

PROPHYLAXIE DE L'HEPATITE A VIRUS B EN DEBUT D'ENFANCE — LE VACCIN CONTRE L'HEPATITE B (HBVAc)

MINORU TANABE¹⁾, HIROMICHI NOGUCHI¹⁾, KAZUO
TSUZUKI¹⁾, SHIGERU MINOWA¹⁾, MASUMI TSUYUKI¹⁾,
AKIHITO TSUJI¹⁾, SHIGEMITSU ITOH¹⁾, HIDEYUKI
KANO²⁾, TOSHITO KATO²⁾, MASASHI MIZOKAMI²⁾

1) Service de Pédiatrie, Hôpital Chukyo, 1-23 Sanjo-cho, Minami-ku,
NAGOYA, JAPON

2) Service de Médecine Interne, Hôpital Chukyo, 1-23 Sanjo-cho, Minami-ku,
NAGOYA, JAPON

ABSTRACT

Three doses of inactivated hepatitis B vaccine were given to 33 healthy children aged less than 5 years. Of those HBVAc recipients who were seronegative before vaccination, 79% had a specific anti-HBs response without any side effects. As this vaccine is safe and immunogenic in neonates, it is possible to use it for the prevention of mother-to-infant transmission of HBV.

Keywords: Hepatitis B virus, Antibody to hepatitis B surface antigen, Hepatitis B vaccine

AVANT-PROPOS

Les maladies infectieuses qui menacent l'être humain sont pour la plupart vaincues grâce à la diffusion de l'éducation hygiénique, à l'amélioration des conditions d'environnement, par exemple l'aménagement d'aqueducs et d'égouts, et à l'exploitation d'antibiotiques et de vaccins. Pour la variole, l'OMS est enfin parvenue à déclarer son extinction à la deuxième centenaire de l'exploitation de la vaccination. Parmi les maladies infectieuses particulières aux enfants, il est déjà possible de prévenir la rougeole, la rubéole et les oreillons; on a commencé en partie à utiliser le vaccin contre la varicelle. Maintenant que l'on a ainsi réussi à enrayer presque toutes les maladies infectieuses, l'hépatite virale est, dit-on, la dernière menace; surtout on ignore encore le virus de l'hépatite non A-non B. Les études sur le virus de l'hépatite B qui est en rapporté troit avec l'hépatite chronique, la cirrhose, le cancer au foie etc, ont abouti à l'exploitation du vaccin et permettront bientôt de le mettre en pratique. Il y a déjà des rapports concernant la vaccination essayée sur les malades et sur les personnes travaillant à la section de la dialyse sanguine, parmi qui l'hépatite B se manifeste fréquemment,¹⁾²⁾³⁾ ainsi que sur les homosexuels aux Etats-Unis.⁴⁾ Toutes les vaccinations signalées sont accompagnées par l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (HBIG), sauf la première expérience exécutée au Sénégal, en Afrique;⁵⁾ celle-ci est le seul résultat rapporté concernant l'utilisation unique de l'HBVAc.

Nous communiquons ici notre expérience sur le changement quantitatif de l'anticorps HBs dans le sang et les effets secondaires causés par la vaccination de l'HBVAc, chez des enfants jusqu'à l'âge de cinq ans.

田辺 穰・野口弘道・都築一夫・美濃和茂・露木ますみ・辻 明人・伊東重光・加納英行・加藤寿人・溝上雅史

Received for Publication November 17, 1983

SUJETS

Notre étude concerne les enfants jusqu'à l'âge de cinq ans, répartis en deux groupes; le premier groupe est constitué de 18 enfants de la pouponnière attachée à l'hôpital Chukyo, dont les parents ont souhaité la vaccination; ils sont tous antigène et anticorps HBs négatif. Le deuxième groupe de 15 enfants de mères porteuses chroniques, anticorps HBe positives, dont les parents ont donné leur consentement à la vaccination. Les détails des sujets sont comme suit: 9 enfants âgés de moins d'un an, 9 âgés de 1 à 2 ans, 7 âgés de 3 à 5 ans, au total 33 enfants: le plus petit a 2 mois et le plus grand 4 ans et 8 mois. Le rapport de sexe masculin sur féminin est 23 sur 10.

