

## I Un germe et sa prévention

# L'hépatite B



**F. DENIS**  
Membre de l'Académie Nationale de Médecine, PARIS.

L'étiologie virale des hépatites infectieuses a été suspectée à partir des années 1944, et la distinction entre les virus à transmission parentérale et oro-fécale établie en 1967 dans des conditions non éthiques. Aujourd'hui, la nébuleuse des hépatites virales s'est éclaircie avec l'identification des virus A, B, C, D (ou delta) et E. La place de ces virus est considérable puisque l'OMS considère qu'actuellement ces virus tuent plus que le sida, le paludisme et la tuberculose réunis [1]. Le virus B serait responsable à lui seul de la moitié des hépatites mortelles.

### Découverte du virus de l'hépatite B (VHB)

Par hasard, en 1963, B.S. Blumberg (un non-virologue) découvrait, dans le plasma d'aborigènes d'Australie, un antigène dit "*Ag australia*" [2]. Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1976. Mais c'est A.M. Prince [3] qui a montré que cet

antigène était associé aux hépatites parentérales (sans être cité au Nobel). En 1970, D.S. Dane [4] observait en microscopie électronique que le virus de l'hépatite B (VHB) était un virus à ADN de 42 nm de diamètre et enveloppé. L'enveloppe recouvre le virus [5] mais elle est produite en excès et libérée sous forme de billes et de bâtonnets de 22 nm, très abondants (jusqu'à  $10^{13}$ /mL). Ces formes sont constituées d'antigène HBs (AgHBs avec s pour surface), base du vaccin (fig. 1). Le titre des particules infectieuses de Dane est plus faible mais peut dépasser  $10^9$ /mL dans le sang et  $10^7$ /mL dans les sécrétions sexuelles, ce qui explique la grande infectiosité du VHB.

### Épidémiologie de l'hépatite B

Outre la transmission du VHB par le sang et le sexe, d'autres modes existent : le virus est détectable dans le lait maternel,

la salive, les urines et les selles. Le virus est présent dans le sang à la phase aiguë et lors du portage chronique, ce portage étant souvent asymptomatique.

Ce fait rend les enquêtes délicates et limite la valeur des statistiques ainsi que la notion de groupe à risque. Mais, en France, on estime à 280 000 le nombre de porteurs chroniques et, chez 1/3 d'entre eux, aucun mode de transmission n'est identifié. Les risques se répartissent ainsi [6] : sexuel : 36 %, voyage en pays d'endémie : 21 %, exposition familiale : 7 %, pratiques invasives (telles piercing, tatouage) : 5 %, risque périnatal : 0,4 %. À noter le fait que le dépistage sanguin ou mère-enfant n'est réalisé que dans un nombre limité de pays en voie de développement. En France, la prévention de la transmission mère-enfant date de 1992. Cette action prévient annuellement entre 700 et 1 500 nouveau-nés porteurs chroniques.

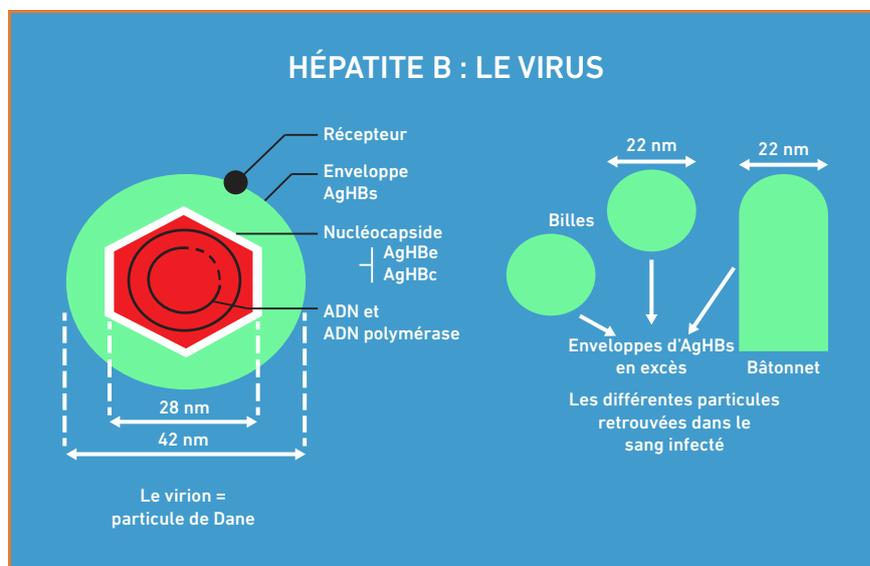


Fig. 1 : Le virus de l'hépatite B.

