



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3  
Faculté de Médecine  
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

# ETAT DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B DANS LA REGION DE CONSTANTINE

PRESENTEE PAR

**DR LOUBNA BECHIR**

**MAITRE-ASSISTANTE EN MICROBIOLOGIE**

Soutenue publiquement le 13/02/2023

Devant le jury :

Pr. A. SEGUENI	Faculté de médecine de Constantine	Président
Pr. K. BENLABED	Faculté de médecine de Constantine	Directeur
Pr. M. LAMDAOUI	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. H. LAOUAR	Faculté de médecine de Constantine	Examineur
Pr. K. AMOURA	Faculté de médecine d'Annaba	Examineur
Pr. M. BENMEHIDI	Faculté de médecine de Batna	Examineur

Année Universitaire 2022-2023

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	I
DEDICACES .....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES TABLEAUX .....	XIV
ABREVIATIONS .....	XVII
<b>1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>20</b>
1.1 INTRODUCTION .....	20
1.2 PROBLEMATIQUE.....	3
1.3 OBJECTIFS.....	4
<b>REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>2</b>
<b>2 L’HEPATITE B .....</b>	<b>5</b>
2.1 RAPPEL HISTORIQUE .....	5
2.2 VIRUS DE L’HEPATITE B .....	6
2.2.1 <i>Taxonomie</i> .....	6
2.2.2 <i>Étude morphologique et structurale du VHB</i> .....	6
2.2.3 <i>Génotypes du VHB</i> .....	11
2.2.4 <i>Cycle de réplication</i> .....	12
2.3 ÉPIDEMIOLOGIE .....	15
2.3.1 <i>Situation de la maladie dans le monde</i> .....	15
2.3.2 <i>Situation de la maladie aux pays maghrébins</i> .....	17
2.3.3 <i>Situation de la maladie en Algérie</i> .....	18
2.4 TRANSMISSION .....	19
2.4.1 <i>Transmission sexuelle</i> .....	19
2.4.2 <i>Transmission parentérale</i> .....	19
2.4.3 <i>Transmission verticale (périnatale ou materno-fœtale)</i> .....	20
2.4.4 <i>Transmission horizontale</i> .....	20
2.5 HISTOIRE NATURELLE DE L’INFECTION .....	20
2.5.1 <i>Hépatite aigue</i> .....	20
2.5.2 <i>Hépatite chronique</i> .....	21
2.6 COMPLICATION .....	23

2.6.1	<i>Complications hépatiques</i> .....	23
2.6.2	<i>Complications extra-hépatiques</i> .....	24
2.7	DIAGNOSTIC .....	24
2.7.1	<i>Le prélèvement et le transport</i> .....	24
2.7.2	<i>Les tests sérologiques de l'hépatite B</i> .....	24
2.8	TRAITEMENT .....	25
2.8.1	<i>Objectifs du traitement</i> .....	25
2.8.2	<i>Médicaments anti-VHB actuels</i> .....	26
2.8.3	<i>Les stratégies de traitements</i> .....	26
<b>3</b>	<b>VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B</b> .....	<b>28</b>
3.1	RAPPEL HISTORIQUE .....	28
3.2	DÉFINITION DU VACCIN .....	30
3.3	ÉTAT DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B.....	30
3.3.1	<i>Dans le monde</i> .....	30
3.3.2	<i>En Afrique</i> .....	31
3.3.3	<i>En Algérie</i> .....	33
3.4	PRÉSENTATION DU VACCIN .....	33
3.4.1	<i>Préparation du vaccin</i> .....	33
3.4.2	<i>Vaccins disponibles</i> .....	34
3.4.3	<i>Nouveaux vaccins</i> .....	36
3.4.4	<i>Formulation du vaccin</i> .....	37
3.4.5	<i>Mode d'administration</i> .....	37
3.4.6	<i>Conservation du vaccin</i> .....	38
3.5	MECANISME D'ACTION DU VACCIN DE L'HEPATITE B .....	38
3.6	STRATÉGIE VACCINALE .....	40
3.6.1	<i>Schéma vaccinal</i> .....	40
3.6.2	<i>Indications</i> .....	41
3.6.3	<i>Vaccination de rappel</i> .....	43
3.6.4	<i>Vaccination de rattrapage</i> .....	43
3.6.5	<i>Effets indésirables</i> .....	44
3.6.6	<i>Contre-indications</i> .....	44
3.6.7	<i>Interactions</i> .....	45
3.7	IMMUNOGÉNÉCITÉ .....	45
3.7.1	<i>Réponse vaccinale</i> .....	45

3.7.2	<i>Durée de la protection</i> .....	46
3.7.3	<i>Efficacité</i> .....	46
3.7.4	<i>Facteurs influençant la réponse</i> .....	46
3.7.5	<i>Échecs vaccinaux</i> .....	47
3.8	CONTROLES SEROLOGIQUES APRES LA VACCINATION.....	49
3.9	STRATEGIE VACCINALE CHEZ LES POPULATIONS A HAUT RISQUE.....	50
3.10	PROPHYLAXIE POST-EXPOSITIONNELLE.....	52
3.10.1	<i>Exposition professionnelle</i> .....	52
3.10.2	<i>Exposition non professionnelle</i> .....	52
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....		<b>54</b>
4.1	MATERIEL.....	55
4.1.1	<i>Nature et cadre de l'étude</i> .....	55
4.1.2	<i>Population d'étude</i> .....	55
4.1.3	<i>Matériel utilisé</i> .....	61
4.2	METHODES .....	62
4.2.1	<i>Prélèvement</i> .....	62
4.2.2	<i>Méthodes virologiques</i> .....	63
4.2.3	<i>Méthodes statistiques</i> .....	65
<b>RESULTATS</b> .....		<b>66</b>
5.1	POPULATION GENERALE VACCINEE.....	67
5.1.1	<i>Sous population</i> .....	67
5.1.2	<i>Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	67
5.1.3	<i>Pathologies chroniques</i> .....	68
5.1.4	<i>Données virologiques</i> .....	69
5.1.5	<i>Étude du taux des anticorps anti-HBs</i> .....	72
5.2	SOUS POPULATION DU PERSONNEL MEDICAL VACCINE (519 SUJETS).....	75
5.2.1	<i>Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	75
5.2.2	<i>Pathologies chroniques</i> .....	78
5.2.3	<i>Données virologiques</i> .....	81
5.2.4	<i>Étude de la réponse vaccinale</i> .....	82
5.2.5	<i>Étude de la réponse vaccinale selon les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	84
5.2.6	<i>Étude de la réponse vaccinale selon les pathologies chroniques</i> .....	87
5.2.7	<i>La réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques</i> .....	89

5.2.8	<i>Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale</i> .....	90
5.3	SOUS POPULATION : ETUDIANTS VACCINES (615 SUJETS) .....	92
5.3.1	<i>Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	92
5.3.2	<i>Pathologies chroniques</i> .....	94
5.3.3	<i>Données virologiques</i> .....	96
5.3.4	<i>Étude de la réponse vaccinale</i> .....	97
5.3.5	<i>Étude de taux des anticorps anti-HBs selon les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	99
5.3.6	<i>Étude de taux des anticorps anti-HBs selon les pathologies chroniques</i> .....	101
5.3.7	<i>Données virologiques</i> .....	102
5.3.8	<i>Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale</i> .....	104
5.3.9	<i>Connaissance sur le virus de l'hépatite B</i> .....	105
5.4	SOUS POPULATION ENFANTS VACCINES.....	110
5.4.1	<i>Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée (551 Enfants)</i> .110	
5.4.2	<i>Pathologies chroniques</i> .....	113
5.4.3	<i>Données virologiques</i> .....	114
5.4.4	<i>Étude de la réponse vaccinale selon les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	118
5.4.5	<i>Étude de la réponse vaccinale selon les pathologies chroniques :</i> .....	121
5.4.6	<i>Réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques</i> .....	122
5.4.7	<i>Étude de la réponse vaccinale selon les taux des ALAT</i> .....	124
5.4.8	<i>Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale</i> .....	124
5.5	SOUS POPULATION MALADES HEMODIALYSES VACCINES (262 SUJETS).....	125
5.5.1	<i>Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	125
5.5.2	<i>Comorbidités</i> .....	128
5.5.3	<i>Données virologiques</i> .....	132
5.5.4	<i>Étude de la réponse vaccinale</i> .....	133
5.5.5	<i>Étude de la réponse vaccinale selon Les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée</i> .....	135
5.5.6	<i>Etude de la réponse vaccinale selon les comorbidités :</i> .....	138
5.5.7	<i>La réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques</i> .....	142
5.5.8	<i>Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale</i> .....	144
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>145</b>
6.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION GLOBALE .....	146

6.2	ÉTUDE DE LA REPONSE VACCINALE SELON LES SOUS POPULATIONS .....	149
6.2.1	<i>Sous population personnel médical</i> .....	149
6.2.2	<i>Sous population étudiants</i> .....	158
6.2.3	<i>Connaissance concernant l'hépatite B</i> .....	169
6.2.4	<i>Sous Population enfants</i> .....	171
6.2.5	<i>Sous population des patients hémodialysés</i> .....	185
6.3	LIMITES DE L'ÉTUDE .....	198
	<b>CONCLUSION ET PRESPECTIVES</b> .....	<b>199</b>
7	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>200</b>
8	<b>PERSPECTIVES</b> .....	<b>203</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>207</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>226</b>

# REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement le Professeur **K. Benlabeled** Pharmacien Chef de Service de Microbiologie du CHUC de Constantine, d'avoir accepté de diriger ce travail et ainsi de m'avoir permis de réaliser une thèse qui me tenait à cœur. Je suis honorée de votre participation et touchée par votre implication. Cette thèse n'aurait pas pu être réalisée sans vous, je vous suis infiniment reconnaissante. Vous avez toujours su trouver les mots d'encouragements et avez su m'orienter. Votre rigueur, votre simplicité et vos qualités professionnelles m'ont beaucoup aidé dans la réalisation de cette étude.

