



Vaccination de l'immunocompromis et du nouveau-né contre l'hépatite B : faut-il recourir à des équipes dédiées ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 901-4

N. Boillat Blanco
O. Manuel
B. Vaudaux

Drs Noémie Boillat Blanco
et Oriol Manuel
Service des maladies infectieuses
Dr Bernard Vaudaux
Département médico-chirurgical
de pédiatrie
CHUV, 1011 Lausanne
noemie.boillat@chuv.ch
oriol.manuel@chuv.ch
bernard.vaudaux@chuv.ch

Hepatitis B immunization in the neonate and the immunocompromised: time to resort to dedicated teams?

The hepatitis B virus is likely to induce a severe disease when the infection occurs in vulnerable individuals. For that reason, clear recommendations are issued that vaccine prevention be offered to the immunocompromised and to the infant newly born to a chronically infected mother. However, the vaccine coverage is definitely suboptimal among these patients and a fair proportion of them are only partially vaccinated. An increase in vaccine coverage is demonstrated in several studies involving dedicated nursing or medical teams. The prevention of hepatitis B infection in vulnerable patients requires a systemic and punctilious approach to such a point that one should consider letting the management of these preventive measures to dedicated nursing or medical teams.

a L'absence de réponse immunitaire dans ces circonstances doit faire suspecter une infection survenue malgré (ou avant) la prophylaxie.

L'hépatite B a un fort potentiel d'évolution sévère quand elle survient chez des sujets vulnérables. Pour cette raison, il existe des recommandations claires de prévention vaccinale chez les immunocompromis et les enfants de mère avec infection chronique. Cependant, la couverture vaccinale est nettement insuffisante chez ces patients et nombre de ceux qui sont vaccinés le sont incomplètement. Une amélioration de la couverture vaccinale est démontrée par plusieurs études confiant la gestion de la vaccination à des infirmières dédiées ou une consultation spécialisée. La prévention de l'hépatite B chez les sujets vulnérables requiert une approche systématique et pointilleuse qui devrait nous faire réévaluer l'opportunité de déléguer ces mesures préventives à des équipes dédiées, infirmières ou médicales.

INTRODUCTION

En présence d'un problème sanitaire clairement identifié et correctement apprécié, comme par exemple la transmission interhumaine du virus de l'hépatite B (VHB), l'attitude couramment admise consiste à chercher à éviter les situations comportant un risque de transmission ou, si le risque est inévitable, de prendre des mesures susceptibles de prévenir la transmission. Il en est notamment ainsi en Suisse dans les trois situations décrites ci-après. Dans notre pays, la responsabilité d'entreprendre les mesures médicales préventives contre l'hépatite B appartient a priori au médecin, et leur gestion est certainement de son ressort. Toutefois, le hiatus peut être considérable entre l'émission d'une recommandation et son application par le corps médical...

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VHB DE MÈRE À ENFANT

Vu la gravité potentielle d'une infection par le VHB quand elle affecte un nouveau-né (90% de probabilité d'évolution vers la chronicité), les autorités suisses de santé publique préconisent un dépistage prénatal de l'antigène de surface (HBs-Ag) chez toutes les femmes enceintes. Le but de ce dépistage est de permettre d'appliquer, dès la naissance d'un enfant de mère infectée, l'ensemble des mesures ayant fait leurs preuves dans la prévention de la transmission du VHB entre une mère et son enfant nouveau-né :^a a) une vaccination active (la première dose de vaccin dans les douze heures suivant la naissance, la deuxième à l'âge d'un mois et la troisième à l'âge de six mois); b) une immunisation passive, également dans un délai de douze heures après l'accouchement, pour assurer une protection immédiate (immunoglobuline spécifique anti-VHB) et c) le contrôle de la réponse immunitaire, quatre semaines après la troisième dose de vaccin, dans le but de s'assurer que celle-ci est suffisante pour lui assurer une protection à long terme.^a Cette prévention est efficace à condition que les critères de temps soient respectés et que toutes les mesures soient appliquées dans leur intégralité. La probabilité de transmission de mère à enfant, mesurée à 40% au moins en l'ab-



sence de prophylaxie,²⁻⁴ est réduite à 1-4% quand les trois mesures mentionnées précédemment sont appliquées.⁵⁻⁷