## Histoire naturelle et poids de la maladie liée au VHB [7, 8]

Chez l'adulte immunocompétent, on peut schématiser les étapes de la maladie (fig. 2). Mais l'évolution vers la chronicité varie avec différents facteurs tels que le terrain et l'âge, ce qui explique, avec l'inégalité des conditions d'hygiène, les disparités géographiques. En l'absence de prévention chez les nouveau-nés de mères AgHBs +, l'évolution vers la chronicité est de 90 %. Chez les plus âgés, ce taux chute à 30 % pour les 1 à 4 ans mais il reste nettement plus élevé que chez l'adulte immunocompétent (5 à 10 %). Chez l'adulte, une chronicité est retrouvée chez 30 à 40 % des immunodéprimés et elle peut atteindre 60 % chez les hémodialysés et les diabétiques. Toujours dans les populations adultes, le portage chronique est < 2 % en Europe de l'Ouest dont la France, zone de faible endémie, compris entre 2 et 7 % en Europe de l'Est et dans les pays méditerranéens, et de 8 à 20 % en Afrique sub-saharienne, Asie, Chine... Des contaminations très précoces expliquent de tels taux.

Au niveau mondial, on estime qu'environ 2 milliards de personnes ont été infectées par le VHB et que 300 à 400 millions sont infectés chroniques. Le nombre de décès attribuable

annuellement au VHB (infections aiguës, cirrhoses, cancers) serait de 650 000.

En France, près de 55 % des porteurs chroniques ignoreraient leur statut, et le VHB provoquerait 2 500 infections aiguës et 1 300 décès chaque année.

## Les vaccins

Dès 1972, il est apparu que le sérum des sujets ayant guéri d'une hépatite B contenait des anticorps contre l'AgHBs (Ac anti-HBs) et conférait une immunité protectrice. Cet AgHBs visible au microscope électronique était un "candidat vaccin" sérieux. Il était difficilement concevable à l'époque de fabriquer un vaccin antiviral alors que l'agent était (et reste) non cultivable.

Il revient à Philippe Maupas et à son équipe tourangelle [9] d'avoir considéré que le caractère non cultivable n'était pas un obstacle, puisqu'on disposait dans le sang des porteurs chroniques d'une source inépuisable d'AgHBs vaccinal une fois purifié (en gardant les particules de 22 nm) et, bien sûr, après inactivation du virus par le formol. Après les premiers essais sur des chimpanzés (cinq) démontrant tolérance et immunogénicité, les auteurs procédèrent rapidement

à des essais en double aveugle sur des adultes (volontaires dont nous-mêmes et nos familles, personnel médical, patients d'hémodialyse...). La tolérance (malgré un excès initial de formol "par sécurité") et l'immunogénicité furent rapidement confirmés chez l'humain, de même que l'efficacité. Ces données entraînèrent rapidement la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse français. Les résultats (une première mondiale) furent publiés dans *The Lancet* en 1975 et l'AMM accordée en France en 1981. On est loin des procédures d'essais vaccinaux actuels engageant parfois des dizaines de milliers de personnes.

Avant préalablement réalisé des enquêtes séro-épidémiologiques et anatomopathologiques au Sénégal, nous avons démontré, d'une part, la grande précocité de l'infection par le VHB (80 % des enfants de 6-7 ans avaient déjà été infectés) et, d'autre part, la place majeure du VHB dans la genèse des carcinomes hépatocellulaires (CHC), avec une incidence annuelle de l'ordre de 30/100 000 chez les hommes et de 12/100 000 chez les femmes. Sur notre lancée, nous avons étudié la tolérance et l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes enfants (moins de 4 ans) puis chez les nouveau-nés dans le cadre d'un programme franco-sénégalais (fig. 3) visant, dans l'immédiat, à prévenir des infections précoces dès l'enfance et, à plus long terme, des hépatomes en zone de forte endémie (âge moyen des CHC au Sénégal : 38 ans).

