

Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B chez l'enfant: résultats d'une étude de 4 cas

V.B. BAKONDE¹, C. PONVERT², L. LE CLAINCHE², D. BRUNET², P. SCHEINMANN², J. PAUPE²

RÉSUMÉ

Les injections de vaccins contre l'hépatite B (HBV) induisent parfois des réactions indésirables, dont certaines évoquent une réaction d'hypersensibilité immédiate (HSI); ont ainsi été rapportés un cas unique d'anaphylaxie, attribué à *Saccharomyces cerevisiae*, et quelques rares cas d'urticaire ou asthme, n'ayant pas fait l'objet d'un bilan allergologique. Nous rapportons ici les résultats d'une étude de 4 enfants ayant présenté des urticaires (3 cas) et un asthme, quelques heures après une injection de vaccin anti-HBV: les tests cutanés (TC) à lecture immédiate ont toujours été négatifs avec le vaccin. Les RAST-formol, effectués chez deux enfants, ont également été négatifs. Les rappels de vaccination ont été parfaitement tolérés par 3 enfants; le quatrième, par ailleurs atteint d'urticaire idiopathique récidivante, a présenté une réaction urticaire, identique à la précédente, quelques heures après l'injection de rappel. Ces résultats permettent de suggérer que la plupart des réactions liées à l'injection de vaccins anti-HBV ne résultent pas d'une réaction d'HS dirigée contre l'un des constituants des vaccins.

MOTS-CLÉS: Hépatite B – Vaccin – Formol – Allergie – Tests cutanés – Enfant.

SUMMARY

Reactions to Hepatitis B vaccines in children: results of a study of 4 cases. – Hepatitis B (HBV) vaccines seldom induce adverse reactions suggestive of immediate-type hypersensitivity (HS), such as anaphylaxis, urticaria and/or asthma. Therefore, we assessed 4 children with histories of adverse reactions to HBV vaccines, such as accelerated urticarias (3 cases) and asthma (1 case); one of them reported also recurrent idiopathic urticaria. Immediate-reading skin tests (prick-tests and ID) performed with vaccines were constantly negative. Also, RAST-formaldehyde performed in 2 children were negative. Booster immunizations were well tolerated in 3 children; however, booster injection of HBV vaccine induced a generalized urticaria in the child reporting recurrent idiopathic urticaria. Our results strongly suggest that most reactions induced by HBV vaccines are not related to an underlying HS to components of the vaccines.

KEY-WORDS: Hepatitis B vaccine – Formaldehyde – Allergy – Skin tests – Child.

INTRODUCTION

L'intérêt de la vaccination contre le virus de l'hépatite B (HBV) n'est plus à démontrer, en particulier chez les enfants à risque élevé, tels ceux vivant en pays d'endémie (Afrique tropicale,

Sud-Est asiatique), les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, et surtout HBe, les insuffisants rénaux, les hémophiles, les toxicomanes, et le personnel médical et paramédical; depuis quelques années, elle est fortement conseillée chez les grands enfants et les adoles-

1. Service de Pédiatrie, CHU Campus, BP 30284, LOMÉ (Togo).

2. Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS (France).

Tirés à part: Dr C. Ponvert, adresse ci-dessus.

BAKONDE V.B., PONVERT C., LE CLAINCHE L., BRUNET D., SCHEINMANN P., PAUPE J. – Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B chez l'enfant: résultats d'une étude de 4 cas. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 315-318.

cents, même en l'absence de facteur de risque particulier. Cette vaccination, qui est généralement bien tolérée, provoque parfois des effets indésirables pouvant faire évoquer une réaction d'hypersensibilité (HS) à l'un des constituants du vaccin [Rev. in: 14], et inciter le médecin et la famille à refuser les injections suivantes; ont également été rapportés quelques très rares cas d'érythème polymorphe [12], d'érythème noueux [17], et de maladies auto-immunes diverses [8], qui pourraient résulter d'une activation polyclonale du système immunitaire, chez des sujets pré-disposés.

