

# PROPHYLAXIE DE L'HEPATITE A VIRUS B EN DEBUT D'ENFANCE — IMMUNOGLOBULINES SPECIFIQUES ANTI-HBs (HBIG)

MINORU TANABE, HIROMICHI NOGUCHI,  
KAZUO TSUZUKI, SHIGERU MINOWA,  
MASUMI TSUYUKI, et SHIGEMITSU ITOH

*Service de Pédiatrie, Hôpital Chukyo, 1-23 sanjo-cho, Minami-ku,  
NAGOYA, JAPON*

## ABSTRACT

To prevent the vertical transmitted HB carrier state, we used hepatitis B immune globulin (HBIG). 16 children of HBs-Ag and HBe-Ag positive carrier mother were given HBIG within 24 hours after birth. Subsequently they were given HBIG properly during 12 months. Of 16 children, 13 remained HBs-Ag negative and 3 of 13 gained antibody anti-HBs. In 2 children HBs-Ag became positive and acute hepatitis occurred because the interval of HBIG administration was too long. HBIG is effective for the prevention of perinatal transmission of HB virus (HBV) carrier state, but the careful follow up is required.

Key words: HBIG, HBs-Ag, HBe-Ag, HBV carrier mother, vertical transmission

## AVANT-PROPOS

Il est sur le point d'être éclairci que le portage chronique du virus de l'hépatite B, état de l'infection continuelle du virus, a des rapports étroits avec la déclaration à l'âge mûr de l'hépatite chronique active, de la cirrhose ou du cancer au foie.<sup>1)</sup> Au Japon où le nombre estimé de porteurs de ce virus est de 2 ou 3 % de la population (environ 3 millions), il est exigé d'établir sans tarder des mesures préventives contre le portage chronique, c'est-à-dire contre des maladies à l'âge moyen.

Il est admis que l'infection dès l'enfance joue un grand rôle dans le portage de l'HBV. Parmi les chemins infectants à cette période, la transmission verticale d'une mère porteuse chronique à son enfant est principale; d'après un rapport, la plupart des enfants nés des mères antigène HBe positives et laissés sans aucun traitement deviennent porteurs, 6 mois après la naissance.<sup>2,3)</sup> De sorte que l'interruption de la transmission mère-enfant semble le plus urgent pour réduire le nombre d'enfants porteurs chroniques.

Nous rapportons ici nos essais sur l'efficacité de l'HBIG (immunoglobulines spécifiques anti-HBs) contre le portage chez les nouveau-nés de mères porteuses chroniques de l'HBV, dont nous avons traité 16 cas depuis 1978.

## SUJETS

Notre étude porte sur les enfants de mères antigène HBe positives nés dans l'Hôpital

田辺 稔・野口弘道・都築一夫・美濃和茂・露木ますみ・伊東重光

Received for Publication October 6, 1983

Chukyo. Les femmes encientes antigène HBs positives ont été soumises à l'examen de l'antigène-anticorps HBe dans le département de médecine internes dudit hôpital. Aux femmes antigènes HBe positives, des médecins et des pédiatres ont expliqué le risque de la transmission mère-enfant de l'HBV et l'essai de prévention du portage des enfants avec l'HBIG. Au cas où les parents souhaitent le traitement proposé, le nom et le terme de l'accouchement sont inscrits; de plus, l'examen de l'HBV est exécuté sur les pères et les frères et soeurs. Dès l'accouchement l'HBIG est administré aux enfants après avoir réconfirmé l'intention des parents, et suivi périodiquement par une suite d'observations et par l'administration supplémentaire. Depuis 1982, le vaccin de l'hépatite B étant réalisé, nous avons proposé aux parents deux traitements possibles, soit l'utilisation unique de l'HBIG, soit l'utilisation simultanée dudit vaccin.

Nous avons observé 16 cas avec l'administration seule de l'HBIG pendant plus de 12 mois jusqu'à août 1983.

