

Recommandations pratiques de la WGO: Vaccination contre l'hépatite B

Groupe de travail:

Prof. M. Fried MD
Prof. G.N.J. Tytgat MD
Drs. J.H. Krabshuis

Sections:

1. Définition
2. Epidémiologie de l'Hépatite B
3. Groupes à risques et facteurs de risques pour une infection HBV
4. Diagnostic et diagnostic différentiel
5. Vaccins et vaccination HBV
6. Thérapie HBV
7. Sites Web utiles
8. Membres du Comité des Recommandations pratiques de la WGO qui ont participé à cette Recommandation
9. Questions et commentaires

1. Définition

L'hépatite B est un processus pathologique viral causé par le virus de l'hépatite B (HBV). Le virus existe à l'état endémique dans le monde. Le virus passe par les fluides corporels de tout individu atteint d'infection chronique ou aiguë ou par des modes de transmission asymptomatiques, et il se transmet essentiellement par voie parentérale, transfusion sanguine ou partage d'aiguilles chez les toxicomanes. La transmission orale est peu importante. Les relations sexuelles sont une cause fréquente. Les personnels de santé sont un groupe à haut risque à cause du danger de blessure accidentelle d'aiguille.

2. Epidémiologie de l'Hépatite B

Environ 30% de la population mondiale, soit 2 milliards de personnes, présente une évidence sérologique d'infection par le virus de l'hépatite B.

Parmi ceux-ci, on estime à 350 millions le nombre de patients souffrant d'infection HBV chronique et au moins un million de porteurs meurent de cirrhose du foie et de cancer du foie chaque année.

Prévalence et incidence du HBV varient beaucoup dans les différentes régions du monde. Le HBV existe à l'état endémique partout dans le monde; mais les zones les plus touchées sont la Chine, l'Asie du Sud-Est, l'Afrique sub-saharienne, la plupart des îles Pacifiques et le bassin amazonien. En Amérique du Sud, le HBV n'existe pas à l'état endémique. Il est rare chez les enfants et plus fréquent dans les groupes à haut risque.

Dans les pays développés, cette pathologie affecte surtout les adultes à haut risque. Dans les régions du monde les plus pauvres, elle est tout à fait endémique et se trouve fréquemment chez les enfants. Tout programme de vaccination dans ces régions doit donc cibler les enfants, alors que dans le monde occidental il vaut mieux centrer la vaccination sur les adultes à haut risque et les personnels de santé.

L'infection HBV peut déboucher sur l'une de ces quatre situations:

- Hépatite fulminante
- Guérison après une infection aiguë
- Etat de porteur chronique
- Hépatite B chronique

On ne sait pas avec certitude dans quelle mesure ces situations dépendent de facteurs immunologiques ou de caractéristiques virales. L'âge auquel l'infection survient joue un rôle très important. Chez les jeunes enfants âgés de moins d'un an, une infection chronique se développera dans 80 à 90 % des cas; et chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, 30 à 50 % développeront une infection chronique. Par comparaison, 30-50 % des adultes qui seront infectés par le HBV seront symptomatiques, mais seulement 2-6 % d'entre eux développeront une infection chronique.

3. Groupes à risques et facteurs de risques pour une infection HBV

Groupes d'adultes à risque pour une infection HBV

- Professionnels de santé
- Policiers
- Population de Migrants
- Voyageurs fréquents
- Demandeurs d'asiles et réfugiés
- Militaires
- Touristes
- Etudiants
- Prostitué(e)s
- Toxicomanes utilisant des substances intra-veineuses
- Donneurs de sang
- Patients traités par hémodialyse
- Pompiers
- Hémophiles

Sources de transmission du HBV

Le HBV est transmis par les fluides corporels tels que le sang, la salive, le sperme, l'urine (la transmission par lait maternel est discutée). La voie de transmission peut être:

- Périnatale (de mère à enfant à la naissance)
- d'Enfant à enfant
- à Partir d'injections et de transfusions contaminées
 - Instruments non stériles, aiguilles de tatouage, équipement dentaire, autres objets aigus
- les Relations sexuelles
 - Non protégées (hétérosexuelles ou homosexuelles)

Le HBV est transmis par piq[[251]]re de la peau ou contact des muqueuses avec du sang ou d'autres fluides corporels infectés. Les concentrations les plus importantes du virus se trouvent dans le sang et les exsudats sériques.

