

# Vaccination contre le VHB en pré- et en post-transplantation

D'après une communication de M-L. Michel  
Unité mixte INSERM U370/ Institut Pasteur  
Institut Pasteur – Paris, France

## Protection vaccinale contre l'hépatite B

Le mécanisme principal de la protection est la neutralisation virale immédiate par les anticorps anti-enveloppe (anti-HBs). Ce mécanisme protecteur est efficace tant que ces anticorps sont présents à un taux >10 mUI/ml. Néanmoins, comme la réponse anticorps est dépendante des lymphocytes T auxiliaires, la réponse mémoire peut être rappelée facilement même lorsque les titres anticorps sont en-dessous du seuil. La tendance actuelle est donc de retarder de plus en plus les injections de rappel.

Une vaccinothérapie des porteurs chroniques est développée, l'idée étant de stimuler les lymphocytes T pour que le patient contrôle lui-même l'infection virale (Michel M-L Vaccine 2001, 20: A83-88. Pol S et al., Hepatology 2000, 31: 548)

## Transplantation hépatique et hépatite B

Après transplantation, on observe 90 % de réinfections du greffon par le VHB. Les facteurs associés à un faible taux de réinfection sont un AgHBe négatif, un HBV DNA négatif ou très bas, une surinfection par le virus delta et la transplantation pour hépatite fulminante (Roche B. *et al.*, Hepatology 2002; 38: 95).

## Traitement antiviral et immunisation passive

- Ig anti-HBs (HB-Ig) : en administration à long terme à fortes doses, diminue le taux de réinfection de 9 à 20-30 % (baisse du taux d'AgHBs circulant dans le sang des porteurs chroniques et apparition des anticorps anti-HBs).

Problèmes de l'immunisation passive : disponibilité des immunoglobulines, coût à long terme et émergence de mutants résistants à HB-Ig (Shouval D. & Samuel D, Hepatology 2000; 32: 1189).

- Analogues des nucléotides (lamivudine, adéfovir) : réduction de la charge virale. La lamivudine utilisée comme traitement antiviral post-transplantation, associée ou non aux HB-Ig, a permis de réduire à 10 % le taux de réinfection à 1 an. Administrée seule, elle diminue la charge virale sans apparition d'anticorps anti-HBs (sauf dans une étude chinoise).

Principal problème : émergence de mutants de la polymérase virale (YMDD). La récurrence des infections à un an est de l'ordre de 18 à 32 %.

- Combinaison immunisation passive + thérapie antivirale : réduction des récurrences post-transplantation hépatique à 10 % (Lok A. Liver Transpl. 2002).

## Vaccination pré-transplantation

Chez les patients en attente de transplantation non liée à VHB comme chez les patients en attente de transplantation, avec hépatite B chronique, le taux de réponse au vaccin est faible (respectivement 16 % à 43 % et 5 à 10 %).

## Vaccination post-transplantation

Les facteurs de mauvaise réponse à la vaccination post-transplantation sont l'âge du patient, l'immunosuppression, la transplantation liée à une hépatite chronique, et d'une manière générale, tous les facteurs de mauvaise réponse au vaccin.

Principales études :

- Sanchez-Fueyo *et al.*, Hepatology 2000; 31 : transplantations pour hépatite fulminante (64 % de répondeurs à la vaccination).

- Angelico *et al.*, Hepatology 2002; 35: transplantations pour cirrhose liée à l'hépatite B (20 % de répondeurs à la vaccination).

## **Vaccination post-transplantation : adjuvants**

Bienzle *et al.*, Hepatology 2003; 38 : rapporte que le vaccin administré 5 fois soit à la dose normale de 20 µg, soit à la dose de 100 µg, dans un adjuvant comportant un élément lipidique et de la saponine, induit des taux d'anticorps impressionnants : >7 000 UI/l (n = 8) ; >44 000 UI/l (n = 8), ce qui a permis d'arrêter l'immunisation passive par HB-Ig (suivi : 6 à 22 mois).

## **Transfert adoptif d'immunité ?**

Lo *et al.*, Hepatology 2003; 37: 36 ; Samuel D, Hepatology 2003; 37: 16 rapportent la production spontanée d'anticorps anti-HBs chez 21/50 (42 %) patients traités par lamivudine et recevant un foie d'un donneur naturellement immun ou vacciné. Plus de la moitié des donneurs avaient des anticorps anti-HBs (29/50). L'immunité des donneurs était plus fréquemment due à infection qu'à une vaccination. L'étude ne permet pas de savoir si le transfert d'immunité était dû à celui de lymphocytes B ou T du donneur.

## **Conclusion**

- en pré-transplantation : le traitement des receveurs par antiviraux permet la réduction de la charge virale et l'amélioration histologique. Problèmes : durée de l'effet et émergence de mutants résistants à la lamivudine ;
- le traitement des donneurs par vaccination est-il réaliste ?
- en post-transplantation : administration HB-Ig + antiviraux ;
- nécessité d'améliorer l'association HB-Ig + vaccination, par l'utilisation de nouveaux adjuvants ?