## METHODE

L'antigène HBs chez les mères est préalablement mesuré par la méthode RPHA et l'antigène HBe par la méthode RIA. Dès l'accouchement l'antigène HBs dans le sang de cordon ombilical est mesuré par la méthode RPHA; au cas négatif, l'HBIG (produit de Kaketsuken ou de Midori-juji) est donné dans 24 heures suivant la naissance. L'HBIG est injecté intramusculairement aux fesses, pour la première fois, aux 13 cas 0,16 ml/kg et aux 3 cas autres 1 ml sans tenir compte du poids de l'enfant et depuis, pour tous les cas 1 ml sans distinction. Au cas du sang de cordon ombilical antigène HBs positif, nous ne donnons pas l'HBIG en pensant que l'HBV est transmis à l'enfant transplacentairement.

Après les administrations, la consultation est faite en principe chaque mois, pendant laquelle sont examinés l'antigène HBs par méthode RPHA et l'anticorps HBs par méthode PHA pour constater l'absence de l'HBV; au cas où le taux d'anticorps est plus bas que  $2^3$ , 1 ml de l'HBIG est injecté supplémentairement pour maintenir le niveau quantitatif de l'anticorps HBs dans le sang. Parallèlement sont exécutés l'uroscopie, et la mesure des taux d'ALT, de globule blanc, et rouge et de chaque immunoglobuline qui annonce l'existence ou l'absence d'anomalie de foie et d'effets secondaires. De plus l'anticorps HBe dans le serum des enfants conservé par congélation est mesuré après coup.

Pendant toute la période de l'observation, les mères sont permises d'avoir des contacts ordinaires avec leur enfant sans aucune interdiction particulière, telle que le lait maternel.

## RESULTAT

Dans tous les cas l'accouchement fut naturel et sans complication; tous les enfants eurent plus de 3000 grammes de poids, sauf le 13<sup>e</sup> cas pesant 2450 grammes. Le tableau présente les résultats d'examen concernant les membres de famille; à l'exception de 3 pères non examinés, 12 sur 13 furent anticorps HBs positifs et l'un fut antigène HBs positif. Parmi eux, 4 cas anticorps HBs positifs et le seul antigène HBs eurent évidemment l'antécédent de l'hépatite. Les 16 enfants examinés eurent au total 9 frères et soeurs. Chez le frère âgé d'un an et demi du cas 7, et de celui âgé de 3 ans et 2 mois du cas 8, l'hépatite active dura pendant plus d'un an.

La figure 1 montre les changements d'antigène et anticorps HB chez chaque cas en rapport avec les administrations de l'HBIG; l'observation dura au moins 12 mois et au maximum 33 mois. Chez tous les 15 cas examinés le sang de cordon ombilical fut antigène HBs négatif. 13

Cas	Noms	Sexe	Poids de naissance(g)	Mère		Père		Frère/Soeur		
				Age(ans)	Age(ans)	Profil serologique	Anamnèse d'hépatite	Sexe	Age(ans)	Profil serologique
1	M.T.	M	3100	29	35	anti-HBs(+)		F	5	HBs-Ag(+) <sup>*1</sup>
								F	0	HBIG <sup>*2</sup>
2	W.M.	M	3000	29	31	HBs-Ag(+)	(+)	M	3	HBs-Ag(+)
3	I.Y.	F	3000	24	25	anti-HBs(+)	(+)			
4	H.T.	M	3400	26	29	anti-HBs(+)				
5	O.S.	F	3450	26	27	anti-HBs(+)	(+)	M	3	HBs-Ag(+)
6	M.R.	F	2650	29	35	anti-HBs(+)		F	5	HBs-Ag(+) <sup>*1</sup>
								M	0	HBIG <sup>*3</sup>
7	T.S.	F	3600	25	29	—		M	1	HBs-Ag(+) Hepatitis
8	Y.M.	M	3320	29	34	—		M	3	HBs-Ag(+) Hepatitis
9	N.S.	F	3350	28	28	anti-HBs(+)		F	4	HBs-Ag(+)
								M	2	HBs-Ag(+)
10	S.K.	M	3200	23	29	anti-HBs(+)	(+)			
11	S.A.	F	3540	33	32	anti-HBs(+)				
12	T.K.	M	2560	22	23	anti-HBs(+)				
13	M.Y.	F	2450	25	30	anti-HBs(+)				
14	Y.R.	F	2800	29	34	anti-HBs(+)				
15	K.K.	M	3080	27	27	—				
16	K.M.	F	2560	22	23	anti-HBs(+)	(+)			

\* 2 et \* 3 sont des jumeaux  
 (\* 2 = Cas n° 6, \* 3 = Cas n° 1)

Tableau Résumé clinique des enfants et leurs familles



cas sur 16 restèrent négatifs même 12 mois après la naissance, et on leur répéta l'administration de l'HBIG au moins 4 fois, au plus 7 fois (en moyenne 5, 9 fois). L'observation après la dernière administration atteignit dans le cas maximal 20 mois.

