la mortalité était de 60 à 75 % avant l'utilisation des échanges plasmatiques.

### ❖ *Traitement du PTT (105)*

La plasmaphérèse avec échanges de plasma frais congelé constitue un traitement plus efficace que la perfusion de plasmas frais seuls. Le taux de rémission et de survie avec ces deux formes de traitement est 78 vs 31 % (rémission) et 78 vs 50 % (survie). Dans la mesure où les patients traités par échanges reçoivent environ 3 fois plus de plasma que ceux traités par perfusions seules, il est difficile de savoir si l'effet bénéfique est lié à une quantité plus importante de plasma réinjecté ou inversement à la soustraction d'un facteur toxique. Le PTT reste actuellement la seule indication d'échanges plasmatiques avec réinjections de plasma frais congelé ou de cryosurnageants. Avec ce traitement les signes neurologiques puis la thrombopénie s'améliorent rapidement. La fonction rénale récupère après environ une semaine y compris chez les patients initialement dépendants de la dialyse. Les rechutes sont fréquentes survenant le plus souvent dans les deux premiers mois, parfois beaucoup plus tardivement. Le taux de récurrence à 10 ans est estimé à 36 %. Ces rechutes sont habituellement accessibles à une nouvelle série d'échanges plasmatiques. Environ 10 à 20 % des patients ont une réponse incomplète ou transitoire. Dans ce cas, la réinjection de cryosurnageants peut s'avérer très efficace. Le recours à la vincristine ou à des veinoglobulines peut s'avérer également efficace selon certains, mais ces traitements n'ont pas été évalués par des études contrôlées. Le bénéfice de la splénectomie reste controversé.

L'aspirine et l'héparine n'ont pas d'effet formellement démontré. Les antiagrégants peuvent même induire des saignements très importants chez certains patients. Les transfusions de plaquettes doivent être évitées car elles peuvent aggraver les syndromes ou entraîner des syndromes neurologiques et l'insuffisance rénale.

Les transfusions de plaquettes doivent être réservées aux seules situations de thrombopénie très sévères avec hémorragies incontrôlables.

Les SHU et PTT de la grossesse comportent un risque maternel et fœtal important (environ 90 % de mortalité avant les échanges plasmatiques). Le pronostic est considérablement et clairement amélioré par les échanges plasmatiques qui restent indiqués dans cette situation.

#### ❖ *Traitement du SHU (32-49)*

Le traitement symptomatique est essentiel en particulier le maintien de l'euvolémie (correction de la déshydratation en cas de diarrhées profuses, dialyse en cas d'hyperhydratation). Dans le SHU post-shigatoxine, les antibiotiques sont inutiles et peuvent être dangereux de même que les antidiarrhéiques. Les veinoglobulines sont inefficaces, de même que l'héparine. Dans cette forme étiologique, le recours au plasma frais congelé ou aux échanges plasmatiques n'a pas de bénéfice prouvé. Le pronostic immédiat est moins bon chez l'adulte que chez l'enfant. Il dépend de données cliniques (anurie et sa durée, complications intestinales -gangrène-, présence d'un coma et sa durée). Les signes biologiques péjoratifs sont l'hyperleucocytose initiale et la concentration plasmatique de PAI-1. Le pronostic à long terme a été considérablement amélioré par le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë (dialyse péritonéale chez l'enfant). La mortalité est passée de 60 % à moins de 5 % actuellement.

Une insuffisance rénale résiduelle est fréquente et déterminée par les lésions histologiques rénales initiales : l'insuffisance rénale survient chez 90 % des patients avec une nécrose corticale et chez 60 % de ceux qui ont des thrombi dans + de 50 % des glomérules.

Le rôle du traitement spécifique dans les autres formes de SHU de l'adulte n'est pas clarifié en raison de la nature hétérogène des maladies causales. L'arrêt des médicaments déclenchant est impératif (cyclosporine, mitomycine C, quinidine, contraception orale). Sur la base des données du PTT des injections de plasma frais congelé ou des échanges plasmatiques sont volontiers préconisés mais il n'y a pas de preuve formelle de leur efficacité. Ces perfusions de plasma et échanges plasmatiques doivent être évités dans les SHU associés aux infections pneumococciques.

### ***c) Discussion***

Cette observation pose le problème de la responsabilité possible de la vaccination contre l'hépatite B dans le déclenchement d'un PTT. Une telle association n'a à ce jour jamais été rapportée dans la littérature, mais deux cas de purpura thrombocytopénique auto-immun (101) et un cas de syndrome d'Evans (78) survenant dans les suites immédiates d'une vaccination contre l'hépatite B ont été décrits. D'autres cas de purpura thrombopénique autoimmun ont par la suite été décrit après vaccination hépatitique A et B (86), ainsi que deux cas de Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) après vaccination contre la grippe (104).

Il n'est certainement pas possible d'admettre que cette observation permet de conclure de façon directe et définitive à la responsabilité du vaccin dans la survenue de cet accident grave. Toutefois, l'enquête étiologique exhaustive négative d'une part et la coïncidence chronologique doivent faire considérer cette éventualité comme possible. La gravité de cette affection, qui reste parfois mortelle malgré les progrès apportés au cours des dernières années dans sa prise en charge place le médecin devant deux responsabilités : la première est de ne pas négliger son devoir de pharmacovigilance, et de rendre publique et accessible aux confrères les faits objectifs qui soulèvent la question du lien possible entre ce vaccin et un accident sévère.

La seconde est de scrupuleusement évaluer les preuves de l'imputabilité et de faire la part des choses entre la responsabilité certaine, probable ou possible, d'un médicament dans le déclenchement d'une manifestation pathologique. Cette réserve a probablement manqué dans certaines publications rapportant les interrogations légitimes soulevées par la coïncidence temporelle de l'apparition d'une sclérose en plaque et de la vaccination contre l'hépatite B, offrant ainsi le flanc au déchaînement médiatique d'une presse plus soucieuse de sensationnel que de vérité scientifique. Cette complaisance médiatique qui relaye des groupes de pression antivaccination, et le contexte récent du coût politique de ce qui restera « l'affaire du sang contaminé », a amené les autorités françaises à renoncer à un programme ambitieux de vaccination contre l'hépatite B de la population scolaire, contre l'avis conjoint de l'Organisation Mondiale de la Santé et du comité d'experts indépendants chargés d'évaluer le risque réel de cette vaccination.

Nous nous proposons dans un premier temps d'analyser l'ensemble des effets secondaires imputés à la vaccination contre l'hépatite B dans la littérature médicale, puis de discuter des éléments scientifiques actuellement disponibles relatifs à la responsabilité de ce vaccin dans le déclenchement de la sclérose en plaques. Cette analyse nous amènera à réfléchir sur la réponse que peut apporter le médecin généraliste, sur qui repose le succès d'une campagne de vaccination de masse, mais qui est en première ligne confronté aux interrogations d'un public légitimement inquiet par des médias et peu sensible aux analyses de coût-bénéfice à l'échelon des populations qui prévalent dans les décisions de l'OMS.



## **2) Effets secondaires rapportés dans la littérature**

Le vaccin hépatitique B comme tout autre vaccin peut être responsable de réactions locales et de rares cas de réactions générales bénignes, parfois plus graves dont l'imputabilité n'est pas toujours clairement établie. Nous rapportons ces effets secondaires dans un tableau récapitulatif (tableau 3) et en précisant s'il existe un lien de cause à effet (possible, probable ou certain).