âge (an)	nombre d'enfants	garçons	filles
< 1	9 (6)	4 (3)	5 (3)
1 - 2	9 (4)	7 (2)	2 (2)
2 - 3	7 (2)	5 (1)	2 (1)
3 - 5	8 (3)	7 (2)	1 (1)
Total	33 (15)	23 (8)	10 (7)

() : nombre de mères anticorps anti-HBe positives

Tableau 1. Détails des enfants vaccinés

METHODE

Nous avons utilisé le vaccin inactivé de l'hépatite B qui a été exploité par le Ministère de la Santé Publique. (produit par l'Institut Kitazato et contenant 40 $\mu\text{g/ml}$ de la protéine antigène HBs à l'aide de l'adjuvant, hydroxyde de l'aluminium). Nous avons répété trois fois la vaccination de 10 μg (0,25 ml) de l'HBVac par l'injection sous-cutanée; la deuxième vaccination (V2) et la troisième (V3) ont été faites respectivement un mois et six mois après la première (V1). Nous avons prélevé le sang des enfants avant la première injection et depuis, nous avons continué la prise du sang et la consultation suivant la procédure présentée dans la figure 1, afin d'observer les actions secondaires et de mesurer l'antigène-anticorps HBs et

Protocole de la vaccination

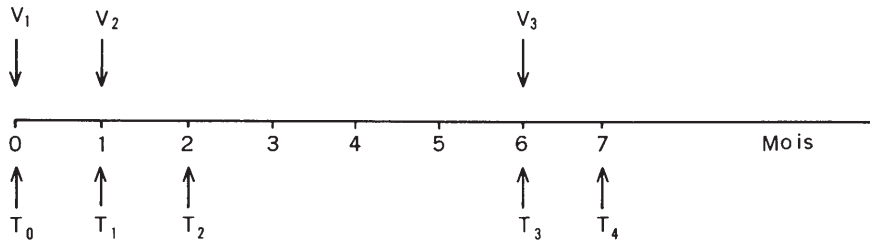
V_i : Vaccin HBT_i : Prise du sang

Fig. 1. Protocole de la vaccination

l'anticorps HBc par la méthode RIA (Ausria 11-125, Ausab kit, Anti-HBc kit). En même temps sont examinés, s'il est possible, le taux d'ALT et d'AST, de globules rouges, de globules blancs, le complément, les immunoglobulines, l'urine etc. Les limites de la positivité sont définies par le "cut off index": pour l'antigène HBs plus de 5, pour l'anticorps HBs plus de 2 et pour l'anticorps HBc plus de 70% d'inhibition. Le taux de positivité de chaque couche est toujours examiné statistiquement par vérification F.

RESULTATS

Lors du premier examen tous les cas étaient antigène anticorps HBs et anticorps HBc négatifs; après la vaccination le taux de positivité de l'anticorps HBs est devenu 42,4% un mois après la deuxième injection (T₂), 54,5% cinq mois après la deuxième (T₃), 79,3% un mois après la troisième (T₄). La section de confiance du taux de positivité après la troisième injection, calculée par vérification-F, était de 63% à 90% (degré de l'authenticité 90%); le taux était plus haut chez le premier groupe (86,7%) que chez le deuxième (71,4%) (degré de fausseté 5%). Nous avons comparé le taux de chaque couche d'âge (Figure 2) mais sans examen statistique, à cause de l'insuffisance du nombre de cas; le taux était haut dans le groupe de l'âge de moins de 1 an: 5 positifs sur 9 personnes (55,6%) un mois après la deuxième injection, et 8 positifs sur 8 (100%) après la troisième.

Après la vaccination de l'HBV_{ac}, les effets secondaires qui suivent ordinairement l'injection du vaccin n'ont pas été observés, tels que fièvre, mauvaise humeur, erythème de la partie injectée, l'antigène HBs l'anticorps HBc restant négatifs, sans aucune anomalie d'AST, d'ALT, de complément, d'immunoglobulines ni d'urine.

DISCUSSION

L'exploitation du vaccin de l'hépatite B est commencée en 1971 par l'épreuve de Krugmann⁶⁾ et coll. qui ont expérimenté le vaccin sur les hommes, le sérum d'un malade une

Taux de positivité de l'anticorps HBs après la vaccination

	T ₁ après la 1 ^{ère} injection	T ₂ après la 2 ^e injection	T ₃ avant la 3 ^e injection	T ₄ après la 3 ^e injection
âge (an)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	1/9 (11.1)	5/9 (55.6)	6/9 (66.7)	8/8 (100)
1 - 2	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)	2/9 (22.2)	5/8 (62.5)
2 - 3	0/7 (0)	5/7 (71.4)	6/7 (85.7)	6/7 (85.4)
3 - 5	0/8 (0)	2/8 (25.0)	4/8 (50.0)	4/6 (66.7)
Sexe masculin	1/23 (4.3)	11/23 (47.8)	14/23 (60.9)	17/20 (85.0)
féminin	1/10 (10.0)	3/10 (30.0)	4/10 (40.0)	6/9 (66.7)
Groupe 1 ^{er}	2/18 (11.1)	8/18 (44.4)	11/18 (61.1)	13/15 (86.7)
2 ^e	0/15 (0)	6/15 (40.0)	7/15 (46.7)	10/14 (71.4)
Total	2/33 (6.1)	14/23 (42.4)	18/33 (54.5)	23/29 (79.3)