Nous rapportons ici les cas de 4 enfants ayant présenté de telles réactions indésirables lors de la première injection de vaccin anti-HBV: le bilan allergologique a comporté des tests cutanés (TC) à lecture immédiate au vaccin incriminé, et, chez certains enfants, des tests cutanés et des RAST-formol, lorsque ce conservateur faisait partie de la composition du vaccin (Hévac B et Genhévac B). Au terme de ce bilan, qui a toujours été négatif, les enfants ont reçu une seconde injection du vaccin.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

• *Enfants*: 4 enfants (2 garçons et 2 filles), âgés de 3 ans à 14 ans et 9 mois (âge moyen: 7 ans), et ayant présenté des réactions urticariennes généralisées (3) et un asthme (1), succédant à la première (3 cas) ou 3^e (1 cas) injection de vaccin (Hévac B, n = 1; Genhévac B, n = 2; Engérix B, n = 1), ont été inclus dans cette étude. La chronologie des réactions a toujours été accélérée, selon la classification de Levine [11], survenant entre la 6^e et la 48^e heures (m = 25 heures); la durée de ces réactions a été variable, allant de 2 ou 3 jours à

10 jours (cas n° 1). Le délai moyen entre la réaction et le bilan a été de 13 mois (extrêmes: 7-23 mois). Des antécédents personnels d'atopie ont été retrouvés chez 2 enfants, un autre rapportant des réactions urticariennes récidivantes d'étiologie indéterminée.

• *Tests cutanés*: ils ont été effectués en prick (vaccin dilué au 1/10^e), puis en intradermo-réaction (IDR du vaccin dilué au 1/100^e), avec le vaccin considéré comme responsable de la réaction initiale; leur lecture a été effectuée à la 15^e/20^e minute. Les critères de positivité retenus ont été une papule de diamètre ≥ 3 mm à celui du témoin négatif et/ou $\geq 1/2$ du diamètre moyen du témoin positif (histamine: 1 mg/ml en prick, et 0,01 mg/ml en IDR).

• *Autres tests*: des RAST-formol ont été effectués chez 2 des 3 enfants ayant reçu une injection d'Hévac B ou Genhévac B (cas n° 1 et 3).

• *Rappels de vaccination*: les 4 enfants ont reçu une injection de rappel. Cette injection a été effectuée en hôpital de jour (HJ), à dose complète d'emblée chez deux enfants dont les symptômes avaient été mineurs (cas n° 1 et 3), et selon une méthode d'accoutumance chez les deux autres enfants, dont les symptômes avaient été plus préoccupants (cas n° 2 et 4); les modalités de la méthode d'accoutumance utilisée sont indiquées dans le tableau II. Le rappel de vaccination a été effectué avec le vaccin utilisé lors de la première injection dans 3 cas (1, 2 et 3); chez l'enfant ayant présenté une crise d'asthme lors de la première injection de vaccin (Engérix B: cas n° 4), le rappel a été effectué avec le Genhévac B.

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau I.

Tableau I. – Données concernant quatre enfants rapportant des réactions aux vaccins anti-HBV.

Cas n°	1	2	3	4
Sexe	F	G	F	G
Age	14 ans 9 mois	6 ans	3 ans 10 mois	3 ans 4 mois
Atopie personnelle	non	urticaire	oui	oui
Réaction (nature)	urticaire	urticaire	urticaire	asthme
Vaccin (inject. n°)	Genhévac B (3)	Genhévac B (1)	Hévac B (1)	Engérix B (1)
Délai/bilan	11 mois	13 mois	7 mois	23 mois
TC au vaccin	négatifs	négatifs	négatifs	négatifs
RAST-formol	négatif	ND	négatif	ND
Revaccination – vaccin – méthode – réaction	Genhévac B dose complète 0	Genhévac B accoutumance urticaire	Hévac B dose complète 0	Genhévac B accoutumance 0

0: néant. ND: non déterminé.

RÉSULTATS

- *Tests cutanés* : ils ont toujours été négatifs.
- *RAST-formol* : ils ont été négatifs chez les deux enfants chez lesquels ils avaient été effectués.
- *Rappels de vaccination* : ils ont été parfaitement tolérés chez les deux enfants chez lesquels ils ont été effectués à dose complète d'emblée (cas n° 1 et 3), ainsi que chez l'enfant rapportant une crise d'asthme après Engérix B, et revacciné selon une méthode d'accoutumance avec le Genhévac B (cas n° 4). L'enfant n° 2, qui avait présenté une urticaire généralisée accélérée lors de la première injection de Genhevac B, a présenté une réaction identique, une douzaine d'heures après l'injection de rappel, effectuée avec le même vaccin, selon une méthode d'accoutumance.