### ***a) Les réactions locales***

Elles sont présentes dans 20 à 30% des cas (30) et surtout représentées par une douleur au point d'injection accompagnée parfois de signes d'irritations locales (érythème, tuméfaction, induration).

Une observation dans le GASTROENTEROL. CLIN. BIOL (94) rapporte le deuxième cas d'une femme ayant présenté des granulomes aux points d'injection par un vaccin hépatitique B (ENGERIX B\*) survenus 8 et 9 mois après les deuxième et troisième dose de vaccin. Une sensibilité aux sels d'aluminium contenus dans le vaccin serait incriminée.

### ***b) Les réactions générales bénignes***

Le plus souvent subjectives, elles se traduisent par une fatigue, des maux de tête, des troubles gastrointestinaux, d'étourdissements, et de fébricule.

Les rapports de pharmacovigilance enregistrés par les laboratoires SKB confirment la très faible incidence des effets secondaires allant de 1/58 000 pour le plus fréquent, les nausées à 1/157 500 pour le plus rare, les diarrhées (42).

### **c) Les effets indésirables graves publiés**

On peut les répartir en :

#### ❖ Complications dermatologiques (5)

Mac Mahon rapporte plusieurs cas d'urticaire, de rash, d'angiooedème ainsi que la survenue d'érythème polymorphe après vaccination hépatitique B avec reproductibilité lors d'un rappel (74). Ces réactions sont probablement davantage liées au conservateur mercuriel qu'à la protéine du vaccin ou à l'hydroxyde d'aluminium (8-94).

Plusieurs cas d'érythème noueux ont été signalés, dont un récidivant après injection vaccinale (108).

Diverses observations de lichen plan survenant après vaccination ont été décrites (6-83) : depuis 1990, 8 cas de lichen plan rapportés chez l'adulte et chez l'enfant, dont la moitié chez l'enfant de moyen âge de 11 ans. Le délai moyen d'apparition est de 40 jours après la deuxième injection.

Chez l'enfant le lichen plan est une affection rare et les études réalisées confirment également la prédominance du lichen plan chez l'enfant à peau pigmentée, évoquant une prédisposition génétique.

La vaccination antihépatite B pourrait être un stimulus déclenchant une réaction lymphocytaire cytotoxique. Cette réaction se ferait grâce à une protéine sensibilisatrice, la protéine S présente dans les vaccins hépatitiques B.

Ces cas même s'ils apparaissent peu nombreux par rapport au nombre des enfants vaccinés sont probables et justifient une surveillance épidémiologique.

On rapporte par ailleurs, le premier cas d'une granulomatose annulaire généralisée après le rappel à un an du vaccin récidivant lors du rappel à cinq ans traduisant une imputabilité certaine (127).

Un cas de dermatomyosite juvénile a été décrit sans qu'on puisse prouver une imputabilité certaine au vaccin (45).

Enfin le risque de réaction anaphylactique existe et selon un rapport de Vaccine Adverse Events Reporting System, l'incidence serait de un accident sur 600 000 injections (121).

En ce qui concerne le bilan allergologique certains tests cutanés peuvent être positifs au conservateur du vaccin (comme le thiomersal), à l'adjuvant (l'aluminium) ou à la levure, le *Saccharomyces cerevisiae* (lorsqu'il s'agit de la cellule hôte (71). Le prick test avec le vaccin pur peut aussi être positif (5).

#### ❖ Complications rhumatologiques

Quelques cas d'arthrite ont été décrits après vaccination (13-22). La relation est probable et serait liée aux adjuvants, conservateurs ou levure (71).

Dans une observation, le vaccin hépatitique serait un facteur déclenchant d'un processus immunologique responsable d'une lyse osseuse avec hypercalcémie et arthrite (22).

#### ❖ Complications autoimmunes : 160 cas en cours d'expertise au 01/05/98 (30)

11 cas de Polyarthrite Rhumatoïde survenue très peu de temps après un vaccin hépatitique B ont été rapportés (99).

Une étude sur leur groupage HLA a été réalisée et a conclu au fait que le vaccin antihépatite B pourrait être responsable du développement d'une polyarthrite rhumatoïde par stimulation du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II chez des sujets génétiquement prédisposés.

Des vascularites ont été reconnues comme des effets adverses possibles après vaccination (73) dont un cas de Purpura rhumatoïde apparut 72 h après la troisième injection de vaccin hépatitique B (79). La chronologie du purpura et la négativité du bilan étiologique sont en faveur d'un lien de causalité avec la vaccination. D'autres cas de purpura post-vaccinal ont été décrits, mais associés à une cryoglobuline (82). Un des mécanismes physiopathologiques supposé est celui de dépôts d'immuns complexes formés et excès d'antigènes (79).

On retrouve par ailleurs dans la littérature un cas de vascularite de CHURG-STRAUSS survenue après vaccination dont l'imputabilité est possible mais non prouvée (123).

Un cas de maladie de Still a été décrite après vaccination antihépatite A et B (60). Les auteurs discutent de la possibilité d'une telle relation de causalité et envisagent la possibilité que ce soit plutôt les infections virales ou bactériennes qui soient responsables d'une maladie de Still.

Seuls trois cas de Lupus érythémateux disséminé ont été décrit après vaccin,(76) dont un associé à un cas de purpura thrombopénique autoimmun chez deux membres d'une même famille (47). On peut donc se poser la question d'une relation possible ou coïncidence, bien que le lien chronologique soit troublant.

Comme nous l'avons vu des cas de purpura thrombopénique idiopathique et de syndrome d'Evans secondaires au vaccin ont été décrits.

❖ Complications ophtalmologiques

Elles sont très rares. On retrouve :

- Quelques cas d'épithéliopathies en plaque multifocales aiguës apparut après vaccination (15-16). Il s'agit d'une atteinte rétinienne d'origine immunologique. Une possible relation entre cette maladie et le vaccin hépatitique B n'est pas prouvée.
- Un cas d'uveite après injection d'un vaccin contre l'hépatite B (50).
- Et un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine qui par contre est directement imputable à l'injection de vaccin (33). Effectivement l'occlusion est apparue environ huit jours après la deuxième injection, la première ayant entraîné une pré thrombose de la veine régressive sous antiagrégant plaquettaire. Le bilan étiologique étant par ailleurs négatif.

❖ On a décrit un cas de péricardite aiguë survenue après vaccination. Le lien entre les deux n'étant pas totalement prouvé (12).

❖ Il faut aussi souligner que l'on peut observer une hépatite B aiguë après vaccination. Le cas a été décrit dans le Lancet à propos d'un jeune homme de 26 ans homosexuel vacciné il y a deux ans ayant présenté une hépatite B aiguë (7).

En fait le dosage des Ac anti HBs n'avait pas été fait et devant ce comportement à risque il aurait peut être été judicieux de surveiller le titrage des anticorps afin de s'assurer d'une immunisation efficace.