Tableau 2. Taux de positivité de l'anticorps HBs après la vaccination

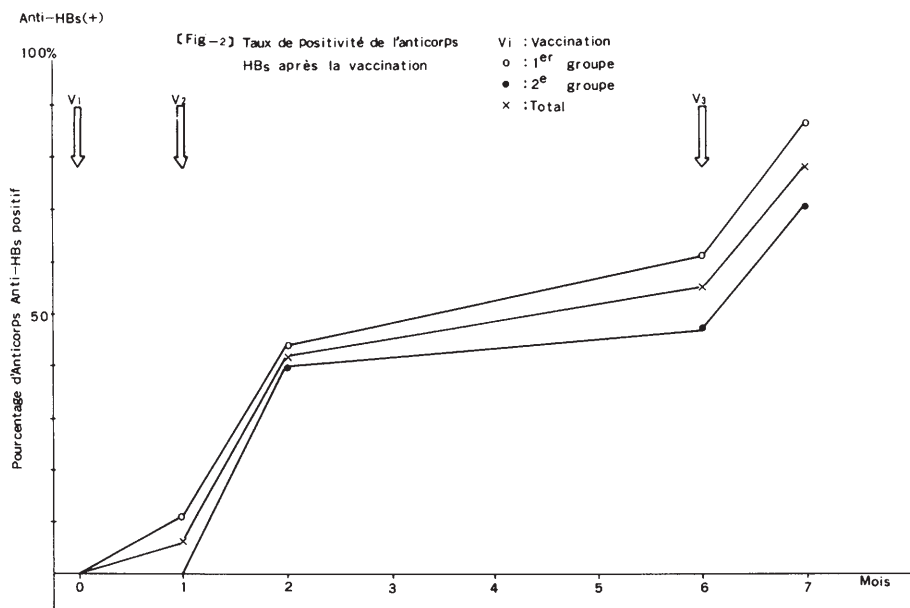


Fig. 2. Taux de positivité de l'anticorps HBs après la vaccination

fois chauffé. Purcell et coll.⁷⁾ ont exploité un vaccin raffiné de petits grains sphériques de l'antigène HBs et inactivé par la formaline. Leur vaccin a réussi à prévenir l'infection du virus de l'hépatite B chez des chimpanzés. Et puis, Maupas et coll.¹⁾ ont injecté aux chimpanzés le vaccin raffiné du plasma sanguin antigène HBs positif par chromatographie d'affinement. Ils ont vérifié sa sécurité et observé l'apparition de l'anticorps HBs. Hilleman, Buynak et coll.⁸⁾ ont fait un vaccin par centrifugation. Les méthodes de fabrication de l'HBVac. étant maintenant signalées dans plusieurs pays, le vaccin est produit, le plus souvent, avec le plasma sanguin de porteurs chroniques de l'HBV, affiné par chromatographie et centrifugation, et inactivé par chauffe et formaline.

C'était Maupas et coll.¹⁾ qui ont essayé la première fois, le vaccin de l'hépatite B sur les hommes. En administrant un vaccin raffiné pour les humains, par la méthode mentionnée ci-dessus, au personnel des sections de dialyse sanguine celles des instituts de recherches sur les virus, exposé au danger de l'infection du virus hépatique, Maupas et coll. ont vérifié sa sécurité et son efficacité; de plus ils ont rapporté une nouvelle méthode de raffinement du vaccin et l'efficacité d'adjuvant. Szmunn⁴⁾ a exécuté aux Etats-Unis une étude doublée d'un examen portant sur un groupe d'homosexuels infectés fréquemment par le virus de l'hépatite B; son étude prouve la sécurité et l'efficacité du virus.

En tenant compte de quelques conditions que Krugman⁹⁾ a proposées concernant l'étude de la vaccination de l'HBVac, nous avons choisi en tant que sujets les enfants de la pouponnière située dans l'hôpital qui ont assez fréquemment l'occasion d'être exposés au danger de l'HBV, et les enfants de mères porteuses chroniques de l'HBV et anticorps HBe positives. Comme des cas de l'hépatite aiguë ont apparu dans cette pouponnière en 1970, les parents qui comprenaient bien les risques d'infection d'hépatite B ont donné leur consentement à notre projet. Les enfants du deuxième groupe courent moins de risques d'infection, mais l'hépatite fulminante éventuelle qui peut être supposé au cas où ils sont atteints exige la prévention par l'HBVac.