Je remercie le Professeur **A. Segueni**, infectiologue au CHU de Constantine, de présider cette thèse, d'avoir cru en ce sujet et de m'avoir soutenue dans mon choix. Je vous remercie pour votre bienveillance, vos conseils et votre disponibilité.

Je remercie le Professeur **M. Lamdaoui**, épidemiologue pour son implication dans mon travail, ses précieux conseils et sa disponibilité, et aussi d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèses.

Je remercie aussi,

Monsieur le Professeur **K. Amoura**, microbiologiste CAC Annaba, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie monsieur pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Mes très vifs remerciements. Votre présence m'honore.

Monsieur le Professeur **H. Laouar** microbiologiste CHU Constantine. Je suis heureuse de vous compter dans mon jury, je vous exprime mes vifs remerciements pour l'aide que vous m'avez apporté. Recevez mon profond respect.

Monsieur le Professeur **M. Benmhidi** microbiologiste CHU Batna d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie monsieur pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Mr **A. Brihmat**, Je voudrais vous exprimer toute ma reconnaissance, ma gratitude et mes remerciements. Vous m'avez apporté une aide inestimable dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie chaleureusement madame Pr **F. Smati**, et lui exprime ma grande gratitude. Grâce à vous, ma formation pendant mon résidanat au sein du laboratoire de Microbiologie à Constantine, a été riche en expériences. Pour cela, toute ma gratitude et mes plus vifs remerciements. Je vous exprime également toute ma reconnaissance pour tous les efforts que vous avez fait pour le développement de la microbiologie à Constantine.

Je remercie tous mes professeurs microbiologistes de Constantine : **Pr. C. Bentchouala, Dr. A. Lezzar, Pr. H. Laouar, Pr. F. Khelifa, Pr. B. Aït Kaki, Pr. Z. Semra, Dr. H. Alleg.**

Je remercie toute l'équipe des Maitres assistantes : **Dr. S. Zitouni, Dr. M. Benkhemissa, Dr N. Mekhoukh, Dr. H. Ramdani.**

Je remercie toute l'équipe des biologistes, laborantins, et tout le personnel du Service de microbiologie du CHU de Constantine.

Cette thèse s'est concrétisée avec le concours de toute une équipe multidisciplinaire. Je tiens sincèrement à les remercier chaleureusement pour leur aide, leur disponibilité, leur coopération. Un grand merci particulièrement à :

Dr. H. Alleg, médecin chef service de Microbiologie EHS Daksi. Constantine.

Dr. H. Moumeni Microbiologiste. Laboratoire Oued Zenati. Guelma.

Dr. L. Bencherif infectiologue au secteur sanitaire de Ain M'Lila.

Melle H. Boutalbi biologiste. Laboratoire Microbiologie CHU Constantine.

## DEDICACES

*Je commence tout d'abord par remercier Dieu (Allah) le tout puissant de m'avoir donnée la santé, la force, la foi, les moyens nécessaire pour mener ce travail à terme.*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,*

*L'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que.....*

*Je dédie cette thèse ...*

*A MES TRÈS CHÈRES PARENTS*

*A qui je dois tout le respect et l'amour, je vous dédie ce travail et je vous promets que je n'oublierai jamais vos sacrifices, vos prières, et votre amour qui m'ont rendue service durant ce long et dur chemin. Je ne trouve pas les expressions convenables pour vous remercier pour tout, je vous remercie énormément.*

*A LA MEMOIRE DE MA TRÈS CHÈRE MAMAN*

*A la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ...*

*À la source de tendresse, de patience et de générosité,*

*Maman vous étiez toujours avec moi dans les moments les plus difficiles et les plus délicats et à chaque fois que je me suis sentie épuisée c'est vous qui m'aidez à continuer, je ne trouve pas les expressions pour vous remercier et je dédie ce modeste travail à votre mémoire ... vous êtes toujours mon meilleur exemple dans la vie. Et je souhaite que le bon Dieu vous recompose la paix éternelle dans son paradis.*

*A MON CHÈRE PAPA*

*Papa sans vous, jamais, j'aurais pu arriver là où je suis. J'espère que je pourrais réaliser votre rêve et je vous dédie ce modeste travail. Que le bon Dieu vous protège et vous apporte du bonheur., du bien-être et qu'il m'aidera à vous rendre le minimum de ce que je vous dois.*

*A MON CHER MARI*

*MOHAMMED*

*Pour ta présence, ton soutien, ta patience et ton sacrifice durant les années de réalisation de ce travail. Je te remercie pour tout l'encouragement, le respect, l'amour que tu m'as offert. Je te dédis ce travail qui n'aurait pas qu'être achevé sans ton éternel soutien et optimiste. Tu es un modèle de loyauté et de force de caractère.*

*Je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude. Merci infiniment.*

*A MES CHERES FILLES MALAK, NOUHA, IBTIHAL ET NIHAL*

*A MES DEUX FRÈRES YAZID ET YAKOUB*

*A MES SŒURS NASSIMA, SAMIRA et HAFIDA*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Je vous aimerai pour toujours et j'espère que le puissant Dieu vous protège et nous permet de rester unies toute la vie.*

*A TOUS LES MEMBRES DE L'ASSOCIATION NAJDA*

*Avec qui j'ai partagé une bonne partie de ma carrière humanitaire, dans la joie et la douleur. Je vous souhaite une bonne continuation sur ce noble chemin. Que dieu nous réunisse nos chemins pour toujours.*

*A TOUTES MES AMIES NASSIMA, ASSIA, AZIZA, NESRINE, SABRINA*

*A MES PROFESSEURS DE TOUS LES CYCLES*

*A MES AMIES D'ENFANCE....*

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHER (E)S ET QUE J'AI OMIS DE CITER... QU'ILS ME PARDONNENT...*

# LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Représentation graphique des particules de Dane et des particules subvirales [6] .....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 2: Structure de virus VHB [16] .....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 3: Organisation génomique du VHB [16] .....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4: Structure du VHB [12] .....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 5: Localisation géographique des dix génotypes du virus de l'hépatite B .....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 6: Cycle de réplication du VHB [22] .....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 7: Prévalence de l'infection chronique en 2013. Les pays de faible (&lt;2%), moyenne (2- 8%) et forte (&gt;8%) endémicité sont représentés par des couleurs différentes [26] .....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 8: Répartition des pays maghrébins en fonction du degré d'endémicité de l'hépatite B et estimation de la distribution des génotypes de l'VHB au Maghreb .....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 9: Médicaments anti-VHB actuels .....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 10: État de la vaccination hépatite B dans le monde [52] .....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 11: Les Gène, Les Protéines et Les particules d'enveloppe VHB [56] .....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 12: Particules d'AgHBs produites à partir de cellules CHO [53] .....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 13: Réponse schématique primaire anamnesticque et mémoire [52] .....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 14: Représentation simplifiée de l'interaction entre l'antigène et la réponse immune pour déterminer la mémoire immunitaire [64] .....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 15: Calendrier simplifié des vaccinations 2019 [64] .....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 16: Pratiques et interprétation schématique du bilan sérologique VHB pré- et post-vaccinal [70] .....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 17: Répartition des sujets vaccinés selon le sexe .....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 18: Répartition des sujets vaccinés selon le diabète .....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 19: Répartition des sujets vaccinés selon l'anémie biologique .....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 20: Statut sérologique HCV des sujets vaccinés .....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 21: Statut sérologique Ag-HBs des sujets vaccinés .....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 22: Statut sérologique Ac-Hbc des sujets vaccinés .....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 23: Statut sérologique Ag-HBe des sujets vaccinés .....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 24: Statut sérologique AC-HBe des sujets personnels vaccinés .....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 25: Répartition des réponses vaccinales chez les sujets vaccinés .....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 26: Répartition des titres des anticorps Anti-HBs .....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 27: Répartition des personnels vaccinés selon le sexe .....</i>	<i>75</i>