**Pouvait-on démontrer qu'il était possible de prévenir un processus cancéreux par une vaccination en Afrique de l'Ouest ou plus rapidement dans des régions de très forte endémie ?**

Dès 1980, nous avons soutenu [10] dans le cadre des "Cold Spring Arbor meetings" à New-York la faisabilité d'une prévention des cancers viro-induits

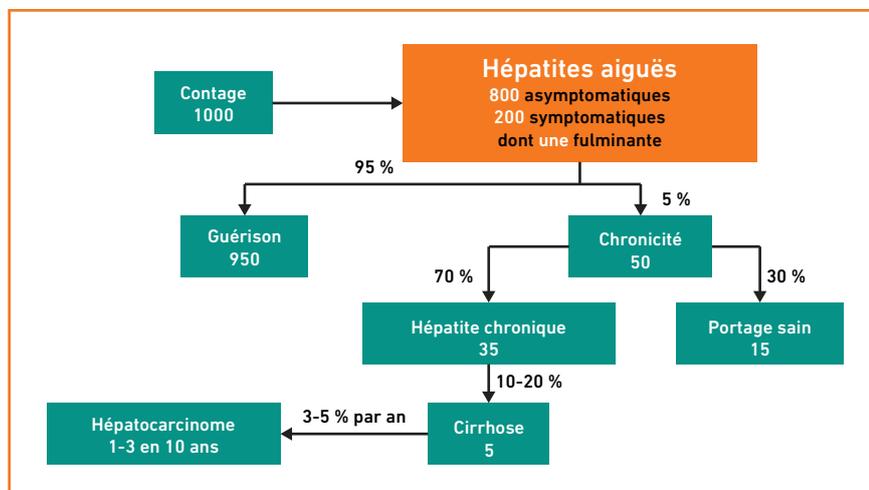


Fig. 2: Histoire naturelle de l'infection par le VHB chez l'adulte immunocompétent.

## Un germe et sa prévention

par la vaccination. Cette ambitieuse entreprise a rencontré les hostilités d'équipes concurrentes, qui n'empêchèrent pourtant pas la publication en 1981 dans *The Lancet* [11] et dans *Progress in Medical Virology* [12] de résultats *princeps* avec la vaccination des nourrissons contre le VHB dans le cadre d'études cas-contrôles, sans parler de l'immunisation des nouveau-nés (*The Lancet* 1982 [13]), alors même que des lanceurs d'alerte évoquaient l'impossibilité de prévenir une transmission mère-enfant (immaturité immunologique, etc.).

Alors que le vaccin plasmatisé avait fait ses preuves (efficacité et tolérance), le fait que nous étions dans la décennie sida, avec le scandale du sang contaminé, a rendu suspect tout produit d'origine sanguine, dont le vaccin VHB. De ce fait, une autre source d'AgHBs a été recherchée. On a donc cloné le gène S codant pour l'AgHBs et on l'a intégré dans le génome de cellules ovariennes de hamster (CHO) [5] ou un plasmide de levure (*Saccharomyces cerevisiae*), en s'affranchissant de la source sanguine et en produisant en quantité le précieux antigène dans des fermenteurs. Ainsi, Maurice Hilleman mit au point le premier vaccin hépatite B recombinant approuvé pour l'utilisation chez l'être humain aux États-Unis en 1986.

Actuellement, la plupart des vaccins utilisés sont obtenus par génie génétique et dosés à 10 ou 20 µg par dose. Pour les nourrissons, les injections de vaccins VHB multivalents se font, en France, à 2-4 et 11 mois; pour les nouveau-nés de mères porteuses d'AgHBs, le vaccin (3 injections) est démarré dès la naissance, associé à une dose d'immunoglobuline IgHB; enfin pour les adolescents, un schéma à 2 doses distantes de 6 mois peut être proposé.

En France, la couverture vaccinale des nourrissons a progressé avec la mise à disposition de vaccins hexavalents recommandés en 2003, remboursés

### LE SAVIEZ-VOUS ?



**Philippe MAUPAS (1939 -1981): le découvreur du vaccin contre l'hépatite B**

**C'était un homme hors du commun par sa culture et son intelligence.**

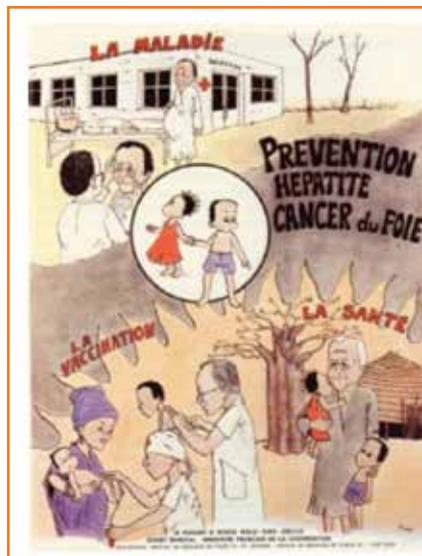
**Son cursus est exceptionnel: docteur vétérinaire, docteur d'État ès sciences, docteur en pharmacie et docteur en médecine, avec de nombreuses fonctions administratives.**