Or, plusieurs études internationales^{8,9} et suisses^{10,11} mettent en évidence le fait que le processus de prévention, même s'il est entamé *lege artis* en maternité, est ralenti, voire interrompu, lorsque l'enfant a quitté la pouponnière. En Suisse, la série de vaccinations n'est complétée que chez 83% des nourrissons, souvent bien au-delà du délai préconisé, et le contrôle de la réponse immunitaire n'est effectué que dans 38% des cas.¹¹ Les reports, interruptions et manquements divers ne reflètent pas un refus délibéré des médecins traitants d'appliquer la prévention, mais mettent en lumière les difficultés et imperfections du système: imprécision de la «lettre de sortie de la pouponnière» qui, le plus souvent, ne mentionne ni le calendrier ni le détail de la vaccination; remise de la «lettre de sortie» à la famille au risque que celle-ci omette de la transmettre au médecin concerné; perte de l'information lorsque le médecin informé n'est pas celui chez lequel se rend en fin de compte la famille, rendez-vous repoussés... En outre, bon nombre de familles concernées, parce qu'allophones, sont moins susceptibles de comprendre et de transmettre une information assez complexe et généralement donnée oralement en pouponnière. Ces divers écueils sont évitables ou surmontables, notamment par une intervention infirmière dédiée. Une observation hollandaise démontre que la couverture vaccinale chez les nourrissons de mère avec infection chronique est plus élevée dans la ville d'Amsterdam, où le suivi est assuré par une équipe infirmière *ad hoc*, que dans le reste du pays, où le suivi n'est pas aussi strictement organisé.¹²

PRÉVENTION DE L'ACQUISITION DU VHB CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS D'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

L'incidence et la prévalence de l'hépatite B sont plus importantes chez les individus infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) que dans la population générale (12,2 versus 0,33 cas d'infection aiguë/1000 personnes/année et 4-10% versus < 1% d'infection chronique).¹³ De plus, l'infection par le VHB a des conséquences plus graves dans cette population immunodéprimée avec un taux de mortalité plus élevé (3,7% versus 2,6%).¹³ En conséquence, il y a une recommandation claire que toute personne infectée par le VIH soit immunisée contre le VHB,^{14,15} même si, effectivement, la proportion des réponses vaccinales protectrices (taux d'anticorps anti-HBs ≥ 10 IU/l) est moins élevée chez ces patients immunodéprimés (18-61%) que chez les patients immunocompétents (90-95%). Les facteurs de non-réponse à la vaccination sont multiples et souvent combinés: âge avancé, consommation d'alcool, taux bas de lymphocytes T CD4+, virémie du VIH élevée et absence de traitement antirétroviral combiné. Actuellement, les recommandations préconisent l'administration d'une première série

de trois doses vaccinales (aux temps 0, 1 et 6 mois) dès le diagnostic de l'infection VIH et le contrôle de la réponse immunitaire un mois plus tard.

En réalité, la proportion de patients correctement vaccinés (≥ 3 doses) contre le VHB est faible dans la plupart des pays, comprise entre 14 et 62%. En Suisse, une étude récente effectuée dans le cadre de la cohorte VIH démontre que, si on excepte les personnes ayant subi une infection naturelle, seulement 30% de ces patients ont une immunité¹⁶ contre le VHB. Cette faible proportion ne reflète pas, chez ces patients, une incapacité de réponse à la vaccination mais une offre de vaccination insuffisante ou insuffisamment convaincante. Comme dans le cas de la prévention de l'hépatite B chez les enfants de mères avec infection chronique, l'étude suisse¹⁶ chez les sujets VIH démontre que ces défauts sont corrigés par une intervention infirmière dédiée comportant: a) la documentation du sérostatus de l'hépatite B quand cette information est manquante; b) la vaccination des patients non immuns selon le calendrier standard; c) le contrôle de la réponse immunitaire un mois après la troisième dose et d) une deuxième série de vaccinations chez les non-répondeurs. Avec cette procédure, la proportion de personnes immunes contre le VHB s'est améliorée de manière significative, passant de 32 à 76% en trois ans et demi.^{16,b} A titre de comparaison, dans le groupe de contrôle de l'étude suisse (celui dans lequel la prise en charge de la vaccination était effectuée par les médecins), le taux d'immunité vaccinale a augmenté modestement durant la même période, passant de 33 à 39% ($p < 0,001$).¹⁶