Chez tous les enfants que nous traitons, le pourcentage de positivité de l'anticorps HBs est de 42% deux mois après la première injection, de 55% six mois après et de 79% après la troisième (7 mois après la première). En comparant ces deux groupes, le taux du premier est plus haut que celui du deuxième après la troisième vaccination; cet écart est statistiquement significatif. Quant à la différence de sexe les chiffres sont de 83% pour le sexe masculin et 67% pour le sexe féminin. En regroupant nos cas suivant l'âge, nous obtenons les chiffres suivants: 100% pour le groupe des enfants âgés de moins d'un an, 63% pour ceux de plus d'un an et moins de deux ans, 86% pour les plus de 2 ans et moins de 3 ans, 67% pour les plus de 3 ans et moins de 5 ans. Malgré que le nombre limité de cas ne nous permette pas de les examiner statistiquement, il n'est pas moins notable que le taux d'anticorps chez les enfants de moins d'un an est plus haut que chez les autres. Surtout pour les deux cas auxquels nous avons commencé administrer le vaccin dès le deuxième mois après la naissance, les deux premières fois d'injection suffisent à les rendre anticorps positifs. Les cinq cas que nous avons commencé à vacciner six mois après la naissance sont devenus positifs après la troisième injection; cela prouve l'efficacité de la vaccination commencée beaucoup plus tôt après la naissance.

Nous n'avons aucun rapport sur l'injection unique de l'HBVac aux enfants en bas âge sauf un sur l'essai de Maupas et coll.⁵⁾ exécuté au Sénégal en 1978; ils rapportent que la vaccination répétée trois fois à l'intervalle d'un mois rend l'anticorps HBs positif, 94% des enfants ayant moins de 2 ans. La différence des deux chiffres de pourcentage que nous donnons au groupe de même âge est peut-être produite par la différence de la race, africaine ou asiatique.

A l'égard de l'utilisation du vaccin chez les adultes, Szmunn et coll.⁴⁾ ont obtenu comme résultat 96% de positivité, et Stevens, Szmunn et coll.¹⁰⁾ ont obtenu 89%, en utilisant le

vaccin avec 40 μ g de protéine HBsAg.

Il reste encore à faire des études auprès d'une plus grande population sur l'efficacité chez les enfants du vaccin de l'hépatite B utilisé uniquement; notre étude prouve au moins que le vaccin peut prévenir la transmission de l'infection de l'HBV d'une mère à son enfant s'il est utilisé avec l'HBIG, parce que nous n'avons trouvé aucune action secondaire, seulement l'efficacité de la vaccination chez les enfants en bas âge.

CONCLUSION

En répétant trois fois l'injection du vaccin de l'hépatite B aux 33 enfants qui ont de 2 mois à 5 ans, nous avons réussi à rendre positifs 79% des cas sans action secondaire ni apparition de l'hépatite ni anomalie immunologique. Comme la vaccination est possible et efficace même chez des enfants de quelques mois, elle est utilisable pour prévenir la transmission mère-enfant de l'infection du virus hépatique.

REMERCIEMENT

Les auteurs voudraient remercier le Professeur associé M. YANO (Univ. de Nagasaki) de ses conseils.

REFERENCES

- 1) Maupas, P. *et al.*: Immunization against hepatitis B in man. *Lancet*, **1**; 136, 1976.
- 2) Crosnier, J. *et al.*: Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French hemodialysis units: I. Medical staff. *Lancet*, **1**; 455, 1981.
- 3) Crosnier, J. *et al.*: Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French hemodialysis units: II. Hemodialysis patients. *Lancet*, **1**; 797, 1981.
- 4) Szmuness, W. *et al.*: Hepatitis B vaccine; Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, **303**; 833, 1980.
- 5) Maupas, P. *et al.*: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children; controlled trial in an endemic area (Sénégal). *Lancet*, **1**; 289, 1981.
- 6) Krugman, S. *et al.*: Viral hepatitis type B (MS-2 strain). Studies on active immunization. *JAMA*, **217**; 41, 1971.
- 7) Purcell, R.H. & Gerin, J.L.: Hepatitis B subunit vaccine; a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *Amer. J. Med. Sci.*, **270**; 395, 1975.
- 8) Hillman, M.R. & Byunak: Purified and inactivated human hepatitis B vaccine; progress report. *Amer. J. Med. Sci.*, **270**; 401, 1975.
- 9) Krugman, S.: The newly licensed hepatitis B vaccine, characteristics and indication for use. *JAMA*, **247**; 14, 1982.
- 10) Stevens, E.E., Szmuness, W. *et al.*: Hepatitis B vaccine; immune responses in hemodialysis patients. *Lancet*, **1**; 1211, 1980.