**C'était un homme d'action, capable de vaincre toutes les inerties et les obstacles.**

**Parti d'un petit laboratoire, dans une petite faculté (Tours), il a su créer et motiver une petite équipe afin de développer dès 1975 un vaccin contre le virus de l'hépatite B, virus non cultivable.**

**L'ambition était grande, mais son idée encore plus ambitieuse. Tout comme Martin Luther King, il aurait pu annoncer "I have a dream", celui de prévenir un processus cancéreux par une vaccination. Ce rêve, ce projet fut annoncé dès 1980 au prestigieux colloque de Cold Spring Harbor à New-York. Le projet prit forme dans le cadre d'une collaboration franco-sénégalaise "Prévention hépatite cancer du foie" dès 1976 avec des résultats remarquables.**

**Malheureusement, Philippe Maupas disparut accidentellement à l'âge de 41 ans, laissant une œuvre considérable et marquant à vie des générations, décomplexées, séduites par son esprit, sa joie de vivre, son originalité, son goût transgressif. Il tenait à la fois de Rabelais et de Bretonneau. C'était l'un des plus grands espoirs de la virologie française.**



**Fig. 3:** À gauche: affiche du programme sénégalais de vaccination contre l'hépatite B. À droite: F. Denis et I. Diop Mar, doyen de l'université.

## POINTS FORTS

- Objectifs OMS : vacciner 90 % des nourrissons et prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030.
- Le VHB est un virus très contagieux (sang, sexe, mère-enfant).
- C'est un grand tueur au niveau planétaire, sournois, car bon nombre d'infections sont inapparentes.
- Les traitements curatifs sont actuellement décevants.
- La vaccination efficace et bien tolérée permet de prévenir toutes les modalités d'infection (aiguë, chronique, cancer).
- Un programme vaccinal mondial est engagé.

en 2008, et plus récemment par la décision de rendre obligatoire la vaccination (contre 11 maladies) des nourrissons nés après janvier 2018. La couverture vaccinale, qui était de 72 % avec 3 doses à 24 mois en 2014, a nettement progressé depuis cette décision politique. Malheureusement, les adolescents (à l'âge de tous les risques) sont les oubliés puisqu'avec 1 vacciné sur 3 on est loin de l'objectif d'une CV de 75 % à 15 ans [8].

En population générale (adultes immunocompétents), le pourcentage de non-répondeurs est faible (5 à 7 %) et les facteurs de moindre réponse sont bien identifiés : sexe masculin, âge supérieur à 30 ans, obésité, tabagisme, immuno-dépression. Autant de facteurs qui ne concernent pas les nourrissons qui, répondeurs, sont pratiquement protégés à vie (par persistance des anticorps et du fait de la mémoire immunitaire) [14].

### ■ Efficacité

Tant les vaccins plasmatiques que ceux obtenus par génie génétique ont montré une remarquable efficacité avec une protection conférée à près de 90 % des vaccinés. Ces résultats individuels se sont trouvés confirmés par les vaccinations de masse en pays de forte endémie. Ainsi, en une vingtaine d'années, le

portage a chuté de 5,2 % à 0 % en Alaska, de 5,4 % à 0,8 % en Thaïlande, de 12 % à 0,7 % en Gambie, de 14,6 % à 1,4 % en Chine, alors même que 100 % de la population n'était pas vaccinée, mais les vaccinés protègent indirectement les non vaccinés du fait d'une immunité dite de masse ou de troupeau (*herd immunity*). Plus près de nous, en Italie, où les enfants étaient vaccinés jusqu'à 12 ans depuis 1991, l'incidence des hépatites aiguës a chuté de 14,3 à 3,7 pour 100 000 chez les 20-24 ans non vaccinés !

Parallèlement, on a assisté à une chute de l'incidence du CHC dans les pays d'endémie ayant opté pour la vaccination universelle [15] tels que Taiwan, la Chine, la Corée. En Thaïlande, l'incidence du CHC a chuté de 0,88 par million chez les non-vaccinés contre 0,07 chez les vaccinés. Notre hypothèse émise en 1975 se trouvait ainsi largement confirmée.