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VHB DE DONNEUR À RECEVEUR DE TRANSPLANTATION D'ORGANE

La transplantation est devenue une option thérapeutique habituelle pour les patients souffrant d'une insuffisance terminale d'un organe, permettant un allongement de la survie et une amélioration de la qualité de vie. En raison de la pénurie d'organes que nous connaissons, les sujets présentant les marqueurs sérologiques d'une hépatite B guérie (définie par la présence isolée de l'anticorps anti-HBc) sont admis comme donneurs d'organes. Dans cette situation (dite donneur anti-HBc positif), le risque de transmission du VHB par transplantation est négligeable pour autant que le receveur soit complètement vacciné avant la transplantation et que l'organe transplanté soit autre que le foie.¹⁷ Le problème est tout autre si le receveur n'est pas immun au moment de l'intervention ou si l'organe transplanté est le foie. Dans le premier cas, que ce soit par carence de vaccination ou non-réponse à celle-ci, le risque de transmission du VHB par transplantation autre qu'hépatique est faible (entre 1 et 5%) mais réel et suffisant pour justifier une prophylaxie antivirale chez le receveur (ordinairement lamivudine durant six à douze mois).¹⁷ Dans le deuxième cas, lorsque l'organe transplanté à partir d'un «donneur anti-HBc positif» est le foie, le risque de transmission du VHB est estimé entre 40 et 100% et le receveur doit subir une prophylaxie antivirale mixte (médicament antiviral et immunoglobuline anti-HBs) et très prolongée.¹⁷ A l'évidence, aucune des deux situations ci-dessus n'est satisfaisante, ni simple, et une immunité anti-

b Les personnes non immunes à la fin de l'étude sont en majorité (62%) des non-répondeurs et dans une moindre mesure (19%) des patients refusant la vaccination. Viennent ensuite les patients sans contrôle de la réponse immunitaire, les patients incomplètement vaccinés... et les sujets déjà infectés.



VHB efficace serait la bienvenue. Dans ce contexte, une étude récente indique que l'immunité vaccinale est capable de supprimer le risque de transmission du VHB par transplantation hépatique si le taux d'anticorps anti-HBs chez le candidat à la transplantation est supérieur à 1000 U/l à l'issue de la vaccination.¹⁸ Cette observation renforce le rôle potentiel de la prévention vaccinale et justifie la recommandation que, pour tout candidat à toute transplantation d'organe, la vaccination contre l'hépatite B et le contrôle de la réponse immunitaire fassent partie de la prise en charge standard.¹⁹

Là aussi, les études démontrent que la couverture vaccinale est loin d'être optimale chez les candidats à une transplantation.²⁰ Une observation suisse, portant sur une cohorte de 44 enfants ayant reçu une transplantation hépatique entre 1990 et 2002, dénombre cinq enfants partiellement vaccinés et un enfant complètement vacciné.²¹ En réaction à cette observation, l'équipe en charge des candidats à la transplantation hépatique a mis en place une intervention systématique, tant avant qu'après transplantation, fondée sur: a) un examen minutieux des antécédents vaccinaux avant transplantation; b) un rattrapage des vaccinations ou doses manquantes avant transplantation; c) la mesure des réponses immunes postvaccinales avant transplantation et d) la mesure de l'immunité vaccinale un an après transplantation et annuellement par la suite. Au prix de cet effort, la proportion d'enfants immuns et protégés contre le VHB au moment de l'intervention est effectivement considérablement accrue, passant de 9 à 85%.²²

DISCUSSION

Le principe est simple: la prévention de l'hépatite B est une nécessité chez les sujets à risque particulièrement élevé d'évolution sévère que sont les enfants de mère avec infection chronique, les patients infectés par le VIH et les receveurs de transplantation d'organe. Au-delà de ce principe simple, il est vrai que l'application pratique de la vaccination est assez complexe: exigence de plusieurs doses, respect d'un intervalle minimum entre le début et la fin de la vaccination, contrôle de la réponse immunitaire. Il est vrai aussi que, globalement considérés, les patients concernés présentent des caractéristiques sociales ou médicales propres à complexifier la prise en charge par le médecin traitant. Il est encore exact que ces patients sont susceptibles de présenter diverses pathologies intercurrentes amenant le médecin traitant à repousser la vaccination à des jours meilleurs. Cependant, cette accumulation de facteurs plutôt

défavorables n'est vraisemblablement pas la seule explication au déficit de vaccination observé. Le médecin y joue certainement son rôle: par exemple, le pédiatre de pouponnière pressé qui transmet une information écrite incomplète au pédiatre traitant; ou une information orale à des parents pas nécessairement susceptibles de la faire suivre dans son intégralité; ou le médecin de la consultation VIH qui estime que le problème du jour soulevé par son patient justifie un report de la vaccination; ou le médecin de consultation prétransplantation qui répugne à faire subir des injections supplémentaires à son patient déjà très «sollicité». A ces raisons organisationnelles ou empathiques s'ajoutent une perception erronée du risque infectieux couru par ces patients ainsi que la croyance, scientifiquement infondée, que la vaccination sera totalement inefficace vu l'état immunitaire du patient, ou qu'elle va aggraver son état.