❖ Nous allons parler maintenant des complications les plus fréquemment rencontrées dans la littérature et qui surtout ont soulevé la polémique actuelle : ce sont les complications neurologiques. Recensées en juin 1999 elles sont au nombre de 526 (30) et elles se répartissent en :

- Myelites transverses : une dizaine de cas dont une récente chez une jeune femme sans antécédent ayant présenté après un rappel vaccinal, une myelite transverse (106).
- Quelques cas de paralysie faciale périphérique (71-52).
- Polyneuropathies périphériques ou syndrome de Guillain-Baué dénombrés au nombre de 76 cas (30). Ces neuropathies périphériques ont d'ailleurs été décrites après différentes vaccinations, le mécanisme serait une interaction immunologique. Même si elles ne surviennent que dans 5 cas pour un million une relation n'est pas à exclure (107).
- Et bien sur les maladies démyelinisantes dont la sclérose en plaque (SEP). Jusqu'à cette année, on a dénombré 306 cas de SEP dans la littérature dans les suites d'une vaccination hépatitique B (43-117).

La responsabilité du vaccin dans l'apparition ou la recrudescence d'une SEP a été soulevée dès 1996 par la France en particulier.

Nous nous proposons d'exposer les différents points de vue sur l'imputabilité du vaccin, l'importance de la presse sur la politique de santé publique et surtout d'exposer les conclusions auxquelles sont parvenus les experts après la conférence de Genève des 28 au 30 septembre 1998. Ce qui nous amènera à conclure sur l'intérêt de poursuivre un programme de vaccination universelle et le rôle du médecin généraliste dans ce sens.

EFFETS SECONDAIRES	NOMBRE DE CAS	IMPUTABILITE
<b>1) Réactions locales</b> - douleur surtout - érythème, granulome	20 à 30 % des cas	certaine
<b>2) Réactions générales bénignes</b> Fatigue – maux de tête – troubles gastrointestinaux – étourdissements – fébricule	de 1/58 000 cas à 1/157 500 cas	certaine
<b>3) Réactions graves publiées</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatologiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- urticaire, rash, angioedème, érythème polymorphe</li> <li>- érythème noueux</li> <li>- lichen plan</li> <li>- granulomatose annulaire généralisée</li> <li>- dermatomyosite juvénile</li> <li>- réaction anaphylactique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>plusieurs cas</li> <li>plusieurs cas</li> <li>8 cas</li> <li>1 cas</li> <li>1 cas</li> <li>1 accident / 600 000 doses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>certaine</li> <li>certaine</li> <li>probable</li> <li>certaine</li> <li>possible</li> <li>certaine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhumatologiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- arthrites</li> </ul> </li> </ul>	plusieurs cas	probable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyarthrites rhumatoïdes</li> <li>- Vascularites <ul style="list-style-type: none"> <li>- Purpura rhumatoïde</li> <li>- Cryoglobulinémie</li> <li>- Chrug et Strauss</li> </ul> </li> <li>- Maladie de Still</li> <li>- Lupus érythémateux disséminé</li> <li>- PTI</li> <li>- Syndrome d'Evans</li> </ul> </li> </ul>	(160 cas au 01/05/98) 11 cas quelques cas 1 cas 1 cas 1 cas 1 cas 3 cas quelques cas 1 cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>probable</li> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>probable</li> <li>probable</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ophtalmologiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- épithéliopathies en plaque multifocales aiguës</li> <li>- uveïtes</li> <li>- occlusion de la veine centrale de la rétine</li> </ul> </li> </ul>	quelques cas 1 cas 1 cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>certaine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres <ul style="list-style-type: none"> <li>- Péricardite</li> <li>- Hépatite B aiguë</li> </ul> </li> </ul>	1 cas 1 cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>possible</li> <li>certaine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologiques <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myelites transverses</li> <li>- Paralysie faciale périphérique</li> <li>- Polyneuropathie périphérique (Guillain-Barré)</li> <li>- Maladies démyélinisantes dont la SEP</li> </ul> </li> </ul>	526 cas recensés quelques cas quelques cas 76 cas 306 cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>possible</li> <li>possible</li> </ul>

Tableau 3 : Les différents effets adverses rapportés dans la littérature

### 3) Sclérose en plaque (SEP) et vaccin hépatitique B

La SEP est une maladie du système nerveux central qui se traduit par une destruction de la myéline entourant les neurones. Il s'agit d'une maladie progressive et fluctuante avec des phases de rémission et d'aggravation pouvant aboutir au décès du patient (63).

Sa pathogénie n'est pas bien connue, il existe on le sait des facteurs intervenant dans le genèse des SEP : ce sont des facteurs géographiques (latitude), environnementaux, ethniques et génétiques (HLA DR<sub>2</sub>...). Des facteurs viraux ont été suspectés, ainsi a-t-on incriminé les infections dues à différents virus (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) mais aussi des vaccins antivarioliques, antigrippe. Dans ce dernier cas, les études se sont avérées négatives (36).

Elle touche surtout les sujets jeunes entre 20 et 45 ans avec un pic d'incidence vers 30 ans. Elle est plus fréquente chez la femme avec un sexe ratio de 3/1 (36).

Depuis quelques années, des publications rapportant des cas isolés de poussée de SEP après vaccination antihépatite B ont attiré l'attention sur un lien possible entre les deux éléments. Sans qu'aucune étude n'ait à l'époque étayé cette hypothèse, les antécédents de SEP ont été inscrits dans le VIDAL au nombre des précautions d'emploi (la SEP ne représente pas une contre indication formelle).

Qu'en est-il réellement ?



En France, l'Agence du médicament a déclaré 390 cas d'atteintes démyélinisantes dont 249 cas avant le 01/05/1998 incluant 131 SEP, et 141 autres cas non encore validés depuis mai 98 dont 27 SEP (déclarations rétrospectives)(36). Ceci sur environ 69 millions de doses vaccinales délivrées avec un délai d'apparition des symptômes après vaccination de deux à trois mois. L'incidence est donc faible comparée avec la prévalence de la SEP en France qui est de 50 à 60 cas pour 100000 (30).

Aux USA, de 1991 à 1997, 68 cas de SEP ont été décrits avec une moyenne d'âge de vaccination de 35 ans (dont 77% de femmes). Le délai moyen entre la vaccination et la SEP était de 13 jours (63).

Au Canada, cinq millions de doses ont été délivrées. Et entre 1990 et 1998, on a recensé 2735 effets adverses dont 65% chez la femme sans distinction d'âge. Par contre aucune étude n'avait démontré de relation entre vaccin hépatitique B et SEP (63).

En Italie la vaccination est obligatoire et concerne 90% des enfants ce qui représente 15 millions de doses vaccinales réalisées. Avec 304 effets adverses notés soit 3 / 100 000 dont 19 ont touché le système nerveux central avec zéro SEP. Une autre étude réalisée par les laboratoires SKF retenait cinq atteintes du système nerveux central dont une SEP (63).

Un article récent paru dans le Ital. J. Gastroenterol. Hepatol de juin 1999 note une prévalence de 0,3% de SEP chez l'enfant de 12 ans d'âge moyen et de 2,9% chez l'adulte ce qui conduit le gouvernement italien à poursuivre sa politique vaccinale comme elle est actuellement (116).

Devant ces chiffres et sur le doute d'une imputabilité du vaccin sur le développement d'une SEP, une conférence a été organisée du 28 au 30 septembre 1998 à Genève pour statuer sur la sécurité du vaccin hépatitique B et en particulier pour préciser s'il existait un lien de causalité ou pas (63).

