

Vaccinations

a n t i H . B . S .

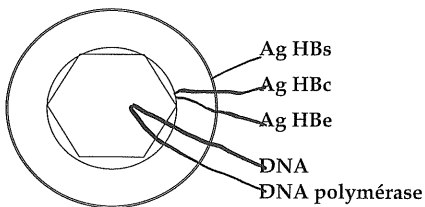
ÉVOLUTION DES PRATIQUES VACCINALES ANTI-HÉPATITE B DANS UN CENTRE DE DIALYSE

Sophie ALBERT / Pascale VINCENT, infirmières
CTMR Saint-Augustin, Bordeaux.

I – LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (TABLEAU I)

Le virus de l'hépatite B est constitué d'une enveloppe virale qui porte en surface l'Ag Hbs. Cet Ag Hbs nous concerne directement pour la suite du sujet, d'une part parce qu'il amène la production d'Ac anti-Hbs, et d'autre part parce qu'il représente la base principale des différents vaccins utilisés.

Tableau I.
Virus de l'hépatite B



II – VACCINS ANTI-HÉPATITE B (TABLEAU II)

En France, quatre vaccins ont été successivement utilisés :

- HEVAC B : obtenu à partir du plasma des patients porteurs de l'Ag Hbs.

Tableau II.
Vaccins anti-hépatite B

	Dose d'Ag Hbs
Hevac B (1981)	5 µg
Gen-Hevac B (1987)	20 µg
ENGERIX (1988)	20 µg
HB-VAX DNA 40 (1997)	40 µg

- GEN-HEVAC B : obtenu par génie génétique.
- ENGERIX B : obtenu par génie génétique.
- HB-VAX DNA 40 : obtenu par génie génétique.

Ces trois vaccins plus récents que l'HEVAC-B, qui n'est d'ailleurs plus disponible aujourd'hui, contiennent beaucoup plus d'Ag Hbs que ce dernier

III – RÉPONSE VACCINALE (TABLEAU III)

La réponse vaccinale peut être définie en trois points :

On considère une *séroconversion* dès l'apparition d'Ac anti-Hbs dans le plasma.

Au-dessus de 10 unités le sujet est protégé (*séroprotection*), même si ce seuil est débattu. Certains considérant que le seuil protecteur est de 100 unités.

Indépendamment du titre initial c'est l'évolution du titre d'Ac qui garantit la protection au long cours de la population vaccinée.

Tableau III.
Réponse vaccinale

Séroconversion (apparition des Ac anti-Hbs)	
Séroprotection titre d'Ac > 10 UI)	
Évolution du titre d'Anticorps – Butti (1992)	
>> 2 ans	36 %
>>> 3 ans	40,9 %

Habituellement la diminution du titre d'Ac est d'autant plus rapide que le titre d'Ac obtenu initialement est faible.

Cette notion est très importante chez les dialysés.

C'est ainsi que Butti observe en 1992 chez une population de dialysés, une perte de la séroprotection chez 36 % des patients suivis sur 2 ans, et une perte chez 40,9 % des patients suivis sur 3 ans.

D'où l'importance d'un suivi sérologique régulier (Tableau IV).

Tableau IV.
Mesures préventives

Isolation des patients positifs
Staff infirmier spécifique
Suivi sérologique mensuel
Lavage des mains et port de gants
Vaccination anti-hépatite B
Collection des aiguilles et instruments souillés
Port de lunettes et de masque

La vaccination anti-hépatite B s'est intégrée en 1982 dans l'éventail des recommandations visant à prévenir les maladies infectieuses transmises dans les hôpitaux.

Au même titre que :

- le lavage des mains et le port des gants,
- la collection des aiguilles et instruments pointus de mesures qui s'appliquent dans les unités d'hémodialyse.

IV – RÉPONSE VACCINALE DE L'INSUFFISANT RÉNAL HÉMODIALYSÉ (TABLEAU V)

Malheureusement la réponse vaccinale de l'insuffisant rénal hémodialysé est mauvaise, la réponse primaire n'excédant pas les 50 à 60 %, contre 85 % observés dans la population générale.

Cette mauvaise réponse s'explique essentiellement par :

Vaccinations

anti H.B.S.