<i>Figure 28: Répartition du personnel vacciné selon la notion de tabagisme.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 29: Répartition de personnel vacciné selon la notion d'AES .....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 30: Répartition de personnel vacciné selon la spécialité de service de travail.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 31: Répartition du personnel vacciné selon le diabète .....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 32: Répartition du personnel vacciné selon l'HTA .....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 33: Répartition du personnel vacciné selon l'anémie biologique .....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 34: Répartition du personnel vacciné selon les maladies auto-immunes.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 35: Répartition du personnel vacciné selon la notion d'antécédents chirurgicaux .....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 36: Répartition du personnel vacciné selon la notion d'hémodialyse .....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 37: Statut sérologique HCV du personnel vacciné.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 38: Répartition des réponses vaccinales chez le personnel vacciné .....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 39: Répartition des titres des anticorps anti-HBs.....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 40: Répartition de la réponse vaccinale selon la profession .....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 41: Répartition de de la réponse vaccinale selon la notion du tabagisme .....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 42: Répartition de de la réponse vaccinale selon l'AES .....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 43: Répartition de la réponse vaccinale selon les antécédents chirurgicaux.....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 44: Dose d'injection vaccinale chez les non répondeurs.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 45: Répartition des étudiants vaccinés selon le sexe .....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 46: Répartition des étudiants vaccinés selon le contact avec un sujet AgHBs positif.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 47: Répartition des étudiants vaccinés selon la notion du tabagisme.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 48: Répartition des étudiants vaccinés selon le diabète.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 49: Répartition des étudiants vaccinés selon l'anémie biologique.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 50: Répartition des étudiants vaccinés selon le traitement immunosuppresseur.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 51: Répartition des étudiants vaccinés selon l'infection HCV .....</i>	<i>96</i>
<i>Figure 52: Répartition des réponses vaccinales chez les étudiants vaccinés.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 53: Répartition des titres des anticorps anti-HBs.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 54: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon le sexe .....</i>	<i>99</i>
<i>Figure 55: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon le contact avec un sujet Ag HBs positif.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 56: Répartition des patient Ac-antiHBc(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 57: Répartition des étudiants selon leur connaissance de la maladie.....</i>	<i>105</i>
<i>Figure 58: Répartition des étudiants selon leur connaissance du risque de l'infection hépatite B en milieu médical .....</i>	<i>106</i>

<i>Figure 59: Répartition des étudiants selon leur connaissance des modes de transmission professionnelle.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 60: Répartition des étudiants selon leur connaissance des modes de transmission.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 61: Répartition des étudiants selon leur connaissance des complications.....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 62: Résultats selon l'avis concernant l'obligation de la vaccination chez les étudiants .</i>	<i>108</i>
<i>Figure 63: Répartition des étudiants selon leur connaissance de l'intérêt de la vaccination....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 64: Répartition des étudiants selon l'avis concernant la raison du non vaccination.....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 65: Répartition des enfants vaccinés selon le sexe.....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 66: Répartition des enfants vaccinés selon l'origine géographique.....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 67: Répartition des enfants vaccinés selon le statut Ag HBs de leurs mères.....</i>	<i>112</i>
<i>Figure 68: Répartition des enfants vaccinés selon l'anémie.....</i>	<i>113</i>
<i>Figure 69: Répartition des enfants vaccinés selon l'infection par le VHC.....</i>	<i>114</i>
<i>Figure 70: Répartition des réponses vaccinales chez les enfants vaccinés.....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 71: Répartition des titres des Ac-HBs chez les enfants vaccinés.....</i>	<i>116</i>
<i>Figure 72: Répartition des enfants vaccinés selon le respect du calendrier vaccinal.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 73: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de type d'allaitement.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 74: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le sexe.....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 75: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la structure de santé.....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 76: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la notion de tabagisme.....</i>	<i>127</i>
<i>Figure 77: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le diabète.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 78: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'HTA.....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 79: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'anémie biologique.....</i>	<i>129</i>
<i>Figure 80: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la néphropathie.....</i>	<i>129</i>
<i>Figure 81: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la transfusion sanguine.....</i>	<i>130</i>
<i>Figure 82: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'AIC.....</i>	<i>130</i>
<i>Figure 83: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le greffe.....</i>	<i>131</i>
<i>Figure 84: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la sérologie HCV.....</i>	<i>132</i>
<i>Figure 85: Répartition des réponses vaccinales chez les hémodialysés vaccinés.....</i>	<i>133</i>
<i>Figure 86: Répartition des titres des anticorps anti-HBs.....</i>	<i>133</i>
<i>Figure 87: Répartition des patients hémodialysés selon le nombre de doses.....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 88: Répartition de la réponse vaccinale selon la structure de santé.....</i>	<i>136</i>
<i>Figure 89: Répartition de la réponse vaccinale selon la notion de tabagisme.....</i>	<i>137</i>
<i>Figure 90: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de diabète.....</i>	<i>138</i>

<i>Figure 91: Répartition de la réponse vaccinale selon l'HTA .....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 92: Répartition de la réponse vaccinale selon l'anémie biologique .....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 93: Répartition de la réponse vaccinale selon la néphropathie .....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 94: Répartition de la réponse vaccinale selon l'AIC.....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 95: Répartition de la réponse vaccinale selon la greffe rénale .....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 96: Répartition des patient VHC (+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>142</i>

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Évolution naturelle et classification de l'infection par le VHB (nouvelle classification de l'EASL, 2017) [3].....	23
Tableau 2: Virologie de l'hépatite B et tests sérologiques .....	25
Tableau 3: Principaux concepts et caractéristiques des stratégies actuelles du traitement de l'hépatite B chronique .....	27
Tableau 4: Tableau récapitulatif des vaccins disponibles contre l'hépatite B [57] .....	36
Tableau 5: Répartition des sujets vaccinés selon les populations étudiées.....	67
Tableau 6: Répartition des sujets vaccinés selon l'âge .....	67
Tableau 7: Répartition des taux des anticorps anti-HBs selon les sous populations .....	73
Tableau 8: Répartition des sujets vaccinés selon le nombre des doses vaccinales .....	73
Tableau 9: Distribution des taux des anticorps antiHBs selon l'âge .....	74
Tableau 10: Distribution des sujets répondeurs et non répondeurs selon l'âge.....	74
Tableau 11: Répartition des sujets répondeurs et non répondeurs selon le sexe .....	74
Tableau 12: Répartition du personnel médical vacciné selon l'âge .....	75
Tableau 13: Répartition de personnel vacciné selon la profession .....	76
Tableau 14: Répartition du personnel vacciné selon l'IMC.....	76
Tableau 15: Répartition des sujets personnels vaccinés selon le nombre des doses vaccinales .	83
Tableau 16: Répartition du personnel vacciné selon l'ancienneté de vaccination .....	83
Tableau 17: Distribution des sujets répondeurs et non répondeurs selon l'âge.....	84
Tableau 18: Répartition des sujets répondeurs et Non répondeurs selon le sexe .....	84
Tableau 19: Répartition de la réponse vaccinale selon leurs IMC.....	85
Tableau 20: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de diabète .....	87
Tableau 21: Répartition de la réponse vaccinale selon l'HTA.....	87
Tableau 22: Répartition de la réponse vaccinale selon l'anémie biologique.....	87
Tableau 23: Répartition de la réponse vaccinale selon la maladie auto-immune .....	88
Tableau 24: Répartition de la réponse vaccinale selon l'hémodialyse.....	89
Tableau 25: Répartition de la réponse vaccinale selon l'infection HVC .....	89
Tableau 26: Etude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales.....	90
Tableau 27: Etude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales renforcées ...	90
Tableau 28: Étude de la réponse vaccinale selon l'ancienneté de la vaccination contre l'hépatite B .....	91

Tableau 29: Répartition des étudiants vaccinés selon l'âge.....	92
Tableau 30: Répartition des étudiants vaccinés selon la spécialité .....	93
Tableau 31: Répartition des étudiants vaccinés selon les sérologies des marqueurs sériques de l'hépatite.....	96
Tableau 32: Répartition des étudiants vaccinés selon le nombre des doses vaccinales .....	98
Tableau 33: Répartition des étudiants vaccinés selon l'ancienneté de vaccin .....	98
Tableau 34: Répartition de taux des anticorps antiHBs selon l'âge.....	99
Tableau 35: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon la spécialité .....	100
Tableau 36: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon la notion du tabagisme .....	101
Tableau 37: Taux des anticorps anti HBs en fonction du diabète .....	101
Tableau 38: Taux des anticorps anti HBs en fonction de l'anémie biologique .....	101
Tableau 39: Répartition des taux des anticorps anti HBs en fonction des maladies auto-immune (MAI).....	102
Tableau 40 : Répartition des taux des anticorps anti-HBs en fonction de l'infection Hépatite C .....	102
Tableau 41: Répartition des patient AgHBs(+) selon leur taux des anticorps anti-HBs .....	102
Tableau 42: Répartition des patient Ac-antiHBe (+) selon leur réponse vaccinale .....	103
Tableau 43: Répartition des étudiants AgHBe(+) selon leur réponse vaccinale .....	104
Tableau 44: Étude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales.....	104
Tableau 45: Étude de la réponse vaccinale selon la date de la vaccination contre l'hépatite B.....	105
Tableau 46: Répartition des enfants vaccinés selon l'âge.....	110
Tableau 47: Répartition des enfants vaccinés selon le poids à la naissance .....	111
Tableau 48: Répartition des enfants vaccinés selon le type d'allaitement .....	112
Tableau 49: Répartition des enfants vaccinés selon le diabète .....	113
Tableau 50: Répartition des enfants vaccinés selon les marqueurs sériques de l'hépatite B....	114
Tableau 51: Répartition des enfants vaccinés selon les ALAT .....	115
Tableau 52: Répartition des enfants vaccinés selon l'ancienneté du vaccin .....	118
Tableau 53: Répartition des enfants répondeurs et non répondeurs selon l'âge .....	118
Tableau 54: Répartition des enfants répondeurs et Non répondeurs selon le sexe.....	119
Tableau 55: Répartition des répondeurs et non répondeurs selon l'origine géographique .....	119
Tableau 56: Répartition des enfants non répondeurs et répondeurs au vaccin selon leurs poids à la naissance.....	120