### ■ Tolérance

Dans la note de l'OMS actualisée en juillet 2017 [16], il est précisé que le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) a confirmé le profil d'innocuité de la vaccination anti-hépatite B.

De manière générale, seules des réactions indésirables minimales sont observées, la

plupart du temps dans les 24 h suivant la vaccination. Ces réactions bénignes ont tendance à être moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. L'incidence des réactions anaphylactiques graves après la vaccination est estimée à 1,1 cas par million de doses de vaccin (IC 95 % : 0,1-3,9).

De nombreuses études à long terme n'ont relevé aucune manifestation indésirable grave imputable à la vaccination contre l'hépatite B. Les données n'indiquaient pas de lien de causalité entre le vaccin anti-hépatite B et les affections neurologiques (y compris le syndrome de Guillain-Barré et la sclérose en plaques), le diabète, les troubles démyélinisants, le syndrome de fatigue chronique, l'arthrite, les maladies auto-immunes, l'asthme, la chute de cheveux ou le syndrome de mort subite du nourrisson.

Les vaccins multivalents à valence anti-hépatite B ne présentent pas de danger pour les femmes enceintes. La vaccination anti-hépatite B est contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents de réactions allergiques graves à l'un de ses constituants.

### ■ Conclusion

À ce jour, on se trouve devant une situation paradoxale concernant les deux "grands" virus des hépatites, VHB et VHC :

>>> On dispose d'une vaccination contre l'hépatite B, peu coûteuse, remarquablement efficace, susceptible de prévenir l'infection (même en post-exposition), les hépatites chroniques, les infections à virus delta et même les CHC. Cette vaccination bénéficie d'une stratégie ambitieuse de l'OMS, qui s'est fixée comme objectif de vacciner 90 % des nourrissons et de prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030. Au niveau mondial, l'opinion n'est pas polluée par les polémiques antivaccinales que connaît la France.

## Un germe et sa prévention

>>> Pour le VHC, on ne dispose pas actuellement de vaccin, mais de traitements très efficaces, très coûteux, difficilement applicables en population de masse (dépistage et traitement).

### BIBLIOGRAPHIE

1. Global burden of disease and WHO/UNAIDS estimates, <http://www.who.int/topics/hepatitis/fr/>
2. BLUMBERG BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*, 1977;197:17-25.
3. PRINCE AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1968;60:814-821.
4. DANE DS, CAMERON CH, BRIGGS M. Virus-like particles in serum of patients with Australian antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1970;1:695-698.
5. DENIS F, TREPO C. Virus des hépatites B et delta. *Elsevier Ed*, 2004, 240 p.
6. ANTONA D, LEFORT MJ, LARSEN C *et al*. L'infection par le virus de l'hépatite B: une maladie sexuellement transmissible. *Bull Epidémiol Hebd*, 2011;26-28:307-310.
7. DENIS F, ROINGEARD P. Vaccination contre l'hépatite B. *EMC-Hépatologie*, 2017;0:1-14 (article 7-015-B-32).
8. DENIS F. Vaccination contre l'hépatite B: évolution de la couverture vaccinale. Impact en santé publique, limites de la vaccination, nouveaux vaccins. *Bull. Acad. Natle Méd*, 2016;200:33-45.
9. MAUPAS P, GOUDEAU A, COURSAGET P *et al*. Immunisation against hepatitis in man. *Lancet*, 1976;1:1367-1370.
10. MAUPAS P, COURSAGET P, GOUDEAU A *et al*. HBV infection and hepatoma. Perspective of prevention by active immunization. In *Viruses naturally occurring cancer Cold Spring Harbor Conferences on cell prolifération Vol 7*. New-York 1980, p 481-508.
11. MAUPAS P, CHIRON JP, BARIN F *et al*. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet*, 1981;1:289-292.
12. MAUPAS P, MELNICK JL. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma. *Progress in Medical Virology*. N° 27. Karger, Ed.1981.
13. BARIN F, GOUDEAU A, DENIS F *et al*. Immune response in neonate to hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1982;1:251-253.
14. BANATVALA J, VAN DAMME P, OEHEN S. Lifelong protection against hepatitis B : the rôle of vaccine immunogenicity in immune Memory. *Vaccine*, 2001;19:877-885.
15. CHANG MH, YOU SL, CHEN CJ *et al*. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20 year follow-up study. *J Natl Cancer Instt*, 2009;101:1348-1355.
16. Relevé épidémiologique hebdomadaire. N° 27, 2017, 92, 369-392 <http://www.who.int/wer>.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.