Elle a réuni toutes les hautes instances mondiales de la santé, les laboratoires, des experts en immunologie, épidémiologie, neurologie et biologie.

Et après avoir étudié toutes les données qui existaient sur le VHB, la SEP, les différents résultats apportés par la France, les USA, l'Italie, le Canada, les résultats de pharmacovigilance et les résultats des récentes études, les représentants de la conférence ont confirmé qu'il existait des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux (dont infectieux) dans la genèse de la SEP. Que l'exposition à un facteur environnemental en particulier infectieux avait probablement lieu 10 à 15 jours avant le début des symptômes. Le facteur géographique par la latitude existe bien.

Trois hypothèses sont soulevées sur une relation entre vaccin hépatitique B et SEP (61-63).

1. Il s'agit d'une coïncidence car au vu du nombre élevé de doses vaccinales effectuées, il n'y a pas eu de modification de la distribution en âge et en sexe de la SEP.
2. Le vaccin serait un facteur déclenchant de la SEP lorsqu'il existe une prédisposition individuelle à développer une SEP ou une autre atteinte démyélinisante du système nerveux central.
3. Il existe une réelle relation de cause à effet entre vaccin anti HBV et SEP.

Pour la première hypothèse comme nous l'avons vu, il n'y a pas eu de modification de la pyramide des âges et / ou du sexe dans la SEP : douze cas de SEP avant 15 ans, neuf entre 11 et 15 ans et zéro avant 2 ans (30).

A l'encontre de la seconde hypothèse ce risque n'est pas plus élevé dans les études réalisées dans d'autres pays que la France (63).

Pour affirmer une relation, il aurait fallu démontrer une preuve biologique ce qui n'est pas le cas. La carte mondiale des deux infections montre une image en miroir, les zones de prévalence VHB sont à faible prévalence de SEP et vice versa.

Il n'existe pas non plus de mimétisme antigénique entre l'antigène vaccinal (Ag HBs) et la myéline (36).

En conclusion, la conférence s'est achevée sur quelques consensus (61-63) :

- Qu'il n'avait pas été démontré de lien de causalité entre vaccin anti HBV et atteintes démyélinisantes dont les SEP.
- Qu'il n'est donc pas nécessaire de changer de politique vaccinale afin d'éradiquer le VHB, responsable de complications très graves, le vaccin ayant bien démontré son efficacité en terme de prévention selon les recommandations de l'OMS.
- Qu'il faut bien entendu poursuivre la surveillance des effets secondaires mais en réalisant des études plus fiables et sûres avant de les publier.

## **CONCLUSION**

Comme nous venons de le voir, il n'existe pas d'argument statistique en faveur d'un lien entre affection démyélinisante et vaccination contre l'hépatite B.

Bien sur le vaccin est responsable d'effets secondaires, certains dont l'imputabilité est prouvée, d'autres (dans la majorité des cas) où l'imputabilité est possible sans qu'il y ait de preuve biologique ou de réapparition à la réintroduction du vaccin. C'est le cas de notre observation clinique.

De toutes les manières, ces effets indésirables sont rares par rapport au nombre de doses vaccinales administrées depuis 15 ans de vaccination par le VHB.

Et si l'on regarde en terme d'efficacité, les effets de la vaccination sont très importants.

Par exemple en France, si on prend 800 000 enfants, on estime que le vaccin hépatitique B a évité 48 hépatites B aiguës par an soit une incidence cumulée d'environ 1000 cas pour 20 ans.

Par contre si on ne vaccine pas cette classe d'âge, on peut s'attendre dans les 20 ans à observer au sein de celle-ci 3 hépatites fulminantes, 60 à 150 hépatites chroniques cirrhogènes et 12 à 30 cancers du foie dus au virus de l'hépatite B.

Et si dans la pire des hypothèses, il y avait un risque de SEP avec un risque maximal de 1,4-1,8 et une sous notification de 50%, on pourrait s'attendre pour cette même classe d'enfants à une ou deux affections démyélinisantes par an (30-36).

Par conséquent, en terme de santé publique la balance penche clairement en faveur de la vaccination, mais avec les procès du sang contaminé, les pressions exercées par les associations et les médias (14-125) en mal de sensationnel, le principe de précaution a prévalu et le Secrétaire d'Etat à la Santé a le 1 octobre 1998 (68) « suspendu provisoirement la campagne de vaccination dans les collèges estimant que ses modalités actuelles ne permettent pas toujours un dialogue approfondi avec le jeune et sa famille », sans remettre en question l'intérêt de la vaccination contre l'hépatite B. Préconiser seulement la vaccination des nourrissons (et des groupes à risques) ne suffit pas ; le taux de couverture n'est en France pour cette classe d'âge que de 30% contre plus de 80% aux USA et en Italie (37).

La France a pris 10 ans de retard, en terme stratégique, dans l'éradication de l'hépatite B.

La décision de suspendre provisoirement la vaccination en milieu scolaire, qualifiée injustement de « vaccination de masse » a été difficile à expliquer aux médias et a été perçue comme une suspicion légitime vis à vis du vaccin. Elle a eu pour effet de casser la dynamique vaccinale contre l'hépatite B et risque de pénaliser l'ensemble de la politique vaccinale en France tous vaccins confondus (112).

C'est peut être sur ce point que le médecin généraliste peut jouer un rôle majeur. Effectivement c'est lui qui pourra véhiculer le mieux une nouvelle information en expliquant :

1. Les méfaits de l'hépatite B qui est une maladie qui tue plus de personnes en une journée que le SIDA en un an ! (2)
2. Qu'il n'existe pas de traitement curatif efficace

3. Que par contre il existe un vaccin qui a prouvé son efficacité dans 55% des cas en terme d'immunisation.

Qu'il s'agit du premier « vaccin anticancéreux » (diminution de la prévalence du cancer du foie notamment à Taiwan où elle est passée de 15 à 30% à moins de 1%) (24).

4. Qu'il existe effectivement des effets secondaires mais qu'ils sont extrêmement rares et que la presse a détourné la vérité au profit d'une « nouvelle affaire du sang contaminé » (56) à propos d'une éventuelle relation entre SEP et vaccin qui a d'ailleurs été récusée par des spécialistes du monde entier.

Une fois l'information véhiculée, son rôle sera :

- D'intégrer la vaccination hépatitique B dans le programme de vaccination du nourrisson selon le protocole à trois doses. Ceci permet de réaliser la vaccination parallèlement au suivi du développement du nourrisson, donc des dépenses de santé réduites ( une seule consultation).
- De réaliser le dépistage systématique de l'Ag HBs chez toute femme enceinte au cours du sixième mois de grossesse.
- De proposer un test de dépistage de l'infection par le VHB aux sujets à haut risque de contagion (personnels de santé non vacciné – toxicomane IV – homosexuels – hétérosexuels à partenaires multiples) ainsi que devant une maladie sexuellement transmissible. En cas de négativité du test, leur proposer la vaccination selon l'un des deux schémas. Le schéma vaccinal à quatre doses, comme nous l'avons vu, est recommandé chez les personnes



exposées à un risque de contagion immédiat car l'immunisation est plus précoce.