L'ensemble de ces notions est présenté dans le tableau I.

DISCUSSION

Les vaccins anti-HBV donnent des réactions locales importantes, mais sans caractère de gravité, dans 1,3 à 8 % des cas [1, 5, 12]. Certaines d'entre elles, à type d'eczéma, se généralisant parfois secondairement, ont été attribuées à une réaction d'HSR dirigée contre des additifs (tableau III), tels le mercurothiolate [9, 13, 15] ou le formaldéhyde [16]; d'autres, à type de nodules persistants, ont été attribuées à une réaction d'HSR à l'hydroxyde d'aluminium [6]. Des rashes mal étiquetés sont rapportés chez 0,2 à 10 % des sujets vaccinés par Hévac B [5, 7, 12, 18], mais leur fréquence serait identique chez les sujets ayant reçu une injection du solvant seul [18]. Des arthralgies, parfois sévères, permettant d'évoquer une forme fruste de maladie sérique, ont également été rapportées chez un certain nombre de patients [1, 5, 7], mais, la fréquence de ces réactions serait comparable chez les sujets vaccinés et dans le groupe placebo [7].

Enfin, des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité immédiate (HSI) ont été rappor-

Tableau II. – Protocole d'accoutumance aux vaccins.

Dose (toutes les 20 min)	Dilution
0,05 ml	1/100
0,05 ml	1/10
0,05 ml	Pur
0,10 ml	Pur
0,20 ml	Pur
0,30 ml	Pur
Le reste de la dose totale	Pur

tées chez un faible nombre de sujets vaccinés par l'Engérix B: il s'agit d'un choc anaphylactique attribué à une allergie à *Saccharomyces cerevisiae* [3] et, surtout, de prurits généralisés (1 pour 122 500 injections), d'urticaires et/ou œdèmes de Quincke (1 pour 173 000 injections) [1]; des crises d'asthme ont également été rapportées après vaccination par Hévac B (1 pour 1 000 injections) [5]. Dans la plupart des cas, aucun bilan immuno-allergologique n'a été effectué, et l'immunopathogénie de ces réactions est restée obscure.

Nous rapportons ici les résultats d'une étude effectuée chez quatre enfants rapportant des réactions urticariennes et une crise d'asthme, après vaccination anti-HBV. Plusieurs arguments militent contre l'hypothèse d'une réaction d'HS dirigée contre l'un des constituants des vaccins, au moins chez 3 enfants (cas nos 1, 3 et 4): tout d'abord, les réactions initiales présentées par deux de ces enfants ont fait suite à une première injection de vaccin anti-HBV, et donc en l'absence de toute sensibilisation antérieure, au moins par les antigènes vaccinaux. L'hypothèse selon laquelle ces enfants auraient pu être sensibilisés à des additifs, par des injections antérieures de vaccins contenant les mêmes additifs que les vaccins anti-HBV, ne peut pas non plus être retenue, puisque les TC aux vaccins anti-HBV ont été négatifs et, surtout, puisque les injections de rappel de ces mêmes vaccins ont été bien tolérées. Il est vrai

Tableau III. – Composition des vaccins anti-HBV.

Vaccin	Ag. vaccinal	Conservateur(s)	Excipient(s)	Contaminant(s)
Hévac B	Ag. naturel	Formol	Hydroxyde d'Al.	0
Genhévac B	Ag. recombinant	Formol	Hydroxyde d'Al.	0
Engérix B	Ag. recombinant	Mercurothiolate	Hydroxyde d'Al.	<i>S. cerevisiae</i> (?)

0: néant. Ag.: antigène. Al.: aluminium.

que, chez l'un de ces trois enfants (cas n° 4), l'injection de rappel a été effectuée selon une méthode d'accoutumance avec un vaccin différent de celui utilisé pour la première injection (Genhévac B, contre Engérix B); toutefois, la seule différence entre ces deux vaccins porte sur leur composition en conservateurs (formol dans le Genhévac B, et mercurothiolate dans l'Engérix B) (tableau III). Par contre, l'excipient est le même (hydroxyde d'aluminium), et les antigènes vaccinaux (antigènes HBs recombinants) contenus dans les deux vaccins sont en principe identiques, même si leur méthode d'obtention est différente. On peut donc fortement suggérer que les réactions présentées par ces trois enfants ne relèvent pas d'une hypersensibilité dirigée contre l'un des constituants des vaccins.