<i>Tableau 57: Répartition des enfants non répondeurs et répondeurs au vaccin selon leurs poids à la naissance.....</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 58: Répartition des enfants diabétiques selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>121</i>
<i>Tableau 59: Répartition des enfants anémiques selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 60: Répartition des enfants VHC (+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 61: Répartition des enfants AgHBs(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 62: Répartition des enfantst Ac-antiHBc(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>123</i>
<i>Tableau 63: Répartition des enfants AgHBe(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>123</i>
<i>Tableau 64: Répartition des enfants Ac-antiHBe(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>123</i>
<i>Tableau 65: Répartition de la réponse vaccinale selon le taux des ALAT.....</i>	<i>124</i>
<i>Tableau 66: Répartition de la réponse vaccinale selon le respect du calendrier vaccinal.....</i>	<i>124</i>
<i>Tableau 67: Répartition de la réponse vaccinale selon l'ancienneté du vaccin.....</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 68: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'âge.....</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 69: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le poids.....</i>	<i>127</i>
<i>Tableau 70: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'ancienneté de dialyse.....</i>	<i>131</i>
<i>Tableau 71: Répartition des hémodialysés vaccinés selon les marqueurs sériques de l'hépatiteB.....</i>	<i>132</i>
<i>Tableau 72: Répartition des patients répondeurs et non répondeurs selon l'âge.....</i>	<i>135</i>
<i>Tableau 73: Répartition des sujets répondeurs et Non répondeurs selon le sexe.....</i>	<i>135</i>
<i>Tableau 74: Répartition de la réponse vaccinale selon le poids.....</i>	<i>137</i>
<i>Tableau 75: Répartition de la réponse vaccinale selon la notion la transfusion sanguine.....</i>	<i>138</i>
<i>Tableau 76: Répartition de la réponse vaccinale selon l'ancienneté de dialyse.....</i>	<i>141</i>
<i>Tableau 77: Répartition des patient AgHBs(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>142</i>
<i>Tableau 78: Répartition des patient Ac-antiHBc(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>143</i>
<i>Tableau 79: Répartition des patient Ac-antiHBe(+) selon leur réponse vaccinale.....</i>	<i>143</i>
<i>Tableau 80: Répartition de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales.....</i>	<i>144</i>

# ABREVIATIONS

Ac	Anticorps.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ADNccc	ADN circulaire covalemment clos.
ADN rc	ADN relâché circulaire.
AES	Accident d'exposition au sang.
AFR	African region (Région Africaine).
Ag	Antigène.
Ag HBc	Antigène du core du virus de l'hépatite B.
AgHBe	Antigène pré-core du virus de l'hépatite B.
AgHBs	Antigène de surface du virus de l'hépatite B.
ALAT	Alanine aminotransferase.
AMM	Autorisation de mise sur la marche.
AN	Analogue nucleoside.
Ac-HBc	Anticorps dirigé contre la protéine core du virus de l'hépatite B.
Ac-HBe	Anticorps dirigé contre la protéine pré-core du virus de l'hépatite B.
Ac-HBs	Anticorps dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B.
ARN m	ARN messenger.
ARN	Acide ribonucléique.
ARN pg	ARN pré-génomique.
AV	Antiviraux.
BCG	Vaccin de Calmette et Guérin.
C	Core
CD4	Cluster de différenciation 4.
CD8	Cluster de différenciation 8.
CHC	Carcinome hépatocellulaire.
CHO	Cellules ovariennes d'Hamster de Chine.
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité.
CPA	Cellules présentatrice.
CPg	Cytosine-phosphate-guanine.
CSHPF	Comité supérieur d'hygiène publique de France
CSP	Code de la santé publique.
CTV	Comité technique des vaccinations.

CV	Couverture vaccinale.
DFG	Debit de filtration glomérulaire.
DHBV	Duck Hepatitis B Virus (virus de l'hépatite B du canard).
DO	Densité optique.
DTC	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche.
EDTA	Ethylène diamine tétracétique.
EMR	Eastern Mediterraen region (Région de la Mediterranée Orientale).
EUR	European region (Région Européenne).
GAVI	Global alliance for vaccines and immunization.
GMT	Moyenne géométrique.
GP	Glycoprotéine
HBC	Hépatite B chronique.
HVC	Hépatite C chronique.
HD	Malade hémodialysé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique.
Hib	Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type B.
HLA	Human leukocyte antigen.
Ig	Immunoglobine.
IgG	Immunoglobine G.
IgM	Immunoglobine M.
IMC	Indice de masse corporelle.
IFN	Interféron.
J	Jour.
IPA	Institut Pasteur d'Algérie
INSP	Institut National de Santé Publique
kb	Kilobase.
Kg	Kilogramme.
dL	Dicilitre.
L	Grande protéine (L = large) d'enveloppe du virus de l'hépatite B.
MSD	Laboratoire américain Merck Sharp and Dohme.
µg	Microgramme.
mm	Milimetre.
NLS	Séquence de localisation nucléaire.
nm	Nanometre.
NPC	Complexe poreux du nucléaire.

NTCP	Sodium taurocholate cotransporting polypeptide.
OMS	Organisation mondiale de la santé.
ORF	Open Reading Frame (cadre ouvert de lecture).
P	Protéine.
Pc	Précore
Pol	Polymérase.
PPE	Prophylaxie post expositionnelle.
PEV	Programme elargi de vaccination.
PGSS In	Protéoglycanes de sulfate d'héparine.
PSV	Particule subvirale.
Prés1	Grande protéine de surface HBs.
Prés2	Moyenne protéine de surface HBs.
RAM	America région (Région des Ameriques).
RE	Réticulum endoplasmique.
S	Protéine majeure (S = Small) d'enveloppe du virus de l'hépatite B.
SEAR	South East Asia région (Région Asie du Sud-Est ).
SEP	Sclérose en plaque.
SKB	Laboratoire britannique SmithKlineBeecham.
UI	Unité Internationale.
TMB	Tétraméthyl benzidine.
VHA	Virus de l'hépatite A.
VHB	Virus de l'hépatite B.
VHC	Virus de l'hépatite C.
VHD	Virus de l'hépatite Delta.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
VIP	Vaccin inactive contre la poliomyélite.
VPO	Vaccin anti poliomyélite oral.
Vs	Valeur seuil.
WPR	Western Pacific Région (Région du Pacifique Occidentale).

# 1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

## 1.1 Introduction

Les virus des hépatites circulent dans le monde entier, mais leurs schémas de distribution sont différents dans chaque pays. Malgré l'existence de vaccins efficaces contre les hépatites A et B, l'hépatite virale reste une préoccupation majeure de santé publique mondiale. En raison de l'abondance de cas asymptomatiques ou non signalés, la prévalence de ces maladies est sous-estimée, même dans le cadre des meilleurs systèmes de surveillance [1].

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN, appartenant à la famille des *hepadnaviridae*. L'hépatite B est une infection virale à tropisme hépatique potentiellement mortelle. Elle représente l'un des principaux problèmes de santé publique à l'échelle mondiale vue sa prévalence et ses complications à court et à long terme [1, 2].

Plus de 2 milliards de personnes sont porteuses de marqueurs de contact avec le VHB. L'OMS estime que 296 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique en 2019 (soit 3,5 % de la population mondiale) et dénombre 1,5 million de nouvelles infections chaque année. L'hépatite B a provoqué environ 820 000 décès, dus principalement à des complications, notamment la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [3].

La charge de l'infection par le VHB est plus élevée dans la Région du Pacifique occidental et la Région africaine, où respectivement 116 millions et 81 millions de personnes sont infectées de façon chronique. On compte 60 millions de personnes infectées dans la Région de la Méditerranée orientale, 18 millions dans la Région de l'Asie du Sud-Est, 14 millions dans la Région européenne et 5 millions dans la Région des Amériques.

L'Algérie est un pays de moyenne endémicité (prévalence de 2–8 %) avec environ 700 000 personnes infectées par le virus de l'hépatite B, et constituent un véritable réservoir favorisant la transmission de ce virus [4].

L'hépatite B se transmet le plus souvent de la mère à l'enfant à la naissance (transmission périnatale) ou par transmission horizontale (exposition à du sang infecté). Elle se transmet également par exposition percutanée à du sang infecté et à divers liquides organiques, notamment par la salive, les liquides menstruels, vaginaux et séminaux à des degrés variables. Ces modes de transmission ont permis de définir les populations à risque vis-à-vis du VHB [3]. Cependant, il existe

dans notre pays des facteurs différents de ceux décrits ailleurs (Hijama) et qui devraient être identifiés [4].

Les responsables de la santé publique ont classé la réduction des maladies évitables par la vaccination parmi les dix plus grandes réalisations du 21<sup>e</sup> siècle, dont le vaccin contre l'hépatite B fait partie intégrante. La vaccination contre l'hépatite B est indiquée pour prévenir l'infection active par le virus, qui peut entraîner une insuffisance hépatique chronique et un carcinome hépatocellulaire (CHC) [5].