- Le médecin devra proposer la vaccination des préadolescents en expliquant aux parents qu'il existe un risque d'infection par le VHB par leurs comportements futurs éventuels (toxicomanie – homosexualité – partenaires multiples).
- Pour les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladie immunitaire, la décision de vacciner, quelque soit le vaccin d'ailleurs, doit être prise au cas par cas en fonction du risque / bénéfice individuel.

Enfin le médecin devra assurer une surveillance de l'efficacité de la vaccination par le dosage du titre d'Ac anti HBs dans certaines circonstances.

Effectivement, comme nous l'avons vu, la survenue d'une hépatite B aiguë reste possible après vaccination dans certains groupes à très haut risque d'infection. Il faut s'assurer que le titrage en Ac anti HBs soit assez élevé pour assurer une immunisation efficace et durable jusqu'au prochain rappel.

Surtout, il devra être attentif à la survenue éventuelle d'effets adverses, déterminer la chronologie par rapport à la vaccination, s'assurer qu'il n'existe pas d'autres étiologies possibles.

Une fois toutes ces informations collectées il en avisera les centres de pharmacovigilance.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1- Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrom

Can Med Ass J, 1992, 146, 37-38

2- ANONYME

Eradicating hepatitis B possible through vaccination

Glimpse, 1989, 11, 3-7

3- ALPER C.A., KRUSKALL M.S., MARCUS BAGLEY D.

Genetic prediction of non reponse to hepatitis B vaccine

N Engl J med, 1989, 321, 708-712

4- ARYA S.C.

Ophthalmic complications of vaccines against hepatitis B virus

Int Ophtalmol, 1997, 21(3), 177-178

5- AUBIN F.

Complications dermatologiques liées à la vaccination anti-hépatite B

Rev Fr Allergol, 1994, 130, 1329-1330

6- AUBIN F., ANGONIN R.

Lichen planus following hepatitis B vaccination

Arch Dermatol, 1994, 130, 1329-1330

## 7- BALLINGER A.B., CLARK M.L.

Severe acute hepatitis B infection after vaccination

Lancet, 1994, 344, 1292

## 8- BARBAUD A., TRECHOT P., REICHERT-PENETRAT S., WEBER M., SCHMUTZ J.L.

Allergic mechanisms and urticaria/angioedema after hepatitis B immunization

Br J Dermatol, 1998, 139(5), 925-926

## 9- BEGUE P., ROURE C.

Vaccination contre l'hépatite B des enfants nés de mères antigène HBs positif

Bull Epidemiol Hebd, 1991, 49, 213-214

## 10-BEGUE P.

Vaccination hépatite B

Méd Mal Infect, 1995, 25, 95-98

## 11-BENHAMOU J.P.

L'histoire naturelle de l'hépatite B en France

Quot Méd, 1982, 16, 8-11

## 12-BENSAID J., DENIS F.

Péricardite aiguë bénigne après vaccination contre l'hépatite B

Presse Méd, 1993, 22, 269

- 13- BIASI D., CARLETTO A., CARAMASCHI P., IRIGO A., PACOR M.L., BEZZI D.,  
BAMBARA L.M.  
Rheumatological manifestations following hepatitis B vaccination. A report of 2 clinical  
cases  
Recenti Prog Med, 1994 Sept, 85(9), 438-439
- 14- BIRMMINGHAM K.  
Public pressure after French vaccination policy  
Nat Med, 1998, 4(11), 1217
- 15- BOURGES J.L., PISELLA P.J., LAURENS C., LIROV S.  
Multifocal placoid epitheliopathy and anti-hepatitis B vaccination  
J Fr Ophtalmol, 1998 Nov, 21(9), 696-700
- 16- BREZIN A.P., LAUTIER-FRAU M., HAMEDANI M., ROGEAUX O., LE HAOANG P.  
Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine  
Lancet, 1993, 342, 563-564
- 17- BRICE J., MOYSE C.  
Programme de valorisation de la vaccination contre l'hépatite B dans les collèges  
Bull Epidémiol Hebd, 1995, 17, 73-74
- 18- BRIGHTMANN C.A.J., SCADDING G.K., DUMBRECK I.A.  
Yeast derived hepatitis B vaccine and yeast sensitivity  
Lancet, 1989, 333, 903

19- BUISSON Y., MEYRAN M.

Prévention de l'hépatite A et de l'hépatite B par la vaccination

Ann Gastroentérol Hépatol, 1995, 31, 306-309

20- BUTI M., VILADMIU L., JARDI R.

Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients

Am J Nephrol, 1992, 12, 144-147

21- CARLETTI P., BIBIANO L., BOGGI R., BORDONI E., RICCIATTI A.M., DELLA BELLA S., PAURI P., SALVONI G., MIOLI V.A.

HBV infection in hemodialysis patients : monitoring and prevention

Néphron, 1992, 61, 269-270

22- CATHEBRAS P., CARTRY O., LAFAGE-PROUST M.H., LAUWERS A., ACQUART S., THOMAS T., ROUSSET H.

Arthritis, hypercalcemia and lytic bone lesions after hepatitis B vaccination

J Rheumatol, 1996 Mai, 23(3), 558-560

23- CENTERS FOR DISEASE CONTROL

Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock

M.M.W.R. Morb Mortal Wkly Rep, 1985, 34, 105-113

## 24- CHANG M.H., CHEN C.J., LAIMS et col

Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular  
carcinom in children

New Engl J Med, 1997, 336, 1855-1859

25- CHOTARD J., HALL A.J., INSKIP H.M., LOIK F., JAWARA M., VAL MAYANS M.,  
GREENWOOD B.M., WHITTLE H.

The Gambia Hepatitis Intervention Study : preliminary results of the two years follow up

In : Progress in hepatitis B immunization

Ed by Coursaget P. and Tong M.J.

Paris : INSERM, 1990, 501-508

(Colloque INSERM, 1994)

## 26- COMITE FRANÇAIS POUR L'ADOLESCENCE

Forum de médecine de l'adolescence (1 ; 1993 ; Paris)

Lettre Adolesc, mars 1994

## 27- COURSAGET P., ADAMOWICZ P., BOURDIL C., YVONNET B., BUISSON Y.

Anti PréS2 antibodies in natural hepatitis B virus infection and after immunization

Vaccine, 1988, 6, 357-361

## 28- COURSAGET P.

Le vaccin contre l'hépatite B

Lille Méd, 1989, 29, 405

29- DANE D.S., COMERON C.H., BRIGGS M.

Virus like particules in serum of patients with Australia Antigen associated hepatitis

Lancet, 1970, 1, 695-698

30- DEGOS F.

The Benefit-risk politics of vaccination against hepatitis B virus

Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999, 31, 392-394

31- DEGOS F.

Vaccins sous-unités protéiques : exemple de la vaccination contre le virus de l'hépatite B

Rev Prat, 1995, 45, 1488-1491

32- DE JONG M., MONNENS L.

Haemolytic-uraemic syndrome : A 10 Year follow. Up study of 73 Patients

Nephrol Dial Transplant, 1988, 3, 379-382

33- DEVIN F., ROQVEG G., DISDIER P., RODOR F., WEILLER P.J.

Occlusion of central retinal veine after hepatitis B vaccination

Lancet, 1996, 347, 1626

34- DENIS F. et coll.