Par contre les activités suivantes ne présentent aucun danger:

- Etreindre quelqu'un

- Serrer des mains
- Préparer de la nourriture
- Nager dans une piscine

On n'a pas établi de lien entre la vaccination HBV et la sclérose en plaques.

4. Diagnostic et diagnostic différentiel

Les symptômes les plus fréquents d'une hépatite infectieuse sont la fatigue. Fièvre, douleur musculaire ou articulaire peuvent aussi survenir, tout comme des nausées. Quelques patients remarquent également que leur urine devient plus sombre et que leur peau présente un aspect jaunâtre (jaunisse).

Symptômes principaux

Fatigue

Malaise

Jaunisse

Fièvre

Douleur musculaire et articulaire

Symptômes moins fréquents

Perte de poids

Dépression

Anxiété, Irritabilité

Maux de tête

Troubles du sommeil

Gêne du côté droit de l'abdomen

Démangeaisons

Nausées

Perte d'appétit

Le HBV est un des cinq virus connus pour provoquer l'hépatite chez l'humain (Hépatite A, B, C, D et E), et donc le tableau clinique aigu provoqué par ces virus peut être similaire. Des tests diagnostiques spécifiques sont requis pour déterminer la cause, dans chaque cas. Les diagnostics différentiels incluent CMV, EB Virus et herpes virus.

Des tests sérologiques sont commercialement disponibles pour un grand nombre d'antigènes et d'anticorps associés avec une infection HBV. Un grand nombre de patients ont un antigène e du virus B (HbeAg) mutant négatif.

En ce qui concerne les antigènes:

- L'antigène de surface du virus (HbsAg) indique la présence du virus
- L'antigène e du virus B (HbeAg) montre une corrélation entre réplication virale et degré d'infection

En ce qui concerne les anticorps:

- Anticorps contre HBsAg (anti-HBs)
- Anticorps anti-HBc; Ces antigènes du core peuvent être IgM (aigus) ou IgG (chroniques)

- Anticorps contre HBeAg (anti-HBe), indiquant alors un degré d'infection faible et une guérison probable

Les autres marqueurs peuvent être:

- HBV DNA = indique la présence du virus
- DNA polymérase = détermine la présence de HBV DNA
- HbsAg dans les cellules hépatiques = Orcein, cellules de Shakata, hépatocytes à HbsAg

Les marqueurs sérologiques de l'infection HBV varient si l'infection est aiguë ou chronique.

- Le diagnostic de l'infection aiguë HBV peut être fait sur la base de la détection des anticorps de classe IgM anti HBc dans le sérum; IgM anti-HBc se détecte généralement lors de l'apparition du tableau clinique et diminue à des niveaux moins aisément détectables en six mois. IgG anti HBc persiste indéfiniment comme marqueur de l'infection passée. Anti-HBs reste repérable chez les patients qui n'ont pas évolué vers un stade chronique. La présence de anti-HBs après infection aiguë indique généralement la guérison et l'immunisation.
- Chez les patients atteints d'une infection HBV chronique, HbsAG et IgG anti HBc restent détectables de manière permanente, généralement pour la vie. Par ailleurs, un test négatif de IgM anti-HBc avec test positif de HbsAg dans un prélèvement de sérum indique d'ordinaire une infection HBV chronique.

5. Vaccins et vaccination HBV

Introduction

Depuis la découverte du HBV il y a 35 ans, la vaccination continue à être la meilleure manière de se protéger de cette pathologie. L'Hépatite B peut être évitée, et la vaccination universelle est probablement la meilleure.

Il existe deux types de vaccins de l'Hépatite B.