Le vaccin contre le VHB est le premier vaccin capable de réduire l'incidence du cancer. En 1992, l'OMS a recommandé une vaccination générale contre le VHB. Il devrait être possible d'éradiquer la maladie en appliquant cette recommandation à l'échelle mondiale [6].

Le premier vaccin homologué contre l'hépatite B a été développé par la purification de l'antigène de surface du virus (AgHBs) à partir du plasma de porteurs chroniques d'AgHBs. Ensuite, la technologie de l'ADN recombinant a permis le développement d'un vaccin recombinant contre l'hépatite B. Une série de trois doses de vaccin peut conférer une protection à long terme, de plus de 30 ans selon certains auteurs [7].

La vaccination systématique des insuffisants rénaux constitue le moyen le plus efficace pour prévenir l'infection virale B [8]. L'efficacité vaccinale est faible chez les patients dialysés [8]. La vaccination doit être effectuée de façon précoce, au mieux avant le début de la dialyse [8].

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour les étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé [9].

Malgré le fait que les étudiants en sciences médicales soient particulièrement à risque, peu de programmes spécifiques de prévention semblent avoir vu le jour. De plus, l'état des connaissances et la perception que cette population à l'hépatite B sont très mal connus.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée dans le monde depuis 1992 et en Algérie depuis 2000, mais il n'y a pas d'études sur le contrôle de la réponse vaccinale.

Des études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sociaux mis en œuvre face à cette maladie mais aussi pour identifier le type d'informations dont la population cible a besoin, pour définir les outils de prévention adaptés et pour orienter les actions de prévention.

La stratégie actuelle en Algérie, en termes de vaccination anti-hépatite B, est de vacciner les nourrissons à la naissance, ainsi que le personnel médical et paramédical, sans aucune législation qui régleme et oblige la vaccination de ces groupes à risque. En effet, le risque infectieux chez le personnel de soins constitue un problème majeur de santé publique notamment dans les pays

en voie de développement. Les taux de couverture vaccinale contre le VHB chez les soignants est variable d'un pays à l'autre. Des études réalisées en France, et aux Etats-Unis rapportent des taux élevés bien que ces pays fassent partie de la zone de faible endémie. Alors que dans les pays de moyenne à forte endémie (Afrique par exemple), la couverture vaccinale des personnels de soins reste insuffisante [9].

## 1.2 Problématique

L'hépatite B représente de nos jours un problème de santé publique majeur compte tenu de la gravité de sa forme chronique qui évolue vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, du coût de sa prise en charge et de l'augmentation constante de l'incidence de la maladie [10].

L'incidence de la maladie peut être réduite considérablement par des mesures préventives appropriées, notamment la vaccination et le contrôle du sang et ses dérivés.

En Algérie la vaccination contre l'hépatite B est incluse dans le programme national d'immunisation des nouveaux nés depuis 2000.

Le vaccin suscite la formation d'anticorps protecteurs. Son efficacité contre la maladie et l'infection chronique est de 90% [11].

Environ 5 à 10 % des sujets vaccinés sont des non-répondeurs (anticorps anti-HBs < 10 UI/L) ou des faibles répondeurs (anticorps anti-HBs < 100 UI/L).

Une réponse immunitaire insuffisante est associée à plusieurs facteurs. La durée de la protection vaccinale n'est pas définitivement établie. Les données épidémiologiques et immunologiques indiquent qu'elle est de longue durée et qu'elle pourrait même durer toute la vie chez les bon répondeurs (anti-HBs supérieur à 100 UI/L) [12].

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées dans le monde afin d'évaluer l'état de cette vaccination, d'enrichir les connaissances scientifiques sur la vaccination contre l'hépatite B. Et d'évaluer la réponse vaccinale après l'application d'un programme vaccinale.

Pour analyser la performance d'un programme de vaccination, on peut s'intéresser à certains ou à tous les aspects de la mise en œuvre de ce programme, il faut analyser certains (ou plusieurs) de ces aspects. la couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin sont évalués par des enquêtes transversales et par le dosage des anticorps anti-HBs.

Pour toutes ces raisons, il nous a paru utile de faire un travail sur ces aspects de prévention contre l'HBV dont le bénéfice majeur est d'éviter les complications de l'infection essentiellement le carcinome hépatocellulaire.

### 1.3 Objectifs

Les objectifs de cette étude sont :

- **Objectif principal** : Évaluer la réponse vaccinale anti- hépatite B chez la population étudiée.
- **Objectif secondaire** :
- Évaluer la réponse vaccinale anti- hépatite B chez la population étudiée.
- Évaluer l'influence des différents facteurs intervenant dans la réponse vaccinale.

# **REVUE DE LA LITTERATURE**

## 2 L'HEPATITE B

### 2.1 Rappel historique

Des épidémies de "jaunisse" ont été documentées depuis HIPPOCRATE. En effet, c'est en 1885 que LURMAN a documenté une épidémie d'hépatite chez 191 Allemands, des travailleurs de navires à Brême, après une campagne de vaccination contre la variole à l'aide de lymphes humaines.

La plus grande épidémie d'hépatite sérique documentée a eu lieu en 1942, lorsque 50 000 membres de l'armée américaine ont été hospitalisés pour une "jaunisse" après avoir été vaccinés avec des lots contaminés de vaccin contre la fièvre jaune lors d'une épidémie affectant 300 000 soldats américains [6].

En 1964, Baruch Samuel BLUMBERG, médecin et biochimiste américain, travaillant pour le National Institute of Health, a été intéressé par la variabilité antigénique entre les individus et au sein de différentes populations. Il a émis l'hypothèse selon laquelle des patients ayant reçu un grand nombre de transfusions sanguines doivent avoir développé des anticorps contre les antigènes qu'ils ne possèdent pas. Il a mis en présence des échantillons de sang de patients polytransfusés avec des sérums de personnes indemnes de toute transfusion. Il a observé alors, en immunodiffusion, une ligne de précipitation pour chaque système antigène-anticorps révélé [6].

Ensuite, il a remarqué qu'un échantillon sanguin d'un patient hémophile polytransfusé présente la caractéristique de former une ligne de précipitation originale avec un seul sérum, celui d'un aborigène australien. Ce sérum contient donc un antigène qui n'existe pas dans les autres lots ; BLUMBERG le baptise « Antigène Australia ». Ses travaux consistaient alors à établir la répartition de cet antigène dans diverses populations : un sérum sur 1000 est positif en Amérique du Nord contre 15 sérums sur 100 dans certaines îles du Pacifique ; il existe donc une variabilité dans la distribution de cet antigène. Reste à trouver l'origine de ce portage antigénique [6].

En 1966, le changement de statut sérologique d'un patient initialement dépourvu d'antigène Australia renforce l'hypothèse d'une infection par un agent viral et ce patient a présenté une hépatite pendant la période de séroconversion. Ceci conduit à tester de nombreux échantillons de sang de patients aux antécédents d'hépatite. A la fin de l'année 1966, la preuve a été faite que le portage de l'antigène Australia est lié à une hépatite virale. BLUMBERG a établi un protocole de dépistage du sang destiné aux transfusions, éliminant tous les lots porteurs de l'antigène ; rapidement, une nette diminution du nombre d'hépatite post-transfusionnelle a été constatée.

Par la suite, des découvertes provenant du monde entier n'ont cessé d'accroître les connaissances sur le virus, notamment depuis l'avènement de la biologie moléculaire :

- En 1971, DANE et ses collaborateurs ont identifié la particule qui porte son nom, d'un diamètre de 40 à 42 nm et qui correspond au virion. Elle apparaît sous la forme d'une petite sphère ou d'un petit tube correspondant à des fragments de l'enveloppe du virus lui-même [13].
- En 1972, MAGNIUS découvre l'AgHBe soluble qui est le témoin de la multiplication virale [13].
- En 1977, RIZETTO et al. ont détecté un nouvel antigène dans le sérum des patients atteints de maladies chroniques du foie. L'antigène delta, cet Ag a une capsid d'un virus défectueux, classé virus de l'hépatite D (VHD). Ce virus est considéré défectueux dans la mesure où il utilise le virus de l'hépatite B pour sa réplication [6].
- En 1981, les travaux de Maupas et al. ont conduit à la découverte du premier vaccin de l'hépatite B dérivé du plasma de donneurs AgHBs positifs [14].

## 2.2 Virus de l'hépatite B

### 2.2.1 Taxonomie

La famille des *Hepadnaviridae*, dont le prototype est le VHB, est composée d'un groupe de virus à ADN hépatotropiques qui, dans l'ensemble, sont spécifiques aux espèces et se divisent en deux genres: *Orthohepadnavirus* et *Avihepadnavirus*.

- Le genre *Orthohepadnavirus* comprend les membres qui infectent les mammifères (marmottes, écureuils terrestres, chauves-souris et les primates) et qui présentent une homologie nucléotidique d'environ 70 % entre eux. Le genre *Orthohepadnavirus* comprend le virus d'hépatite B humain.
- Le genre *Avihepadnavirus* infecte les oiseaux comme les canards (virus de l'hépatite B du canard, DHBV), les hérons, les cigognes, les oies et les perroquets avec environ 80% d'homologie entre eux. Cependant, l'homologie entre les deux virus est d'environ 40%, mais ils partagent néanmoins une organisation génomique commune [15].