Hépatite B, émergence de nouveaux facteurs de risques

Presse Med, 1985, 14, 1564



35- DENIS F.

Vers une nouvelle stratégie vaccinale contre l'hépatite B dans les zones à faible ou moyenne endémie

Méd Chir Dig, 1992, 21, 5-7

36- DENIS F.

Polémiques autour du vaccin contre l'hépatite B

Document fourni par le service de Med Interne A (CHU de Limoges)(1999)

37- DENIS F., GOUDEAU A., AUFRERE A.

Couverture vaccinale contre l'hépatite B en France en 1996

Bull Soc Path Ext, 1998, 154, 205-207

38- DENIS F., WEINBRECK P.

Infections virales et risques professionnels

Ann Dermatol Venero, 1990, 117, 115-116

39- EL RESHAID K., AL MUFTI S., JOHNY K.V., SUGATHAN T.N.

Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients

Vaccine, 1994, 12, 223-224

40- ENGERIX\*B : dossier réservé à l'usage des pharmaciens hospitaliers 1990

Document fourni par les laboratoires SmithKline-French

6, esplanade Charles de Gaulle 92731 Nanterre Cedex

41- ENGERIX\*B une protection rapide et efficace

Con Méd, 1990,112, supplé au n°10

42- ENGERIX\*B : vaccin recombinant contre l'hépatite B 1989

Document fourni par les laboratoires Smithkline-French

6, esplanade Charles de Gaulle 92731 Nanterre Cedex

43- ERLINGER S.

Vaccination against hepatitis B. Many more advantages than disadvantages

Press Med, 1997 Feb 1, 26(2), 60-61

44- EXCLER J.L.

GENHEVAC\*B Pasteur : un vaccin de troisième génération contre l'hépatite B

Méd Chir Dig, 1993, 22, 3

45- FERNANDEZ-FUNEZ A., POLOROMERO F.J.,

Juvenile dermatomyositis concomitant with hepatitis B vaccination

Med Clin (Barc), 1998 Nov 2, 111(17), 675

46- FESSARD, RICHE, COHEN

Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis B vaccine

Vaccine, 1988, 6, 469

## 47- FINIELZ P., LAM-KAM-SAWG L.F., GUISEIX J.

Systemic lupus erythematosus and thrombocytopenic purpura in two members of same family following hepatitis B vaccine

Nephrol Dial Transplant, 1998 Sep, 13(9), 2420-2421

## 48- FLORENTIN A.

L'hépatite B à l'AP-HP

Conc Méd, 1994, 116, 1621-1624

## 49- French Cooperative Study Group for Adult HUS

Adult hemolytic uremic syndrome with renal microangiopathy

Ann Med Interne, 1992, 143 supp n°1, 27-32

## 50- FRIED M., LONON D., CONZELMANN M., STEINMANN E.

Uveitis after hepatitis B vaccination

Lancet, 1987, 11, 631-632

## 51- FURLAN A., SCHINELLA D., GALLO E., SANTAROSSA L.

Anti HBs response in haemodialyzed patients to DNA recombinant anti-HBV vaccine

In : Symposium international sur l'hépatite virale (1990 : Houston)

Nanterre : Laboratoire SmithKline-French, 1990

## 52- GANRY O.

Paralysie faciale périphérique faisant suite à une vaccination contre l'hépatite B

Thérapie, 1992, 47, 437-438

53- GENHEVAC\*B Pasteur : dossier réservé à l'usage des pharmaciens hospitaliers

Paris : Laboratoires Pasteur-Vaccin, 1989

54- GENHEVAC\*B Pasteur : vaccin recombinant contre l'hépatite B

Paris : Laboratoire Pasteur-Vaccin, 1990

55- GERLICH L.U., HEERMANN

Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus

J Hepatol, 1993, 17, S10-S14

56- GIACOMETTI E.

Hépatite B, soupçons sur le vaccin

VSD, 1996, 14-20 nov, 96-97

57- GIZARIS V., ROUMELIOTOU A., KTENAS E., PAPOUTSAKIS G.

Evaluation of the immunogenicity of a recombinant vaccina against hepatitis B containing S and préS2 sequences using two different schedules

Vaccine, 1993, 11, 1445-1447

58- GUILLEVIN L.

Qui vacciner contre l'hépatite B ?

Gaz Méd, 1993, 100, 23-25

## 59- GUST I.D.

Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia

Gut, 1996, 38, S18-S23

## 60- GRASLAND A., LEMAITRE F., POUCHOT J., HAZERA P., BAZIN C., VINCENEUX P.

Adult-onset Still's disease after hepatitis A and B vaccination

Rev Med Int, 1998 Feb, 19(2), 134-136

## 61- HALSEY N.A.

Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases

Pediatr Infect Dis J, 1999, 18(1), 23-24

## 62- HARRY W et coll.

Treatment of Cancer Chemotherapy-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura /  
Hemolytic Uremic Syndrome by Protein A Immunoabsorption of Plasma

Cancer March 1, 1993, 71, n°5, 1882-1892

## 63- HALL A., VAN DAMME P.

A technical consultation on the safety of hepatitis B vaccines

Compte-rendu de la conférence de Genève du 28-30 septembre 1998

## 64- HOLLAND P.V.

Strategies for prevention of viral hepatitis in the United States

Intern Hepatol Communic, 1996, 5, 3-9

65- HSU H.M., LU C.F., LEE S.C., LIN S.R., CHEN D.S.

Seroepidemiologic survey for hepatitis B virus infection in Taiwan : the effect of hepatitis B mass immunization

J Infect Dis, 1999 Feb, 179(2), 367-370

66- JUNGERS P., CHAUVEAU P., COUROUCE A.M., ABBASSI A., DEVILLIER P., MARIE F.N., BAILLEUX F.

Vaccin recombinant et vaccin d'extraction contre l'hépatite B chez l'insuffisant rénal

Presse Méd, 1994, 23, 277-280

67- KANE M.A.

Status of hepatitis B immunization programmes in 1998

Vaccine, 1998 Nov, 16 suppl, 5104-5108

68- KOUCHNER B.

Lettre du 8 octobre 1998 au corps médical

69- KRAHN M., GUASPARINI R., SHERMAN M., DETSKY A.S.

Costs and cost-effectiveness of a universal school-based hepatitis B vaccination program

Am J Public Health, 1998 Nov, 88(11), 1638-1644

70- LABBE C., LE TAILLANTER M., RECACENS O., VINCENT J.

Un vaccin sous surveillance

Sci Avenir, 1997, jan, 26-27

71- LACOUR J.P.

L'hépatite, le vaccin, la sclérose en plaque et le lichen : la fable et sa morale

Ann Dermatol Venereol, 1998, 125, 395-397

72- LACAÏLLE F.

Les hépatites virales chez l'enfant

Gastroenterol Clin Biol, 1996, 20, B65-B71

73- LE HELLO C., COHEN P., BOUSSER M.G., LETELLIER P., GUILLEVIN C.

Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis

J Rheumatol, 1999 jan, 26(1), 191-194

74- MAC MAHON B.J.

Frequency of adverse reactions to hepatitis in 43618 persons

Am J Med, 1992, 92, 254-256

75- MAC MAHON B.J., WAINWRIGHT R.B.