CONCLUSION

Les recommandations de prévention sélective de l'hépatite B ne sont pas toujours suivies par les médecins, et rarement «à la lettre», tant chez les enfants de mère avec infection chronique que chez les sujets immunocompromis. Cette situation peut refléter une méconnaissance des recommandations, des difficultés pratiques ou des croyances erronées chez les médecins supposés appliquer les mesures préventives. Il en découle une insuffisance de la couverture vaccinale. Cette dernière peut être améliorée au prix d'un effort d'organisation et d'une approche systématique et pointilleuse du problème. L'expérience, tant internationale que suisse, indique que ces deux dernières conditions sont satisfaites quand la tâche est confiée à des équipes infirmières dédiées ou à des consultations spécialisées de vaccination. ■

Implications pratiques

- > L'immunisation active et passive contre l'hépatite B est formellement indiquée chez le nouveau-né de mère avec une hépatite B chronique et la vaccination contre l'hépatite B vivement indiquée chez les sujets immunodéprimés
- > Le taux de couverture vaccinale est insuffisant, tant chez les nouveau-nés que chez les patients immunodéprimés
- > La mise en place d'interventions systématiques par des équipes dédiées ou spécialisées se traduit par une amélioration de la couverture vaccinale

Bibliographie

- * Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. Complément aux Directives et recommandations N° 2. Berne: OFSP, 2007.
- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. E antigen and anti-E in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Eng J Med* 1976;294:746-9.
- Biswas S, Gupta I, Ganguli NK, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen in pregnant mothers and its

- perinatal transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83:698-700.
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Eng J Med* 1975;292:771-4.
- Marion SA, Pastore MT, Pi DW, et al. Long term follow up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994;140:734-46.
- Mele A, Tancredi F, Romano L, et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis* 2001;

- 184:905-8.
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
- Larcher VF, Bourne J, Aitken C, et al. Overcoming barriers to hepatitis B immunization by a dedicated hepatitis B immunization service. *Arch Dis Child* 2001;84: 114-9.
- Euler GL, Copeland JR, Rangel MC, et al. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born



to hepatitis B surface antigen-positive women. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:123-9.

10 Rhiner J, Pfister R, Nassehi Tschopp Y, et al. Selective immunization strategy to protect newborns at risk for transmission of hepatitis B: Retrospective audit of vaccine uptake. *Swiss Med Wkly* 2007;137:531-5.

11 Heininger U, Vaudaux B, Nidecker M, et al. Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:248-50.

12 ** Van Steenberghe JE, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998. *Vaccine* 2001;20:7-11.

13 Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003;188:571-7.

14 * Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al; Recommendations from CDC, the National Institutes of Health,

and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:75-84.

15 * Kim HN, Harrington RD, Crane HM, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: Current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS* 2009;20:595-600.

16 ** Boillat Blanco N, Probst A, Waelti Da Costa V, et al. Impact of a nurse vaccination program on hepatitis B immunity in a Swiss HIV clinic. *J AIDS* 2012;58:472-4.

17 Levitsky J, Doucette K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl. 4):S116-130.

18 Lin CC, Chen CL, Concejero A, et al. Active immunization to prevent de novo hepatitis B virus infection in pediatric live donor liver recipients. *Am J Trans-*

plant 2007;7:195-200.

19 * Bihl F, Hadengue A, Siegrist CA. Vaccination des patients souffrant de maladies chroniques du foie. *Rev Med Suisse* 2007;3:1950-1.

20 Ueschel S, Cremer S, Birnbaum J, et al. Lack of serologic immunity against vaccine-preventable diseases in children after thoracic transplantation. *Transpl Int* 2010;23:619-27.

21 Diana A, Posfay-Barbe K, Belli DC, et al. Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: A 12-yr review of the Swiss national reference center. *Pediatr Transplant* 2007;11:31-7.

22 ** L'Huillier AG, Wildhaber BE, Belli DC, et al. Successful serology-based intervention to increase protection against vaccine-preventable diseases in liver-transplanted children: A 19-yr review of the Swiss national reference center. *Pediatr Transplant* 2012;16:50-7.

* **à lire**

** **à lire absolument**