- Les vaccins recombinants ou produits génétiquement sont fabriqués en utilisant des levures synthétisées HbsAg (*saccharomyces cerevisiae*) ou des cellules de mammifères dans lesquelles le gène HbsAg a été inséré. Dans l'un et l'autre cas, il s'agit d'une suspension d'antigène de surface HB. Chaque pays a ses modes de préparation.
- Des vaccins dérivés de plasma humain (PDV) sont préparés à partir de HbsAg purifié venant du plasma de patients ayant une infection HBV chronique. Plus de 15 dérivés de plasma humains (PDV) sont distribués sous licence dans le monde.

Il n'y a pas de différence significative de sécurité, d'immuno-généïcité ou d'efficacité entre ces deux types de vaccins.

Les vaccins HBV vont générer des niveaux de protection (>10 IU/ml) aux anticorps à HbsAg chez 95 % des enfants et 90 % des adultes. La re-vaccination fonctionne chez 30 à 50 % de ceux qui n'ont pas répondu à la vaccination primaire. La re-vaccination des non-répondants n'est pas recommandée après deux séries de vaccination (6 doses).

Une distinction peut être faite entre vaccination avant et après exposition.

Vaccination avant exposition

Les groupes à haut risques sont particulièrement concernés.
Les deux vaccins recombinant sont similaires en efficacité, mais leur posologie diffère.

Recombivax-HB (10 µg de HBsAg)

Enfants <11 ans avec mères HbsAg négatives	2.5 µg
Enfants <11 ans avec mères HbsAg positives	5 µg
Adolescents de 11 à 19 ans	5 µg
Patient sans problème immunodépressif	10 µg
Patient Immunodéprimé	40 µg
Patient dialysé	40 µg

Engerix-B (20 µg de HBsAg)

Enfant < 10 ans	10 µg
Enfant > 10 ans	20 µg
Adultes	20 µg
Patient Immunodéprimé	40 µg
Patient dialysé	40 µg

Vaccination après exposition

Une combinaison de Hépatite B Immunoglobuline (HBIG) et de vaccin HBV est recommandée.

Ceci est particulièrement important chez les nouveaux-nés où la mise en route immédiate de l'immunisation après exposition empêchera une infection néonatale chez les enfants de mères infectées par HBV. Il est important de vacciner dans les 24 heures. Il n'y a pas de preuve d'efficacité de la protection si le vaccin est donné après 7 jours.

Exposition directe (inoculation percutanée ou exposition trans-mucosale) à un fluide corporel positif HbsAg (par exemple pique accidentelle d'aiguille).

- Dose intramusculaire unique de HBIG de 0.06 ml/kg (dès que possible)
- Suivie par une vaccination HBV complète (dans les 7 jours)

Exposition directe après contact sexuel avec un patient atteint de HBV

- Dose intramusculaire unique de HBIG 0.06 ml/kg (dans les 14 jours)
- Suivie par une vaccination HBV complète

Contre-indications et effets secondaires

Il y a très peu de contre-indications.

- Réactions allergiques sévères à des doses antérieures
- Réactions allergiques sévères à la levure de boulanger (comme celle utilisée pour faire le pain). Dans ce cas, on utilisera à la place un vaccin HBV dérivé du plasma.
- Température supérieure à >38.5°C

Les états suivants **ne sont pas** des contre-indications pour administrer le vaccin HBV.

- Des pathologies mineures telles que infection des voies respiratoires, diarrhée ou température inférieure à 38.5°C
- Allergie ou asthme
- Antibiothérapie
- Infection HIV, cependant on aura besoin de plus d'information sur l'efficacité de la vaccination chez les nouveaux nés ou enfants porteurs d'une infection HIV.
- Alimentation au sein
- Antécédents d'épilepsie
- Maladies chroniques
- Pathologies neurologiques stables
- Petit poids de naissance ou prématurité
- Antécédents de jaunisse à la naissance
- Grossesse

Posologie et calendrier des vaccinations

La vaccination chez les enfants, les adolescents et les adultes implique un processus en plusieurs étapes avec deux injections données à un mois de distance et la troisième six mois plus tard.