Hepatitis B virus infection : a program to reduce the incidence of infection and sequelae in  
Alaska natives

In : Progress in hepatitis B immunization

Ed by Coursaget P. and Tong M.J.

Paris : INSERM, 1990, 491-500

(Colloque INSERM, 194)

76- MANOUX V, DUMONT C.

Lupus érythémateux disséminé et vaccination contre l'hépatite B

Arch Pediatr, 1994 Mar, 1(3), 307-308

77- MARGOLIS H., ALTER M., KUGMAN S.

Strategies for controlling hepatitis B in the United States

In: Viral hepatitis and liver diseases

Ed by Hollinger F.B., Lemon S.M. and Margolis H.

Baltimore : Williams-Wilkins, 1991, 720-724

78- MARTINEZ E., DOMINGO P.

Evan's syndrome triggered by recombinant hepatitis B vaccine

Clin Infect Dis, 1992, 15, 1051

79- MASSE I., DESC-FFRES M.C.

Vascularite d'hypersensibilité après vaccination contre l'hépatite B

Presse Med, 1998 Jun 6, 27(20), 965-966

80- MAST E.E., WILLIAMS I.T., ALTER M.J., MARGOLIS H.S.

Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States

Vaccine, 1998 Nov, 16 suppl, S27-S29

81- MAST E.E, MAHONEY F.J., ALTER M.J., MARGOLIS H.S.

Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States

Vaccine, 1998 Nov, 16 suppl, 548-551



82- MATHIEU E., FAW D., KRIVITZKY A.

Cryoglobulinemia after hepatitis B vaccination

N Engl J Med, 1996, 335, 355

83- MERIGOU D.

Lichen plan de l'enfant : rôle des campagnes de vaccination anti-hépatitiques B ?

Ann Dermatol Venereol, 1998, 125, 399-402

84- MESSER J.

Hépatite B et grossesse

Nouv Dermatol, 1990, 500, 501

85- MEUER S.C., DUMANN H., MEYER ZUM BUSCHENFELDE, KOHLER H.

Low dose of interleukin 2 induces systemic immune responses against HBs Ag in immuno deficient non responders to hepatitis B vaccination

Lancet, 1989, 1, 15-18

86- MEYBOOM R.H.B., FUCIK H., EDWARDS I.R.

Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines

Lancet, 1995, 345, 1638

87- MILLER A.E., MORGANTE L.A., BUCHWALD et al

A multicenter randomized double-blind placebo controlled trial of influenzae immunization in multiple sclerosis

Neurology, 1997, 48, 312-314

88- MOST J., LARCHER C., VOGETSEDER W., PRODINGER M.

Vaccins contre l'hépatite B obtenus par recombinaison génétique ou extraction du plasma  
une étude comparative de l'immunogénicité chez les étudiants en médecine

Vaccine, 1992, 10, n°11

89- MOUNIER M., DENIS F., HESSEL I., MICHEL J.P., GUALDE N., DUBOIS F.

Epidémiologie de l'hépatite B et réponse à la vaccination spécifique chez le sujet âgé

Méd Hyg, 1984, 42, 1681-1685

90- NADLER J.P.

Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination

Clin Infect Dis, 1993 Nov, 17(5), 928-929

91- NALPAS B., THEPOT V., DRISS F., POL S., COUROUCE A.M., SALIOU P.

Secondary immune response to hepatitis B virus vaccine in alcoholics

Alcohol Clin Exp Res, 1993, 17, 295-298

92- NEAU D., BONNET F., MICHAUD M., PEREL Y., LONGY-BOURSIER M., RAGNAUD

J.M., GUILLARD J.M.

Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine : retrospective  
studies of seven cases

Scand J Infect Dis, 1998, 30(2), 115-118

93- NOEL I, GALLOWAY A.

Hypersensitivity to thiomersal in hepatitis B vaccine

Lancet, 1991, 338, 705

94- NOBLE J.P., DE GENNES C., BOUSQUET O.

Accidents cutanés liés au vaccin de l'hépatite B

Gastroenterol Clin Biol, 1997, 21(1), 87

95- O.M.S.

Hepatitis B vaccine attacking a pandemic

EPI, update, 1989

96- O.M.S.

Programme élargi de vaccination

Rel Epidemiol Hebd, 1992, 67, 3

97- PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX D.

Hépatite à virus B

Rev Prat, 1992, 42, 616-624

98- POL S., DRISS F., CARNOT F., MICHEL M.L., BERTHELOT P., BRECHOT C.

Vaccination against hepatitis B virus : an efficient immunotherapy against hepatitis B multiplication

C R Acad Sci Paris, 1993, 316, 688-691

99- POPE J.E., STEVENS A., HOWSON W., BELL D.A.

The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination

J Rheumatol, 1998 Sep, 25(9), 1687-1693

100- POTASMAN I.

Immunogenicity of hepatitis B vaccine in premature infants

J Inter Méd, 1994, 9

101- POULIN P ; GABRIEL B.

Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine

Lancet, 1994, 344, 1293

102- PUSEL B., WILLF., GROSSHANS E.

Lichen plan et vaccination contre l'hépatite B

Nouv Dermatol, 1993, 12, 709-710

103- QUIROGA J.A., CASTILLO I., PORRES J.C., CASADO S., SAEZ F., MARTINEZ M.G.

Recombinant gamma interferon as an adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients

Hepatology, 1990, 12, 661

104- RAMAKRISHNAN N.

Thrombotic Thrombocytopenic purpura following influenza vaccination – A brief case report

Conn Med, 1998, 62(10), 587-588

105- REMUZZI G., RUGGENENTI P.

Plasma manipulation in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura

Ann Med Interne, 1992, 143 supp n°1, 19-26

106- RENARD J.L., GUILLAMO J.S., RAMIREZ J.M., TAILLIA H., FELTEN D., BUISSON Y.

Acute transverse cervical myelitis following hepatitis B vaccination. Evolution of anti HBs antibodies

Presse Med, 1999 Jul 3-10, 28(24), 1290-1292

107- RIBERA E.F., DUTKA A.J.

Polyneuropathy associated with administration of hepatitis B vaccine

N Engl J Med, 1983 Sep 8, 309(10), 614-615

108- ROQUIER-CHARLES D.

L'hépatite virale B

Actual Pharm, 1993, 307, 38-46

109- ROTILY M., MAOTTI J.P., BAUDIER F., JANVRIN M.P., GRILLO B., RAOULT D.

Opinions et pratiques des médecins généralistes français face à la vaccination contre l'hépatite B

Méd Mal Infect, 1996, 26, 496-503

- 110- SHAW, GUESS, ROETS, MOHR, COLEMAN, ROEHM, TALLEY, HADLER  
Effect of anatomic injection site, age and smoking in the immune response to hepatitis B  
vaccination  
Vaccine, 1989, 7, 425-430
- 111- SCHMID K. et al  
Efficacy and tolerance of hepatitis B vaccines produced by gene technology  
comparative review  
Gesundh-Wes, 1992, 54, 219-222
- 112- SICARD D.  
Vaccination contre l'hépatite B ou lâcher la proie pour l'ombre  
Rev Med Interne, 1999, 80, 119-120
- 113- SOULIE J.C.  
Evaluation numérique de la transmission de l'état de porteur chronique de l'Ag HBs de la  
mère au nouveau-né  
Pathol Biol, 1991, 39, 264-270
- 114- STEVENS G.E., ALTER H.J., TAYLOR P.E., ZANG E.A., HARLEY E.J., SZMUNESS W  
Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy  
N Engl J med, 1984 Aug 23, 311(8), 496-501

115- SUNG J.L.