Par la suite, comme indiqué dans la figure 2, le cas 14 et le cas 16 devinrent provisoirement antigène HBs positifs et le taux d'ALT augmenta. Et depuis, avec la normalisation du taux d'ALT, l'anticorps HBc apparut. Ce fut l'hépatite aiguë causée par l'infection de l'HBV tout comme chez les adultes. Le cas 15, antigène HBs négatif lors de notre examen du sang du cordon ombilical, devint positif à l'âge d'un mois; il devint finalement porteur chronique. Dans nos observations nous n'avons jamais remarqué d'action secondaire du HBIG; seulement dans deux cas où l'intervalle d'administrations est trop espacé, l'hépatite aiguë apparut. Parmi les 13 premiers cas, c'est-à-dire à l'exception des cas 14, 15 et 16, l'anticorps HBc fut mesuré chez 10 cas, et chez les cas 2, 6 et 10 l'anticorps HBc réapparut.

## DISCUSSION

L'enfant de mère antigène HBs antigène HBe positive est exposé à un grand risque de la transmission de l'infection de l'HBV; selon Goudeau,<sup>3)</sup> au cas où la mère est positive au dernier trimestre de la grossesse 90 ~ 100 % des enfants sont infectés. On dit que les nourrissons qui n'ont pas encore la fonction immunitaire parfaite, ont en particulier tendance de devenir porteurs sans apparition de l'hépatite lors de la transmission. Nous n'avons pas observé un cas sans traitement de l'HBIG, mais tous leur frères et soeurs sont porteurs chronique de l'HBV. Quant aux pères 12 cas sur 13 sont anticorps HBs positifs dont les trois ont l'antécédent évident de l'hépatite aiguë apparue dans 6 mois après le mariage. Le reste des positifs, 9 cas d'hépatite qui ne sont pas diagnostiqués, ont eu tout de même des symptômes semblables à l'influenza dans quelque mois après le mariage. Cela permet de supposer une transmission de l'infection de l'épouse. Le fait que l'HBV de mère est transmis à son mari et à ses enfants avec une grande probabilité suggère la nécessité indiscutable de prendre des mesures préventives pour les enfants attendus.

Des essais de prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B par l'administration de l'HBIG aux nouveau-nés de mères antigène HBs positives sont rapportés par Kohler et coll.<sup>4)</sup> (1974), Verma et coll.<sup>5)</sup> (1976), Beasley et coll.<sup>6)</sup> (1978), et Reesink et coll.<sup>7)</sup> (1979). Les premiers rapportent l'efficacité préventive de l'HBIG pendant de 4 à 7 mois après la naissance chez les enfants de deux mères antigène HBs positives et de deux mères atteintes de l'hépatite juste avant l'accouchement. Verma et coll. admettent, d'après leur rapport, l'efficacité de "l'immune serum globulin ISG" contenant de 32 fois à 64 fois d'anticorps HBs pendant de 7 à 9 mois après la naissance chez les enfants de 7 mères atteintes de l'hépatite dans le dernier trimestre de la grossesse. D'autre part, Beasley rapporte que l'on n'a pas une différence importante entre le groupe traité avec l'HBIG et l'autre avec l'ISG ou l'albumine, dans les essais exécutés en Taiwan en 1978. Cependant ce rapport ne prouve pas la nullité de l'HBIG, l'administration étant trop tardive dans beaucoup de cas. En 1981 Beaseley<sup>8)</sup> que le taux d'enfants devenus antigène HBs positifs est beaucoup plus bas en cas de l'administration immédiatement après la naissance (au plus tard dans 48 heures) que dans le cas de l'administration après 48 heures. D'après Reesink, l'administration répétée de l'HBIG chaque mois jusqu'à l'âge de 6 mois garde tous les 21 nouveau-nés antigène HBs négatifs. Dans ces rapports, tous les mères étant antigène HBs positives, on ne tient pas compte de l'antigène HBe. Au Japon en 1979, Matsumoto et coll.<sup>9)</sup> ont premièrement démontré l'efficacité des HBIG. En 1981, Yano et coll.<sup>10)</sup> ont traité avec l'HBIG les enfants de mères antigène HBs et HBe positives dont un cas seul sur 32 cas (3,1 %) devient porteur. Dans nos cas toutes les