Toutefois, le problème de l'enfant n°2 reste non résolu: pour mémoire, cet enfant a présenté une seconde réaction urticarienne, identique à la précédente, lors de la seconde injection de Genhévac B, effectuée selon une méthode d'accoutumance, alors que ses TC au vaccin étaient négatifs en lecture immédiate: on peut tout d'abord suggérer que les réactions présentées par cet enfant lors des injections de vaccin ne relèvent pas d'une réaction d'HSI dirigée contre l'un des constituants du vaccin, mais plutôt d'une réaction

d'hypersensibilité semi-retardée liée à des anticorps spécifiques des classes G et/ou M, qui pourraient provenir d'une infection antérieure méconnue par le virus de l'hépatite B; la chronologie accélérée des réactions est en faveur de cette hypothèse, mais seul un dosage des anticorps spécifiques, effectué avant la première injection de vaccin aurait pu apporter la réponse. Toutefois, l'hypothèse la plus probable est que les réactions présentées par cet enfant résultent d'une dégranulabilité non spécifique, exacerbée, de ses mastocytes cutanés, telle qu'elle a été rapportée chez les sujets atteints d'urticaire chronique idiopathique [2, 4, 10].

CONCLUSION

Les résultats de notre étude suggèrent donc fortement que la plupart des réactions liées à l'injection de vaccins anti-HBV ne résultent pas d'une réaction d'hypersensibilité dirigée contre l'un des constituants des vaccins; le seul cas où l'injection de rappel a entraîné une seconde réaction, identique à la précédente, est probablement lié à un terrain particulier (urticaire idiopathique récidivante), comportant une dégranulabilité anormale des mastocytes cutanés.

RÉFÉRENCES

- André F.E. – Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1990, 8 (suppl.), S73-S77.
- Bédard P.M., Brunet C., Pelletier G., Hébert J. – Increased compound 48/80-induced local histamine release from non-lesional skin of patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 1121-1125.
- Brightman C.A., Scadding G.K., Dumbreck L.A. et al. – Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet*, 1989, 22, 903.
- Brunet C., Bédard P.M., Hébert J. – Analysis of compound 48/80-induced local histamine release and leukotriene production in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 398-402.
- Caillard J.F., Bastard C., Czernichow P. et al. – Effets secondaires de la vaccination contre l'hépatite A, virus B: étude sur 1047 sujets au CHRU de Rouen. *LARC Médical*, 1985, V, 129-132.
- Cosnes A., Flechet M.L., Revuz J. – Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminum sensitization. *Contact Derm.*, 1990, 23, 64-66.
- Dienstag J.L., Werner B.G., Polk F. et al. – Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity and indicators of efficacy. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 34-40.
- Dov-Cohen A., Shoenfeld Y. – Review: vaccine-induced autoimmunity. *J. Autoimmunity*, 1996, 9, 699-703.
- Guinnepain M.T. – Eczéma après vaccination. *Allergologie*, 1992, 10-11.
- Jacques P., Lavoie A., Bédard P.M. et al. – Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 1139-1143.
- Levine B.B. – Immunological mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for study of allergic diseases in man. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1115-1125.
- Mac Mahon B., Helminiak C., Wainwright R.B. et al. – Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am. J. Med.*, 1992, 91, 254-255.
- Noel I., Galloway A., Ive F.A. – Hypersensitivity to thiomersal in hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1991, 338, 705.
- Ponvert C., Dassonval C., Ignatowicz B. et al. – Les réactions allergiques aux vaccinations. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 482-496.
- Rietschel R.L., Adams R.L. – Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccines. *Contact Derm.*, 1990, 8, 161-164.
- Ring J. – Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet*, 1986, ii, 522-523.
- Rogerson S., Nye F.J. – Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *Br. Med. J.*, 1990, 301, 345.
- Szmunn W., Stevens C.E., Harley E.J. – Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 833-841.