Tableau V.
Réponse vaccinale de l'insuffisant rénal hémodialysé

Réponse primaire :	50 à 60 %
Déficit immunitaire (insuffisance rénale) :	
– Diminution des réponses vaccinales	
– Augmentation de la susceptibilité aux infections	
– Anergie cutanée	
– Prolongation de la survie des allogreffes	

– le déficit immunitaire de l'insuffisant rénal, qui touche à la fois la production d'Ac et les réponses cellulaires,

– à la diminution des réponses vaccinales s'associent :

- l'augmentation de la susceptibilité aux infections,
- l'anergie cutanée,
- et la prolongation de la survie des allogreffes.

Indépendamment de l'insuffisance rénale, il existe d'autres facteurs de mauvaise réponse vaccinale (Tableau VI) :

Tableau VI.
Autres facteurs de mauvaise réponse vaccinale

Patients âgés	
Sexe masculin	
Éventuels facteurs génétiques	
Malnutrition	– Mesures anthropométriques – Urée pré-dialytique – Albuminémie
Hépatite C	
Anémie	– Transfusions (effet immunodépresseur) – Effet favorable de la mise sous EPO

– L'âge des patients (sachant que les jeunes patients répondent mieux que les plus âgés, tant dans la population générale que chez les dialysés).

– Le sexe masculin.

– D'éventuels facteurs génétiques.

– La malnutrition (évaluée par les mesures anthropométriques, l'urée pré-dialytique et l'albuminémie).

– La contamination par le virus de l'hépatite C.

– L'anémie qui suppose la répétition des transfusions (qui ont un effet immunodépresseur). En revanche une mise sous Erythropoïétine amènerait de meilleures réponses vaccinales ; par réduction des transfusions d'une part et d'autre part par le rôle direct stimulant qu'elle aurait semble-t-il sur les lymphocytes.

D'autres facteurs n'ont en revanche aucune influence (Tableau VII) :

Tableau VII.
Aucune influence sur la réponse vaccinale

Obésité
Maladie rénale initiale
Temps passé en dialyse
Dose de dialyse
Type de membrane
Hyperparathyroïdie secondaire
β2-microglobuline

– La maladie rénale initiale.

– L'éventuelle obésité.

– L'hyperparathyroïdie secondaire.

– Le taux de β2-microglobuline.

– Le temps passé en dialyse.

– Le type de membrane.

– Dose de dialyse (KT/v).

En conséquence (Tableau VIII) :

Tableau VIII.
En conséquence

États-Unis :	
– Abandon des protocoles vaccinaux	
– 1993 : 29 % des patients dialysés vaccinés	
– Renforcement des mesures préventives	
Europe	
– Stratégies vaccinales optimisées	
– Plus de 70 % des patients dialysés protégés	

L'ensemble de ces difficultés à obtenir une réponse vaccinale satisfaisante chez les

dialysés, a amené les centres américains à ne plus vacciner depuis 10 ans.

Ainsi, en 1993, seuls 29 % des dialysés américains étaient vaccinés, ce qui ne veut pas dire protégés.

En revanche, aujourd'hui, plus de 70 % de dialysés européens sont protégés, au prix de stratégies vaccinales optimisées.

V – STRATÉGIES VACCINALES (TABLEAU IX)

Les stratégies peuvent s'appuyer sur le choix de vaccins recombinants par opposition aux vaccins plus anciens. Les vaccins contiennent à la fois plus d'Ag et parfois d'autres protéines immunogènes que le seul Ag Hbs.

On peut aussi s'appuyer sur l'augmentation des doses. Sur le tableau on peut voir que d'année en année la dose totale d'Ag utilisée est croissante ce qui explique l'obtention de meilleurs résultats tout aussi croissants dans le temps (33 % → 76,2 %)

On peut aussi :

– répétition des injections jusqu'à l'obtention d'une réponse ;

Tableau IX.
Stratégies vaccinales

Choix de vaccins recombinants :			
• Quantité d'antigène (20 contre 5 µg)			
• Présence d'autres protéines immunogènes			
Augmentation des doses			
Années	Doses (µg)	% de répondeurs	En moyenne
1989 à 1991	60	32,5 à 33,3	33 %
1991 à 1992	80	39 à 73	57,3 %
1994	100	59 à 71	65 %
1989 à 1996	120	60,9 à 63,4	61,5 %
1990 à 1997	160	64 à 83	76,2 %
Répétition des injections			
Utilisation d'immunostimulants			

Vaccinations

a n t i H . B . S .