### 2.2.2 Étude morphologique et structurale du VHB

#### 2.2.2.1 Morphologie

Trois types des particules virales peuvent être visualisés dans le sérum infectieux par microscopie électronique :

- Les particules non-infectieuses de forme sphérique
- Les particules non-infectieuses de forme filamenteuse.
- Les particules infectieuses [6].

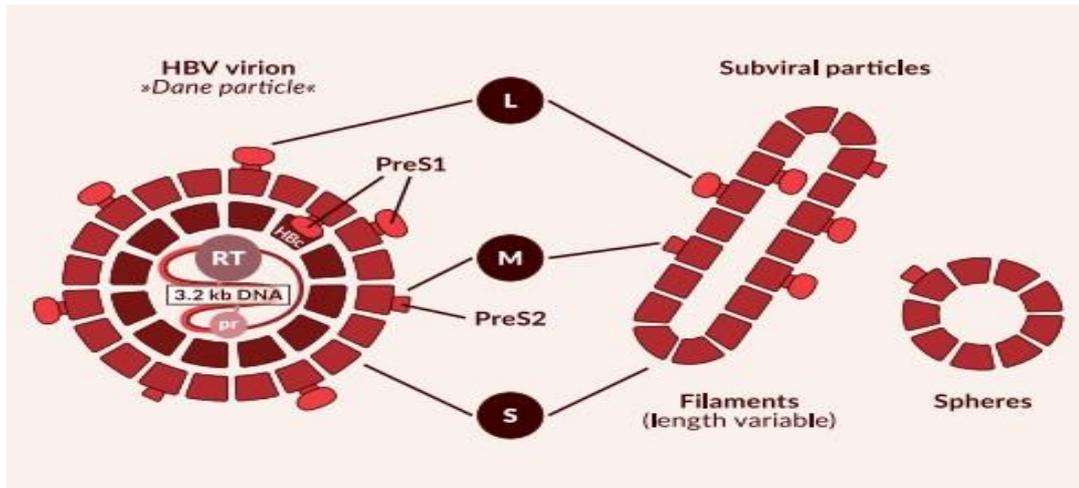


Figure 1: Représentation graphique des particules de Dane et des particules subviraux [6]

#### 2.2.2.1.1 Particules non infectieuses

Dans les infections naturelles par le VHB, au-delà de la production de virions entièrement formés, des particules subviraux (PSV) sont également formées et sécrétées dans 1.000- 100.000 excès de virions. La PSV se compose de protéines de surface et peut être de conformation sphérique ou filamenteuse (figure 1) :

- Les sphères sont de 20-25 nm de diamètre.
- Les filaments sont de 22 nm de diamètre et sont de longueur variable.

Les PSV sont constitués des trois protéines de l'enveloppe du VHB qui sont collectivement appelées antigène de surface (AgHBs).

Les PSV ne contiennent pas d'ADN viral. Elles ne sont pas infectieuses, mais elles ont des propriétés immunogènes. En fait, elles ont été utilisées dans le développement précoce du vaccin. Elles sont sécrétées en excès afin de neutraliser les anticorps anti-HBs, augmentant ainsi la tolérance immunitaire pour promouvoir la persistance virale.

Il a également été démontré que la PSV améliore la réplication virale et l'expression génétique et, par conséquent, même s'il n'est pas directement infectieux, il augmente l'infectiosité [16].

### 2.2.2.1.2 Particules infectieuses

Les particules infectieuses sont des particules à double coque de 40 à 42 nm de diamètre, avec une enveloppe lipoprotéique extérieure qui contient trois glycoprotéines d'enveloppe (antigènes de surface) : grandes (L), moyennes (M) et petites (S).

Dans l'enveloppe, se trouve la nucléocapside virale, ou core. La capsid virale contient un génome, un ADN partiellement double, circulaire et détendu, de 3,2 kb, et une polymérase (servant également de transcriptase inverse) qui est responsable de la synthèse de l'ADN viral dans les cellules infectées et des transcriptions de l'ARNm.

Les particules de Dane sont déversées en grand nombre dans le sang, ce qui conduit à une virémie massive avec jusqu'à  $10^9$  UI/ml de plasma [17].

### 2.2.2.2 Structure

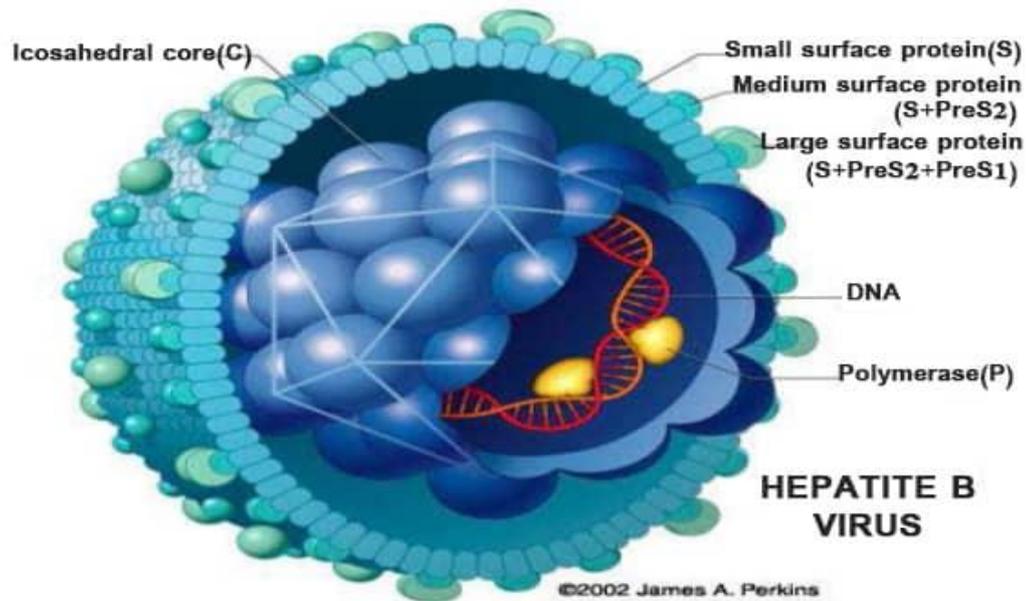


Figure 2: Structure de virus VHB [16]

La particule de Dane est constituée de l'intérieur vers l'extérieur de trois structures (figure 2): génome, capsid et enveloppe [16].

#### 2.2.2.2.1 Génome

Le génome du VHB est un ADN partiellement double brin, d'environ 3200 paires de bases (selon le génotype), dans une conformation circulaire détendue (ADNrc). Les brins se chevauchent à l'extrémité 5' et le brin négatif est complet, mais le brin positif a un écart d'environ 600 nucléotides

et la position de l'extrémité 3' est variable. Le VHB possède une polymérase endogène pour incorporer les nucléotides afin de compléter le génome en formant un double brin complet lors de la réplication virale [16].

Le génome super compact du VHB contient quatre cadres de lecture qui se chevauchent sur les deux tiers du génome (figure 3) et aucun nucléotide n'est non-codant. Le nucléotide 1 a été défini comme le premier situé après le site de restriction EcoRI. Le brin de polarité négative (-) est le plus long. Une polymérase est liée de façon covalente à son extrémité 5'. Le brin de polarité positive (+) est incomplet. Son extrémité 5' est complémentaire de l'extrémité 5' du brin (-) sur quelques paires de bases afin de garantir la forme circulaire du génome. Les 4 cadres de lectures ouverts sont chevauchants et permettent la synthèse de 7 protéines :

- La région préS/S code les pour les 3 protéines d'enveloppe : la majeure S (Small) issue de la région S est la protéine majeure de surface ; la moyenne M (Medium) codée par la région préS2/S et enfin la grande L (Large) concerne la région PréS1/préS2/S.
- Le gène P recouvre plus de 80% du génome et code pour une ADN polymérase ARN/ADN dépendante (pol). Cette enzyme possède ainsi une activité polymérase, reverse transcriptase et RNase H.
- Le gène X code la protéine HBx.
- La région précore/core (PC/C) comporte 2 codons d'initiation en phase. L'un au début de la région précore (PC) qui permet la synthèse d'une pré-protéine maturée en antigène HBe (AgHBe) ; l'autre au début du gène C permettant l'expression de l'AgHBc.