Hepatitis B virus eradication strategy for Asia

Vaccine, 1990, 8, S95-S99

116- TOSTI M.E., TRAVERSA G., BIANCO E., MELE A.

Multiple sclerosis and vaccination against hepatitis B : analysis of risk benefit profile

Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999 Jun-Jul, 31(5), 388-391

117- TOURBAH A., GOUT O., LIBLAU R., LYON-CAEN O., BOURGNIOT C., IBA-ZIZEN

M.T., CABANIS E.A.

Encephalitis after hepatitis B vaccination : recurrent disseminated encephalitis or MS ?

Neurology, 1999 jul 22, 53(2), 396-401

118- TREPO C.

Le virus des hépatites

Revue du prat, 1995, 45, 161

119- TREPO C., COUROUCE A.M.

Immunologie et immunoprophylaxie des hépatites virales

Revue du prat, 1980, 30, 845-858

120- TWINRIX\* adulte

Dossier technique fourni par l'unité vaccins des laboratoires SmithKline-Beecham

6, esplanade Charles de Gaulle 92731 Nanterre Cedex

121- Vaccine side effects and adverse reactions

M.M.W.R. Morb Mortal Wkly Rep, 1996, 45, 7-8

122- VAN DAMME P., KANE M., MEHEUS A.

Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes

Br Med J, 1997, 314, 1033-1036

123- VANOLI M., GAMBINI D., SCORZA R.

A case of Churg-Strauss vasculitis after hepatitis B vaccination

Ann Rheum Dis, 1998 Apr, 57(4), 256-257

124- VILLARD N.

Les dérives d'une campagne de vaccination

Capital, 1996, 61

125- WAISBREN B.A. Sr.

Perspectives on hepatitis B vaccination

JAMA, 1997 Apr 9, 277(14), 1124-1125

126- W.H.O.

Europe viral hepatitis prevention board. Hepatitis B as an occupational hazard

Europeen Occupational Health – Série n°8



127- WOLF F., GREZARD P., BERARD F., CLAVEL G., PERROT H.

Generalized granuloma annulare and hepatitis B vaccination

Eur J Dermatol, 1998 Sep, 8(6), 435-436

128- YAO J.L.

Perinatal transmission of hepatitis B virus and vaccination in China

Gut, 1996, 38, S37-S38

129- ZARSKI J.P., BARLET V., COHARD M., SEIGNEURIN J.M.

Les mutants du virus de l'hépatite B : description et intérêt pour une meilleure compréhension de la maladie

Rev Med Suisse Romande, 1993, 113, S33-S37

130- ZARSKI J.P., COLARD M., ROLACHON A., SEIGNEUR J.M.

Biologie moléculaire et cellulaire, diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite B

Progrès en hépato-gastroentérologie, 1993, 9, 1-15

## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b>	p 14
<b>CHAPITRE I : LE VIRUS DE L'HEPATITE B</b>	p 17
1) Structure du virus	p 18
2) Epidémiologie	p 19
a) Prévalence	p 19
b) Transmission	p 22
3) Evolution de la maladie et de ses marqueurs	p 26
a) Clinique	p 28
b) Evolution des marqueurs viraux	p 30
4) Traitement	p 33
<b>CHAPITRE II : Le vaccin contre l'hépatite B</b>	p 38
1) Les différents vaccins hépatitiques B	p 39
a) Les vaccins d'origine plasmatique (première génération)	p 39
b) Vaccins issus du génie génétique : vaccins recombinants	p 40
2) Utilisation des vaccins recombinants	p 41
3) Immunogénicité et efficacité des vaccins recombinants	p 44
<b>CHAPITRE III : La vaccination</b>	p 49
1) Les différents programmes de vaccination	p 50
a) Les schémas vaccinaux usuels	p 50
b) Vaccination des insuffisants rénaux chroniques	p 52
c) Vaccination en cas de transmission périnatale	p 54
2) Une vaccination obligatoire pour le personnel de santé	p 56
3) Les recommandations de l'OMS	p 57
4) La vaccination hépatitique en France	p 57

5) Une lutte à l'échelle planétaire	p 59
a) Exemples de pays situés en zone de faible endémie	p 59
b) Exemples de pays situés en zone de moyenne endémie	p 60
c) Exemples de pays situés en zone de forte endémie	p 61
<b>CHAPITRE IV : Cas clinique</b>	p 64
1) Un effet délétère vaccinal	p 65
a) Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique	p 67
b) Traitement	p 73
c) Discussion	p 76
2) Effets secondaires rapportés dans la littérature	p 79
a) Réactions locales	p 79
b) Réactions générales bénignes	p 79
c) Effets indésirables graves publiés	p 80
3) Sclérose en plaque et vaccin hépatitique B	p 86
<b>CONCLUSION</b>	p 91
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	p 96
<b>TABLE DES MATIERES</b>	p 120

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 193-  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Purpura thrombotique thrombocytopénique après vaccination contre l'hépatite B :  
à propos d'un cas et revue de la littérature.

**Résumé :**

L'infection par le virus de l'hépatite B représente un problème de santé publique majeur puisqu'elle réalise une pandémie mondiale avec 350 millions de porteurs, responsable de plus d'un million de décès par an. Le développement du génie génétique a permis à l'industrie pharmaceutique la mise au point de vaccins efficaces suscitant l'espoir d'une éradication possible du virus. L'organisation mondiale de la santé a consacré de nombreux efforts pour promouvoir des programmes de vaccination systématique.

De nombreux effets adverses réels ou imputés, parfois sévères, de cette vaccination ont été rapportés depuis 10 ans. Relayés par la presse ils ont compromis ces programmes en France.

Nous rapportons l'observation de la survenue d'un purpura thrombotique thrombocytopénique chez une jeune femme dont l'enquête étiologique négative et la concordance chronologique avec une vaccination contre l'hépatite B pose la question d'un lien causal possible.

L'ensemble des manifestations adverses imputées à la vaccination contre l'hépatite B dans la littérature est colligé et analysé. En particulier, les arguments médicaux et scientifiques justifiant un lien possible entre vaccination contre l'hépatite B et le déclenchement d'une poussée de sclérose en plaques, qui a conduit la France à renoncer à son programme de vaccination systématique en milieu scolaire, est analysé de façon critique.

Cette analyse sert de base à une réflexion sur la place du médecin généraliste dans les programmes de vaccination, et sur son rôle privilégié d'informateur auprès du public.

- Mots-clés :**
- Hépatite B
  - Vaccin hépatique B
  - Effets adverses
  - Purpura thrombotique thrombocytopénique
  - Médecin généraliste
  - Politique vaccinale

<b>Jury :</b>	Président	Monsieur le Professeur PIVA
	Juges	Monsieur le Professeur ACHARD Monsieur le Professeur MELLONI Madame le Professeur VIDAL
	Membres invités	Monsieur le Docteur BOULLAUD Madame le Docteur LOUSTAUD-RATI