mères étant antigène HBe positives, nous réussissons d'empêcher 13 cas sur 16 (81,3 %) de devenir positifs pendant l'observation par la suite durant plus de 12 mois. Chez deux cas (12,5 %) l'anticorps HBs apparaît après l'augmentation provisoire du taux d'ALT, et par la suite il est semblable à l'hépatite aiguë chez les adultes. Le cas 14, un de ces deux, laissé sans traitement après l'administration de l'HBIG à la naissance et à l'âge de deux mois, a des symptômes de l'hépatite aiguë pyrexie, ictère, tumeur au foie et à la rate, et ascite. Le taux d'ALT devient normal dans environ un mois, et depuis apparaît l'anticorps HBs. Le cas 16, administré de l'HBIG à la naissance, n'est venu se faire examiner à l'hôpital, qu'à l'âge de 4 mois. On a observé l'antigène HBs positif et l'augmentation légère du taux d'ALT, mais aucune anomalie perceptible. Et depuis, l'anticorps apparu à l'âge de 6 mois persiste. A ces deux cas, l'intervalle trop grand des administrations de l'HBIG a baissé la quantité de l'anticorps HBs injecté dans le sang et causé l'infection du virus de l'HBV et enfin l'hépatite aiguë. Cela convient au premier but de prévenir le portage, mais en exposant l'enfant à un danger même provisoire, d'où il faut être prudent lors de traitement avec l'HBIG. En fin de compte, nous n'avons qu'un cas devenu porteur (6,3 %), le cas 15, qui est déjà devenu antigène HBs positif à l'âge d'un mois; cela suggère une possibilité d'infection prénatale que prouve le fait que le sérum réservé est antigène HBs positif par la méthode RIA, bien que le sang du cordon ombilical est négatif par la méthode RPHA. Comme la méthode RIA, plus sensible que la méthode RPHA, exige du temps, il ne convient pas au traitement proposé par Barseley,<sup>8)</sup> à savoir l'administration de l'HBIG dans 48 heures après la naissance. Et au niveau théorique, il y a une possibilité de l'"immune complex disease" au cas où l'on donne de l'HBIG à haute unité d'anticorps à l'enfant déjà infecté de l'HBV. Cependant, en réalité, d'après Telischi et coll.<sup>11)</sup> l'administration de l'HBIG après une transfusion du sang antigène HBs positif ne cause ni de trouble ni de complément, ni d'immunoglobulines et ni d'urine. Si la fréquence de l'"immune complex disease" est zéro ou négligeable, il est convenable, en réalité, d'administrer l'HBIG à tous les enfants nés de mères porteuses chroniques, antigène HBe positives, immédiatement après la naissance sans examen du sang de cordon ombilical, même dans l'établissement qui manque d'équipement spécial.

Quant à l'anticorps HBc, transmis transplacentairement de la mère porteuse à son enfant, va disparaître, si l'HBV n'est pas infecté. Parmi dix cas où l'anticorps HBc mesuré, 3 cas (cas 2, 6 et 10) deviennent anticorps HBc positifs respectivement à l'âge de 20 mois, de 18 mois et de 16 mois, en même temps que l'augmentation à nouveau du taux de l'anticorps HBs une fois baissé. Il est donc probable de penser que l'anticorps HBs signifie l'immunité active, causée par la transmission de l'HBV quelque mois précédent à l'apparition de l'anticorps HBc. D'autre part, dans les sept cas où l'anticorps HBc n'est pas observé, il y a dorénavant une possibilité indéniable de la déclaration de l'hépatite B causée par l'HBV infecté en même temps que la disparition de l'anticorps HBs de l'immunité négative. D'où il faut l'administration continue de l'HBIG ou la prévention avec le vaccin.