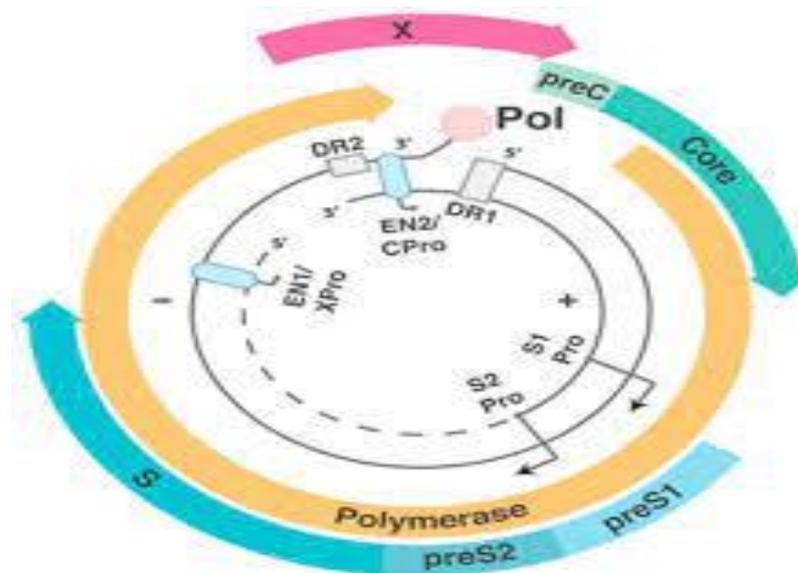


Figure 3: Organisation génomique du VHB [16]

#### **2.2.2.2.2 Capside**

C'est une coque protéique qui entoure et protège le génome viral. Elle est formée par la polymérisation de la protéine de capsid C, qui porte le déterminant antigénique HBc (Ag HBc) lequel n'est jamais détecté sous forme libre dans la circulation sanguine. Il peut en revanche être mis en évidence dans les hépatocytes où la protéine est fabriquée pour être intégrée à de nouvelles capsides virales.

Les régions PréC/C codent l'antigène de la nucléocapside de l'hépatite B (AgHBc) et l'antigène pré-core de l'hépatite B " e" (AgHBe).

La région PréC code pour une séquence de signal qui lui commande d'être traitée dans le golgi et sécrétée sous forme d'AgHBe. Ce dernier ne joue aucun rôle dans l'assemblage du virus, mais il joue un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte.

L'AgHBc lui-même est essentiel pour l'assemblage et la régulation de la réplication virale, y compris l'encapsidation de l'ARN, la synthèse de l'ADN et le transport de l'ADN partiellement double brin dans le noyau pour aider à reconstituer l'ADNccc [17].

L'AgHBe est une protéine soluble et fortement excrétée par les hépatocytes infectés lors de la phase de réplication virale active. Sa fonction reste encore mal définie, mais l'hypothèse prédominante serait que cette protéine, qui n'est pas constitutive des particules virales mais qui possède un fort potentiel immunogène, détourne le système immunitaire et favorise ainsi l'échappement viral. En effet, aucune donnée ne montre que cette protéine est indispensable au cycle viral. Cependant, la quantité d'AgHBe est clairement corrélée à la charge virale et sa présence semble liée à l'établissement de la persistance virale.

#### **2.2.2.2.3 Enveloppe**

Le génome du VHB permet la synthèse de 3 protéines de surface ou protéines d'enveloppe. Le PréS/S ORF encode pour trois protéines d'enveloppe différentes, structurellement apparentées, qui sont synthétisées à partir de codons d'initiation alternatifs et sont appelées protéines Large (L), Middle (M) et Small (S), respectivement (figure 4). Les trois protéines partagent la même partie carboxy-terminus mais ont des extensions amino-terminales différentes [18].

Les sphères contiennent principalement du S et un peu de M, et les filaments ont en plus un peu de L. L et S sont toutes les deux nécessaires à la sécrétion du virion, mais le M est plus indispensable. En plus d'être des constituants majeurs des virions, les protéines de l'enveloppe sont également sécrétées en grand excès dans la circulation sanguine des personnes infectées sous forme de sphères et de filaments en l'absence de capsides ou de génome [19].

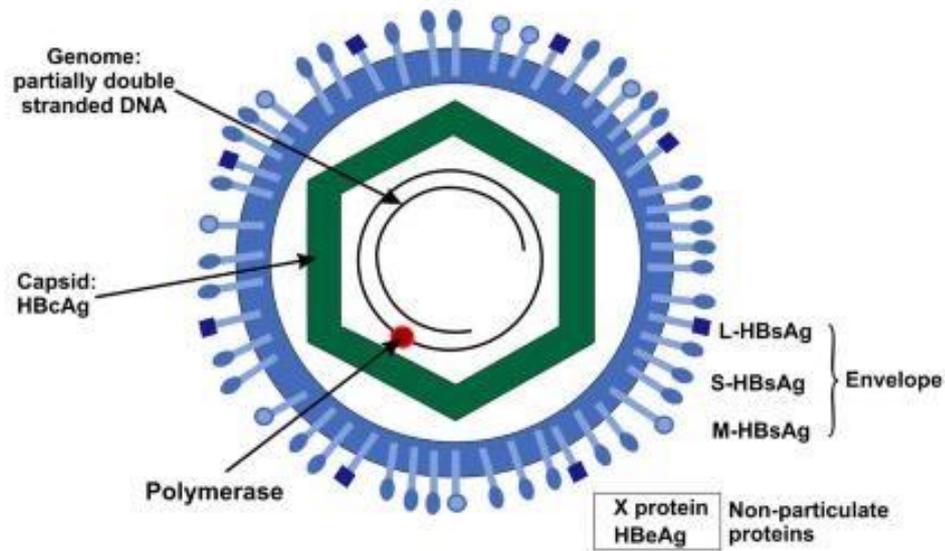


Figure 4: Structure du VHB [12]

## 2.2.3 Génotypes du VHB

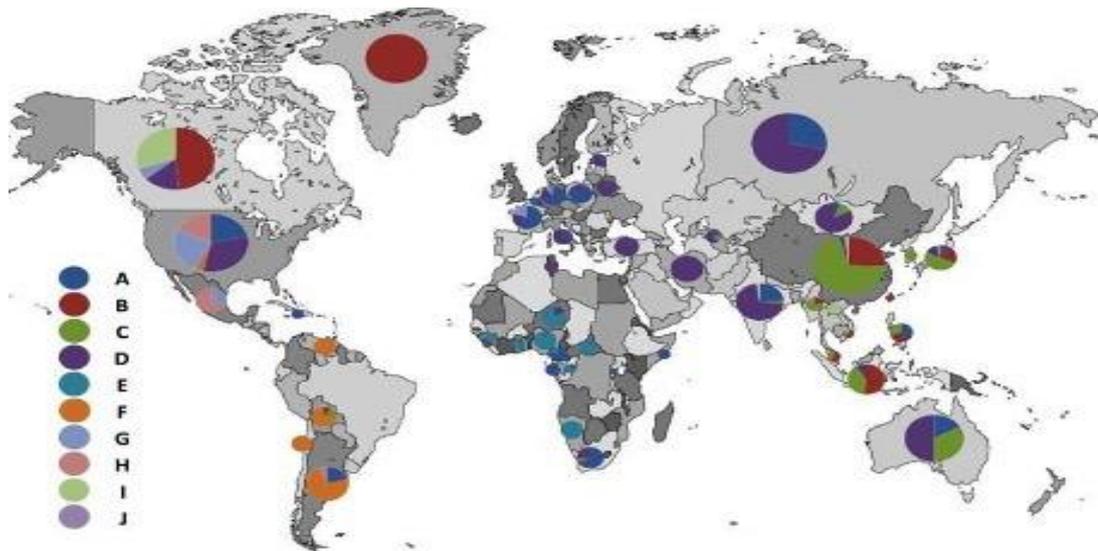
### 2.2.3.1 Classification

Dix génotypes de VHB ont été identifiés, ils sont notés de A à J (figure 5). Les génotypes du VHB peuvent jouer un rôle important dans la progression des maladies du foie liées au VHB ainsi que dans la réponse à la thérapie par l'interféron (IFN) [20].

### 2.2.3.2 Distribution

La prévalence des génotypes du VHB varie géographiquement. Les génotypes A, B et C étant les plus répandus [20]. Les génotypes A et D sont fréquemment observés aux États-Unis et en Europe, tandis que les génotypes B et C sont les plus communs en Asie. Le génotype E a été signalé exclusivement en Afrique de l'Ouest, et le génotype F en Amérique Centrale [19].

En Algérie, Le génotype D était prédominant (93 %) suivi par le A (5 %). Le regroupement distinct des souches algériennes par rapport aux séquences caractérisées dans d'autres régions du monde semble indiquer un sous-type particulier dans le génotype D [21].