– utilisation d'immunostimulants dont l'intérêt théorique est certain, mais qui posent un problème de coût.

Bien entendu, il est intéressant de vacciner le malade le plus tôt possible dans l'insuffisance rénale, si possible bien avant le stade de la mise en dialyse. Ceci afin de bénéficier d'un temps suffisant pour obtenir une réponse vaccinale satisfaisante.

VI – LA VOIE INTRADERMIQUE (TABLEAU X)

Le choix de la voie ID est aussi un moyen d'améliorer la réponse vaccinale.

Tableau X.
Voie intradermique (1)

Avantages

- Persistance de l'Ag dans le derme
- Présentation de l'Ag
- Réduction de dose (donc de coût)
- Prévision de la réponse vaccinale

Inconvénients :

- Titre d'Ac plus faible
- Risque de faire une SC

Avantages

Ils sont liés au fait que l'Ag *persiste* dans le derme plus longtemps qu'avec d'autres voies d'administration. Par ailleurs *La présentation de l'Ag* est originale parce qu'elle est assurée par des cellules épidermiques macrophagiques spécifiques (cellules de Langhéraan).

Les avantages théoriques permettent de *réduire la dose injectée*, donc le coût de la vaccination (16 mois ID correspondent à 12 mois IM).

On peut également *prédire la réponse vaccinale* devant le développement d'une réaction locale (réaction inflammatoire importante).

Inconvénients

C'est d'abord d'obtenir un titre d'Ac plus faible (donc une séroprotection moins

longue dans le temps), et de faire une sous-cutanée (moins efficace).

Chez le sujet sain (tableau XI)

Elle est considérée comme immunogène, sans danger, techniquement réalisable. Elle a été validée dans différentes affections (tuberculose, diphtérie, grippe, choléra, hépatite B, typhoïde...).

Tableau XI.
Voie intradermique (2)

Sujets sains :

- Immunogène, sans danger, techniquement réalisable
- Tuberculose, diphtérie, typhoïde, choléra, grippe, rage, hépatite B...

Sujets dialysés :

- Non-répondeurs
- Primovaccination

Chez les sujets dialysés

Elle a été proposée chez les non-répondeurs initialement et en primo-vaccination depuis peu.

VII – MÉTHODE (TABLEAU XII)

Dans le service, indépendamment de la vaccination classique, nous avons testé le principe de la répétition des injections.

Tableau XII.
Méthodes

Sérologie initiale

Vaccination dans le mois qui suit :

- HEVAC B, 5 µg, 3 doses à 1 mois d'intervalle
- ENGERIX 20 µg
- GEN-HEVAC 20 µg

Si non réponse :

- Répétition de la vaccination (vaccins recombinants)
- 1993 : vaccination intradermique chez les non-répondeurs :
 - * ENGERIX pédiatrique (10 µg),
 - * 6 injections à 1 mois d'intervalle

1995 : primovaccination par voie intradermique

Puis en novembre 1993, celle de la vaccination ID des non-répondeurs.

Devant les bons résultats obtenus dans ce groupe, nous avons essayé fin 1995, la voie ID en première vaccination.

Notre protocole ID consiste en 6 injections à un mois d'intervalle d'une dose pédiatrique à 10 µg d'ENGERIX B.

Les résultats sont présentés d'abord sur le plan des réponses à la 1^{re} vaccination, quelle que soit la méthode utilisée, puis sur le plan des réponses obtenues chez les non-répondeurs.

VIII – RÉSULTATS

A – Primo-vaccination

Nous disposons donc de résultats pour 162 patients se répartissant en 104 hommes et 58 femmes d'âge moyen 63 ans.

Le taux de réponse globale, tous protocoles confondus est de 54,3 %. Si les vaccins recombinants donnent de meilleurs résultats que l'HEVAC B, en fait, c'est la voie intradermique qui amène la meilleure réponse vaccinale avec une séroprotection de 75 %.

1 – Réponse

à la primo-vaccination

Influence de l'âge :

L'âge est un facteur essentiel de la réponse vaccinale.

Les répondeurs sont significativement plus jeunes que les non-répondeurs (61 ans contre 66 ans).