Notre présente étude porte sur les enfants nés de mères antigène HBe positives. Selon Shiraki et coll.<sup>12)</sup> la transmission de l'HBV peut arriver et causer l'hépatite aiguë chez l'enfant, même en cas où la mère anticorps HBe positive; il est nécessaire de penser à l'administration de l'HBIG à l'enfant né de mère anticorps HBe positive.

Il vaut mieux mettre l'accent sur la possibilité de l'apparition de l'hépatite aiguë observée chez un de nos cas, causée par l'HBIG, car tous les rapports cités, différent sur le point de l'effet préventif de l'HBIG à cause des différences du sujet, du temps et de la manière de l'administration, mais mentionnent uniformément l'absence d'action secondaire sévère.

Maintenant on commence des essais de prévention de la transmission mère-enfant de l'HBV en utilisant le vaccin HB et l'HBIG; il faut mettre au point la méthode administrative

efficace et sûre, en se basant sur les connaissances du HBIG obtenues lors de nos essais.

## CONCLUSION

Nous avons essayé de prévenir avec l'HBIG le portage des 16 enfants nés de mères antigène HBs et HBe positives; les 13 cas sur 16 restent antigène HBs négatifs pendant l'observation de plus de 12 mois. Les 3 autres cas ont gagné l'anticorps HBs d'immunité active. Les 2 cas, administrés au HBIG à un trop long intervalle, ont l'hépatite aiguë, mais avec l'amélioration de la maladie ils ont gagné l'anticorps HBs. L'un est devenu porteur à cause de la transmission transplacentaire de l'HBV. En conclusion, l'HBIG est efficace pour prévenir le portage des nouveau-nés, sauf les cas de la transmission de l'infection prénatale; il faut alors observer prudemment la suite car il y a une possibilité de l'apparition de l'hépatite aiguë. Finalement afin de prévenir la transmission de l'infection à long terme, il vaut mieux tenir compte de l'utilisation, en parallèle, du vaccin HB.

## REMERCIEMENT

Les auteurs remercient le Professeur associé M. Yano (Univ. de Nagasaki) pour ses conseils, et les Drs. H. Kanoh et M. Mizokami (Hôpital Chukyo) pour leur aimable collaboration.

## REFERENCES

- 1) Larouze, B., *et al.*: Host responses to hepatitis-B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families. *Lancet*, *ii*, 534, 1976.
- 2) Okada, K. *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. Engl. J. Med.*, **294**, 746, 1976.
- 3) Goudeau, A.: Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B. *Nouv. Presse Med.*, **11**, 3051, 1982.
- 4) Kohler, P.F., *et al.*: Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 1378, 1974.
- 5) Verma, R.R.: Hepatitis B surface antigen carrier state in neonates; Prophylaxis with serum globulin. *JAMA*, **236**, 2302, 1976.
- 6) Beasley, R.P. *et al.*: In *Viral Hepatitis*, ed. by Vyas, G.N. *et al.*, Franklin Inst. Press. Phil., 1978, P.333.
- 7) Reesink, H.W. *et al.*: Prevention of chronic HBs Ag carrier state in infants of HBs Ag-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. *Lancet*, *ii*, 436, 1979.
- 8) Beasley, R.P. *et al.*: Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, *ii*, 388, 1981.
- 9) Matsumoto, Y. *et al.*: Prophylaxis of hepatitis B virus infection with HBIG in newborn infants. *Shusanki-igaku*, **9**, 615, 1979. (in Japanese)
- 10) Yano, M. *et al.*: Prevention of hepatitis B virus infection in newborn infants of HBs-Ag positive mothers. *Shindan to Chiryō*, **69**, 735, 1981. (in Japanese)
- 11) Telischi, M. *et al.*: Transfusion of hepatitis B surface antigen-positive plasma. Prophylaxis with hepatitis B immune globulin. *JAMA*, **244**, 2312, 1980.
- 12) Shiraki, K. *et al.*: Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis Be antigen. *J. Pediatr.*, **97**, 768, 1980.