L'Immuno-généicité est de 90 % chez les adultes non immunodépressifs; mais elle peut être réduite par l'âge. Elle est de 85 % après 40 ans et de 75 % après 60 ans. La vaccination chez les patients immunodépressifs est moins efficace. Par exemple chez les patients avec:

- HIV
- Chimiothérapie
- Utilisation de stéroïdes
- Diabète
- Pathologie rénale chronique
- Cirrhose
- Tabagisme
- Obésité

Voie d'administration et site des vaccinations

Enfants en bas âge:	Injection intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse
Autres enfants:	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde
Adultes:	Injection intramusculaire dans le muscle deltoïde

Matériel pour l'injection:

- Seringues 0.5 ml, 1.0 ml ou >2.0 ml
- Aiguilles 25 mm, diamètre 22 ou 23

Sécurité et qualité du vaccin

Thermostabilité

- Les vaccins HBV ne doivent jamais être congelés. Leur point de congélation est - 0.5°C.
- Les vaccins HBV sont stables pendant au moins 4 ans s'ils sont stockés entre 2 et 8°C.
- Les vaccins HBV sont relativement stables à la chaleur et n'ont qu'une perte d'efficacité limitée après avoir été stockés de 2 à 6 mois à une température de 37°C.

Test

Si vous voyez un vaccin HBV congelé, alors il est endommagé. Cependant un vaccin peut avoir été congelé antérieurement puis décongelé. Le test suivant peut être utilisé pour vérifier si un vaccin a été endommagé par une congélation antérieure.

- Comparer le vaccin que vous suspectez avoir été congelé puis décongelé, avec un autre, produit par le même fabricant mais dont vous êtes sûr qu'il n'a jamais été congelé.
- Secouez les ampoules de vaccin.
- Regardez soigneusement les contenus.
- Garder les vaccins côte à côte pendant 15-30 minutes pour laisser au sédiment le temps de se déposer.
- Ne pas utiliser celui où un sédiment est déposé sous un liquide presque clair.

6. Thérapie HBV

1. Traitement de l'infection HBV aiguë

Une guérison spontanée après infection aiguë avec HBV se produit dans 99 % des cas chez les adultes antérieurement en bonne santé. Une thérapie antivirale n'améliore pas en principe le pourcentage de guérison et ne doit donc pas être entreprise.

Pour les hépatites fulminantes, une réanimation peut améliorer la survie. Une transplantation hépatique orthotopique est la seule thérapie avérée pour améliorer le devenir du patient.

2. Traitement de l'infection chronique HBV

Le traitement de l'infection HBV chronique est difficile et son efficacité à long terme limitée. Il existe trois options thérapeutiques:

- Mono thérapie par Interferon- α
- Lamivudine ou autres nucléosides analogues (lobucavir, famciclovir, adefovir, dipivoxil, entecavir)
- Thérapies associées d'Interferon- α avec un analogue au nucléoside

La décision de conduire cette thérapie doit s'appuyer conjointement sur:

- Des tests sériques du foie (niveau du sérum AST et ALT)
- Des contrôles virologiques (présence de HbeAG ou HBV DNA levels $>10^5$ copies/ml)
- Une histologie du foie (activité de la pathologie, fibrose)
- Des tests virologiques pour exclure HCV, HDV, HIV

Si la pathologie est inactive ou bénigne, il vaut mieux ne rien faire et surveiller les niveaux ALT.

Si la pathologie est modérée ou sévère, un traitement doit être recommandé.

Lorsqu'on considère un traitement il est important de distinguer entre une hépatite B chronique HBeAg positive et une hépatite chronique HBeAg négative.

On pourra se servir des niveaux ALT pour décider de la mise en route d'une thérapie chez les patients qui ont une hépatite B chronique HBeAg positive.

Le niveau ALT qui ne dépasse pas 35 IU/l peut être considéré comme normal.

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Niveau ALT élevé | (supérieur à 5 fois la limite supérieure) |
| 2. Niveau ALT moyen | (de 2 à 5 fois la limite supérieure) |
| 3. Niveau ALT bas | (moins de 2 fois la limite supérieure) |

Le taux de réponse à la lamivudine et à l'interféron- α est supérieur à 50 % dans le groupe 1; il est de 20 à 35 % dans le groupe 2. Et aucune thérapie ne s'impose pour le groupe 3.