Lorsqu'on classe les patients par strate d'âge croissant, le pourcentage de répondeurs est lui régulièrement décroissant (48 % pour les plus de 60 ans, contre près de 70 % pour les moins de 40 ans).

2 – Différence d'âge entre les groupes

Dans le service, les différents vaccins ou protocoles ont été utilisés successivement

Vaccinations

a n t i H . B . S .

dans le temps, ce qui explique la décroissance du suivi moyen de chaque groupe. Il existe des différences d'âge entre les groupes, ce qui traduit le vieillissement de la population dialysée.

Le groupe HEVAC B est ainsi significativement plus jeune que chacun des autres groupes, ce qui accentue l'importance des 75 % de répondeurs obtenus par voie intradermique dans un groupe 14 ans plus vieux que le premier.

3) Réponse à la première vaccination

Influence :

Nous avons étudié par ailleurs, l'influence sur la réponse à la première vaccination, de quelques facteurs qui avaient été mis en avant dans d'autres études.

Nous n'avons pas retrouvé, comme elles, la notion de meilleure réponse chez la femme et il semble que les patients sous Erythropoïétine et ceux non-contaminés par le virus de l'hépatite C, répondent mieux que les autres sans que cette différence soit statistiquement significative.

B – Non-répondeurs

75 patients non-répondeurs à une première vaccination ont été pris en charge → pour 39 d'entre eux, par la répétition des injections classiques de vaccins recombinaux.

→ pour 36 d'entre eux, par un protocole intradermique.

La différence obtenue est là encore très nettement en faveur de la voie intradermique avec près de 70 % de réponse contre 51 %.

C – Influence des facteurs nutritionnels

Nous avons étudié l'influence des facteurs nutritionnels sur la réponse vaccinale, de 72 patients qui ont bénéficié d'une vaccination intradermique.

Aucune différence significative n'est observée entre répondeurs et non-répondeurs, tant sur le plan de la pré-albumine que sur le plan de l'albumine.

D – Au total

Après avoir vacciné et éventuellement revacciné intensivement cette population de 162 patients, nous obtenons au 31 décembre 1996, la séroprotection de près de 81 % d'entre eux.

En tenant compte de l'ensemble des patients pris en charge chaque année, y compris ceux transférés ou décédés avant l'obtention d'une réponse vaccinale, on constate que l'intensification des pratiques vaccinales dans le service permet la protection d'un nombre croissant de patients : 58 % en 1994, puis 65, et enfin 71 % en 1996.

Si l'on ne retient que les 85 patients qui ont été suivis pendant ces trois années, la séroprotection atteint même 87 % de cette population, en 1996.

IX – SÉROPROTECTION AU TERME DES DIFFÉRENTS PROTOCOLES

Influence de l'âge

En ce qui concerne la séroprotection au terme des différents protocoles vaccinaux, c'est-à-dire je vous rappelle 81 % de séroprotection pour les 162 patients, nous retrouvons l'influence forte de l'âge comme dans le cadre de la réponse à la première vaccination.

X – SÉROPROTECTION AU TERME DES DIFFÉRENTS PROTOCOLES

Influence

La notion de sexe, de traitement par Erythropoïétine ou d'éventuelle contamina-

tion par le virus de l'hépatite C n'a aucune influence sur la réponse à l'ensemble des protocoles vaccinaux.

XI – SÉROPROTECTION AU TERME DES DIFFÉRENTS PROTOCOLES

Morbidité et mortalité

– Morbidité

Nous avons étudié les rapports de la non-réponse vaccinale au terme des divers protocoles vaccinaux proposés, et les notions de morbidité et de mortalité. Les patients non-protégés semblent devoir être hospitalisés de façon plus fréquente que les patients protégés, plus de 31 jours d'hospitalisation par année de suivi, contre moins de 14 jours.

Par ailleurs, 67 % seulement des patients non-protégés sont vivants au 31 décembre 1996 contre 83 % des patients protégés.

– Mortalité (séroprotection au terme des différents protocoles)

Une autre façon d'exprimer les rapports avec les données de mortalité est d'analyser la courbe de survie.

On voit très nettement se distinguer la courbe des patients protégés et celle des patients non-protégés.

Ceci se traduit par une durée de suivi très différente entre les deux groupes avec plus de 46 mois de recul pour les patients protégés, contre 22 mois pour les patients non-protégés.