Thérapie par Interféron- α

Hépatite B chronique HBeAg négative

- L'hépatite B chronique HBeAg négative est en augmentation. Ces patients sont très résistants au traitement et rechutent invariablement dès l'arrêt du traitement.
- La thérapie par Interféron- α n'est pas recommandée dans le cas d'hépatite B chronique HBeAg négative (sauf si elle est donnée pendant plus de douze mois).

Hépatite B chronique HBeAg positive

- Thérapie par Interféron- α Posologie recommandée:
 - 5 Million Unités (MU) par jour or 10 MU 3 fois par semaine
 - 6 MU/m² fois par semaine pour les enfants; de manière sous cutanée, pendant 16 semaines (il peut être utile de prolonger pendant 32 semaines).

Avantages

- Courte durée du traitement
- Pas de résistance anti-virale (mais des mutants peuvent être produits par un traitement antérieur par interféron)
- Durée et qualité de la réponse excellente

Inconvénients

- Coût élevé
- Effets secondaires (le traitement par interféron peut avoir des inconvénients parfois sévères)
- Moindre efficacité de la voie parentérale
- Maladie décompensatoire du foie

Contre-indications

- Maladies psychiatriques, en particulier dépression et tendances suicidaires
- Maladie auto-immunes ou systémiques

- Leucopénie ou thrombocytopénies sévères

Note: ne pas utiliser chez les patients atteints de cirrhose décompensatoire.

Peg Interféron

On développe actuellement de nouvelles formes d'interféron dans lesquelles cet agent est lié en co-valence avec du polyéthylène glycol (PEG). L'interféron est lentement libéré au fur et à mesure de la dégradation des liens en co-valences. Ces formes de PEG Interféron présentent quelques avantages en matière de facilité d'emploi. Elles peuvent être administrées une fois par semaine seulement et elles répondent mieux au besoin d'une administration continue d'interféron.

Thérapie par Lamivudine

Une thérapie à long terme par lamivudine est recommandée pour les patients souffrant d'hépatite B chronique avancée ou décompensée. Une transplantation peut devenir nécessaire à cause de la détérioration de la fonction hépatique, du développement d'une résistance ou l'apparition d'un carcinome hépato-cellulaire.

Posologie recommandée:

100 mg par jour voie orale

150 mg deux fois par jour chez les patients avec une infection HIV (et seulement en combinaison avec d'autres anti-retro viraux)

Avantages

- Facile à administrer et à surveiller
- Peu d'effets secondaires
- Meilleure réponse dans des groupes sélectionnés (perte eAg >30%)
- Efficace dans des populations qui ne répondent pas à l' IFN

Inconvénients

- Durabilité de la réponse à long terme pas aussi bonne que pour l' interféron- α
- La Thérapie requiert souvent d'être à long terme (>12 mois)
- Elle ne produit pas de perte HBsAg
- Développement de la résistance
(De nouvelles nucléosides contre les souches HBV résistant à la lamivudine incluent adevofir-dipivoxil, entecavir et FTC (fluorothiacytadine))

Thérapies associées interféron- α + lamivudine

Jusqu'à présent les thérapies associées ne se sont pas avérées être plus efficaces que les mono thérapies (interféron ou lamivudine seuls). Des études d'association avec d'autres nucléosides analogues peuvent provoquer de meilleures réponses et retarder le développement des résistances.

Réapparition du HBV après greffe de foie

Les thérapies immune et anti-virales ont en elles-mêmes des limitations. HBIg en soi est associé avec un taux de réapparition du HBV de 20 à 50 % chez les patients avec HBeAg ou de hauts niveaux de HBV DNA. De hautes doses de HBIg données de manière intra-veineuse sont plus efficaces que les doses standard, mais ceci est très coûteux.

L'utilisation du Lamivudine seul serait plus efficace et plus économique, mais l'efficacité à long terme est limitée, avec des taux de réapparition de la maladie de 25-30% sur une année.