Devant ces résultats, nous avons refait les mêmes calculs, cette fois-ci sur les réponses obtenues à la première vaccination.

En effet, l'absence de réponse à la première vaccination est un événement précoce dans la vie du dialysé.

Est-elle un marqueur de mauvais pronostic ?

Vaccinations

a n t i H . B . S .

XII – RÉPONSE À LA PREMIÈRE VACCINATION

Morbidité et mortalité

Au vu de ces nouveaux tableaux, on se rend très rapidement compte qu'il n'existe plus de différence entre les patients répondeurs et non-répondeurs.

Tant sur le plan du nombre de jours d'hospitalisation (16 jours contre 18 jours), que sur le plan de la mortalité (82 % contre 78 % des patients vivants au 31 décembre 1996).

Les courbes de survie cette fois-ci sont superposées et la durée du suivi moyen strictement comparable.

Il apparaît donc que :

– L'absence de réponse à la première vaccination ne peut-être considérée comme témoin d'un risque morbide ou vital particulier.

– L'absence de réponses à des protocoles successifs semble en revanche être le témoin d'une population plus âgée, hospitalisée plus souvent et décédant plus tôt dans le suivi ; population que nous n'avons finalement pas le temps de vacciner assez longtemps pour obtenir une réponse.

XIII – EN CONCLUSION

– La répétition des protocoles vaccinaux chez les dialysés permet d'obtenir une séroprotection tout à fait satisfaisante de près de 81 %.

La voie intradermique semble apporter une efficacité supérieure à celle des protocoles plus classiques, y compris répétés dans le temps.

De plus il semble évident que l'âge est sûrement un facteur de non-réponse ma-

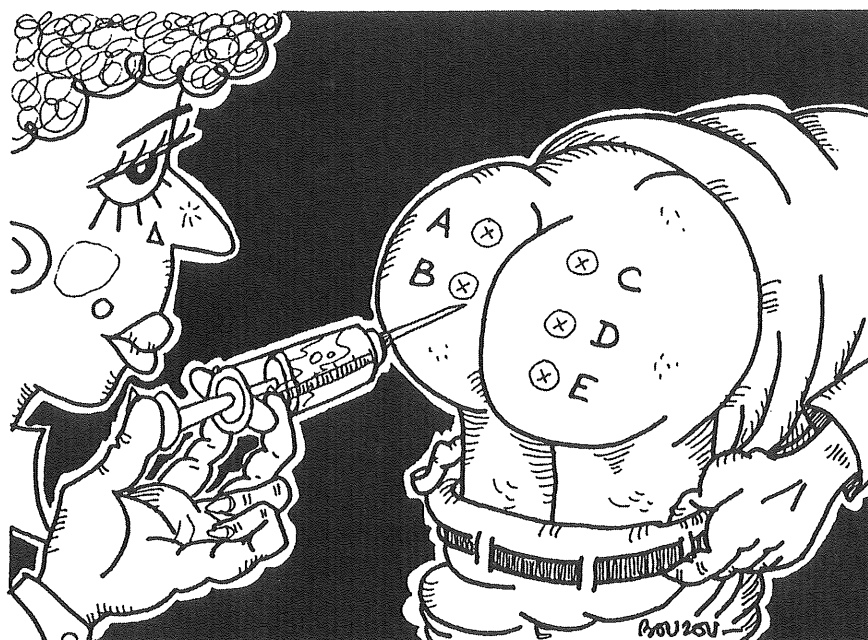
jeur. En revanche, il est difficile de retenir l'absence de réponse vaccinale comme un marqueur sensible de mauvais pronostic.

– Le protocole actuellement utilisé dans le service fait donc appel exclusivement à la voie intradermique.

Il repose sur un suivi sérologique personnalisé dont le rythme dépend à la fois du titre d'anticorps anti-Hbs et de l'évolution de celui-ci dans le temps.

Récemment nous avons remonté le seuil de rappel à 100 unités internationales d'anticorps anti-Hbs pour tenir compte des réserves récentes sur la notion de séroprotection.

Mais sur ce point de l'évolution dans le temps du titre d'anticorps anti-Hbs, je crois que l'équipe de Bordeaux-Nord va y revenir plus en détail dans un moment.



(Illustration tirée de la revue FNAIR, avec l'aimable autorisation de son auteur, D. BOUZOU)