7. Sites Web utiles

The American Association for the Study of Liver Diseases	www.aasld.org/
The Virus Hepatitis Network	www.hepnet.com
The American Liver Foundation	www.liverfoundation.org
American College of Gastroenterology	www.acg.gi.org
American Hepato-Pancreato-Biliary Association	www.ahpba.org
European Association for the Study of the Liver	www.easl.ch
International Liver Transplantation Society	www.ilts.org
Hepatitis Foundation International	www.hepfi.org/
The Viral Hepatitis Prevention Board	www.vhpb.org
SIGN (Safe Injection Global Network)	www.injectionsafety.org

8. Membres du Comité des Recommandations pratiques de la WGO qui ont participé à cette Recommandation

Prof. RN Allan	Allan, B15 2TH, Birmingham	Robert.Allan@university-b.wmids.nhs.uk
Prof. Franco Bazzoli	Bazzoli, 40138, Bologna	bazzoli@alma.unibo.it
Dr. Philip Bornman	Bornman, 7925, Cape Town	bornman@curie.uct.ac.za
Dr Ding-Shinn Chen	Chen, 10016, Taipei	gest@ha.mc.ntu.edu.tw
Dr. Henry Cohen	Cohen, 11600, Montevideo	hcohen@chasque.apc.org
Prof. A. Elewaut	Elewaut, 9000, Gent	andre.elewaut@rug.ac.be
Dr. Suliman S. Fedail	Fedail, , Khartoum	fedail@hotmail.com
Prof. Michael Fried	Fried, 8091, Zürich	michael.fried@dim.usz.ch
Prof. Alfred Gangl	Gangl, 1090, Wien	alfred.gangl@univie.ac.at
Prof. Joseph E. Geenen	Geenen, 53215, Milwaukee	giconsults@aol.com
Dr. Saeed S. Hamid	Hamid, 74800, Karachi	saeed.hamid@aku.edu
Dr. Richard Hunt	Hunt, L8N 325, Hamilton / Ontario	huntr@fhs.mcmaster.ca
Prof. Günter J. Krejs	Krejs, 8036, Graz	guenter.krejs@kfunigraz.ac.at
Prof. Shiu-Kum Lam	Lam, , Hong Kong	mewong@hkucc.hku.hk
Dr. Greger Lindberg	Lindberg, 14186, Huddinge //Stockholm	greger.lindberg@medhs.ki.se

Prof. Juan-R. Malagelada	Malagelada, 08035, Barcelona	malagelada@hg.vhebron.es
Prof. Peter Malfertheiner	Malfertheiner, 39120, Magdeburg	peter.malfertheiner@medizin.uni-magdeburg.de
Prof. Roque Saenz	Saenz, , Las Condes Santiago de Chile	schgastr@netline.cl
Dr. Nobuhiro Sato	Sato, 113-8421, Tokyo	nsato@med.juntendo.ac.jp
Prof. Mahesh V. Shah	Shah, , Nairobi	mv@wananchi.com
Dr. Patreek Sharma	Sharma, MO 64128, Kansas City	psharma@kumc.edu
Dr. Jose D. Sollano	Sollano, 1008, Manila	jsollano@metro.net.ph
Prof. Alan B.R. Thomson	Thomson, AB T6G 2C2, Edmonton	alan.thomson@ualberta.ca
Prof. Guido N. J. Tytgat	Tytgat, 1105 AZ, Amsterdam	g.n.tytgat@amc.uva.nl
Dr. Nimish Vakil	Vakil, 53233, Milwaukee , WI	nvakil2001us@yahoo.com
Dr. Hou Yu Liu	Yu Liu, 200032, Shanghai	hyliu@online.sh.cn

9. Questions et commentaires

INVITATION AU COMMENTAIRES

Le Comité des recommandations pratiques examinera intérêt vos commentaires et questions que vous pourriez avoir. Merci de ne pas hésiter à cliquer sur l'icône ci-dessous pour nous faire connaître vos points de vue et votre expérience sur cette pathologie. C'est ensemble que nous progresserons.