*Figure 5: Localisation géographique des dix génotypes du virus de l'hépatite B*

## 2.2.4 Cycle de répllication

Le VHB a développé des mécanismes uniques pour se répliquer activement dans des cellules vulnérables sans tuer directement la cellule infectée. Un de ces mécanismes uniques est que le génome du VHB se reproduit par transcription inverse d'un intermédiaire de l'ARN, au lieu d'une répllication de l'ADN par répllication semi-conservatrice. Les différentes étapes du cycle de vie viral et de la répllication du génome seront décrites dans les chapitres suivants [22] :

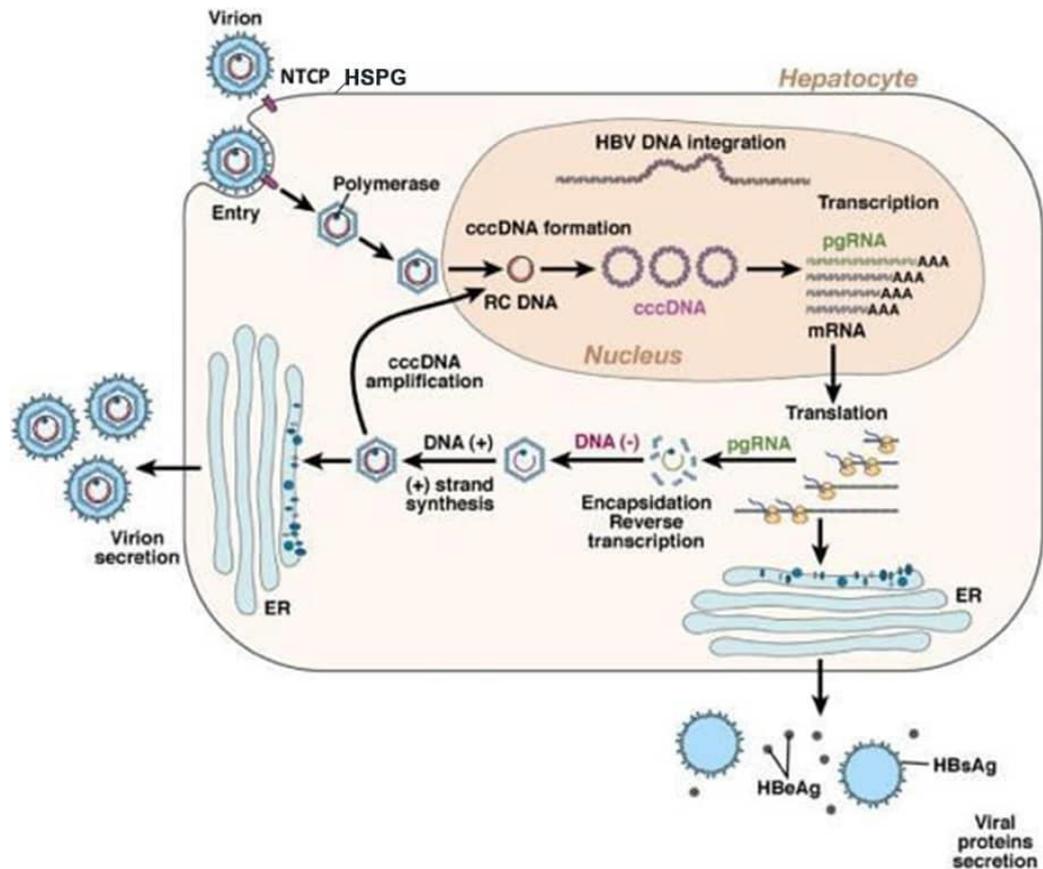


Figure 6: Cycle de réplication du VHB [22]

#### 2.2.4.1.1 Entrée du VHB

Le tropisme du VHB est principalement hépatocytaire. La spécificité d'espèce dépend en partie du mode d'expression des récepteurs d'entrée du VHB. Comme le montre la Figure 6, le VHB se lie en premier lieu aux protéoglycanes de sulfate d'heparan (HGPS) sur la membrane hépatocytaire de faible affinité. Par la suite, la région de PreS1 du L-AgHBs se lie au Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) sur la membrane basolatérale des hépatocytes à haute affinité [22].

Ensuite, les virus sont intériorisés par endocytose qui entraîne la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomique pour libérer des nucléocapsides, qui sont transportées par les protéines motrices le long des microtubules vers le noyau. Les nucléocapsides sont dirigées vers le complexe poreux du noyau (NPC) par la séquence de localisation nucléaire (NLS) des protéines du noyau [22].

Enfin, les nucléocapsides se désassemblent, par la suite l'ADN circulaire (ADN cr) est libéré ( il est partiellement bicaténaire) avec certaines protéines de base, (sous unités de la capsid) dans le compartiment intranucléaire [23].

#### **2.2.4.1.2 Conservation l'ADN à l'ADNrc**

Une fois l'ADN rc entré dans le noyau, il passera par une série d'étapes biochimiques, il est converti en ADN circulaire covalent fermé : *ADN covalently closed circular* (ADNccc), qui est l'intermédiaire crucial qui sert de modèle de réplication du VHB pendant le cycle de vie du VHB [23].

Les transcriptions des ARNm synthétisées sont ensuite exportées vers le cytoplasme où elles sont traduites en diverses protéines virales [15].

#### **2.2.4.1.3 Expressions d'ARN et des protéines**

Après la conversion de l'ADNrc en ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte, la transcription est initiée à partir du brin négatif du l'ADNccc, utilisé comme matrice de réplication du VHB, transcrit en ARN pré-génomique (pg) et précoce de 3.5 Kb et des ARN subgénomiques de 2.4 kb, 2.1 kb et 0.7 kb.

Le transcrit sous-génomique de 2,4 kb sert d'ARNm pour la traduction de la protéine pré-S1, tandis que le transcrit de 2,1 kb est l'ARNm pour la traduction de la protéine pré-S2 et S et le transcrit de 0,7 kb sert d'ARNm pour la traduction de la protéine X [16].

Comme le montre la figure 6, il existe deux types d'ARN du VHB de 3,5 kb, l'ARNm de précore et l'ARN pré-génomique. L'ARNm précore est plus long que l'ARNpg [15, 23].

L'ARNm précore est similaire à la protéine de base, mais il a une extension à l'extrémité terminale N et il code pour l'AgHBe, en tant que tel il est la première protéine de VHB synthétisée.

L'ARNpg code pour l'AgHBc et pour une polymérase. L'ARNpg est également le modèle de transcription inverse pour générer l'ADN du VHB. Les ADN nouvellement synthétisés sont alors soit recyclés dans le noyau pour maintenir l'ADNccc, soit emballés avec des protéines de surface et exportés sous forme de nouveaux virions [16].

La synthèse commence dans la zone DR1. Le signal d'encapsidation à l'extrémité 5' de l'ARN pré génomique joue un rôle dans le déclenchement de cette transcription inverse. Parallèlement au processus d'élongation du brin moins d'ADN, une activité ARNaseH de la polymérase dégrade l'ARN pré génomique qui a servi de matrice [16].

#### **2.2.4.1.4 Intégration de l'ADN viral**

Le mécanisme par lequel l'ADN du VHB s'intègre reste mal connu [15]. Contrairement à un rétrovirus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le VHB ne produit pas la machinerie nécessaire à cette intégration, ce qui laisse supposer qu'un mécanisme cellulaire est à son origine. Les sites d'insertion ne semblent pas préférentiels.

L'ADN intégré est, le plus souvent, fortement remanié avec des délétions, des inversions et des séquences répétées amenant la perte de l'expression de certains gènes. Des altérations de l'ADN de la cellule hôte telles que des translocations peuvent accompagner cette intégration [16].

L'analyse de tissus tumoraux a montré que l'ADN du VHB est intégré dans les cellules tumorales. Des données, établies sur modèle animal, laissent supposer que l'intégration de l'ADN viral ne se limiterait pas aux infections chroniques mais pourrait survenir très tôt au cours de l'infection par le VHB [15].

#### **2.2.4.1.5 Assemblage de la capside et bourgeonnement**

Les derniers événements du cycle de vie des virus comprennent l'assemblage et la libération des virus. Dans le cytosol, l'ADN recombinant mature est assemblé sous forme de nouvelles nucléocapsides. Celles-ci sont enveloppées avant d'être exportées dans d'autres hépatocytes. Pour la formation de nouveaux virions, les capsides se déplacent vers les membranes intracellulaires, ces dernières agissent comme des sites de bourgeonnement pour la formation de nouveaux virions. Les protéines de surface sont essentielles pour les étapes finales de l'assemblage viral et le bourgeonnement des nouvelles capsides du VHB. Après l'enveloppement, les virions sont déposés dans la lumière de réticulum endoplasmique (RE) et libérés [16].

## **2.3 Épidémiologie**

### **2.3.1 Situation de la maladie dans le monde**

L'hépatite B est un des principaux problèmes de santé dans le monde. Environ 2 milliards de personnes (un tiers de la population mondiale) ont des marqueurs sérologiques indiquant une infection résolue ou non par le virus VHB [24].

L'endémicité des infections évolutives à VHB est illustrée par la prévalence sérologique de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) dans la population générale d'une zone géographique donnée. L'endémicité d'une zone est considérée comme forte si la prévalence de l'AgHBs est  $\geq 8\%$ , comme intermédiaire de niveau supérieur pour une prévalence de 5%-7.99%, comme intermédiaire

de niveau inférieur pour une prévalence de 2%-4.99%, et comme faible si la prévalence est < 2% (Figure 7) [25].

Sur la base des données sérologiques, on a estimé qu'en 1995, plus de 2 milliards de personnes dans le monde présentaient des signes d'infection passée ou présente par le VHB. En 2015, la prévalence mondiale de l'infection à VHB était estimée à 3,5% dans la population générale, 257 millions de personnes présentaient une infection chronique à VHB. La prévalence varie considérablement d'une Région de l'OMS à l'autre, les taux les plus élevés étant observés dans la Région africaine (6,1%) et la Région du Pacifique occidental (6,2%).

Les personnes atteintes d'hépatite B chronique sont exposées à un risque de maladie grave et de décès et peuvent transmettre la maladie à d'autres personnes. On estime qu'en 2015, l'infection à VHB a occasionné 887 220 décès à l'échelle mondiale (337 454 dus au carcinome hépatocellulaire, 462 690 imputables à la cirrhose et 87 076 résultants d'une hépatite aiguë). L'infection à VHB était la cause prédominante de carcinome hépatocellulaire (par rapport aux autres causes majeures, comme l'infection à VHC) dans les pays à forte prévalence d'infection chronique par le VHB [25].

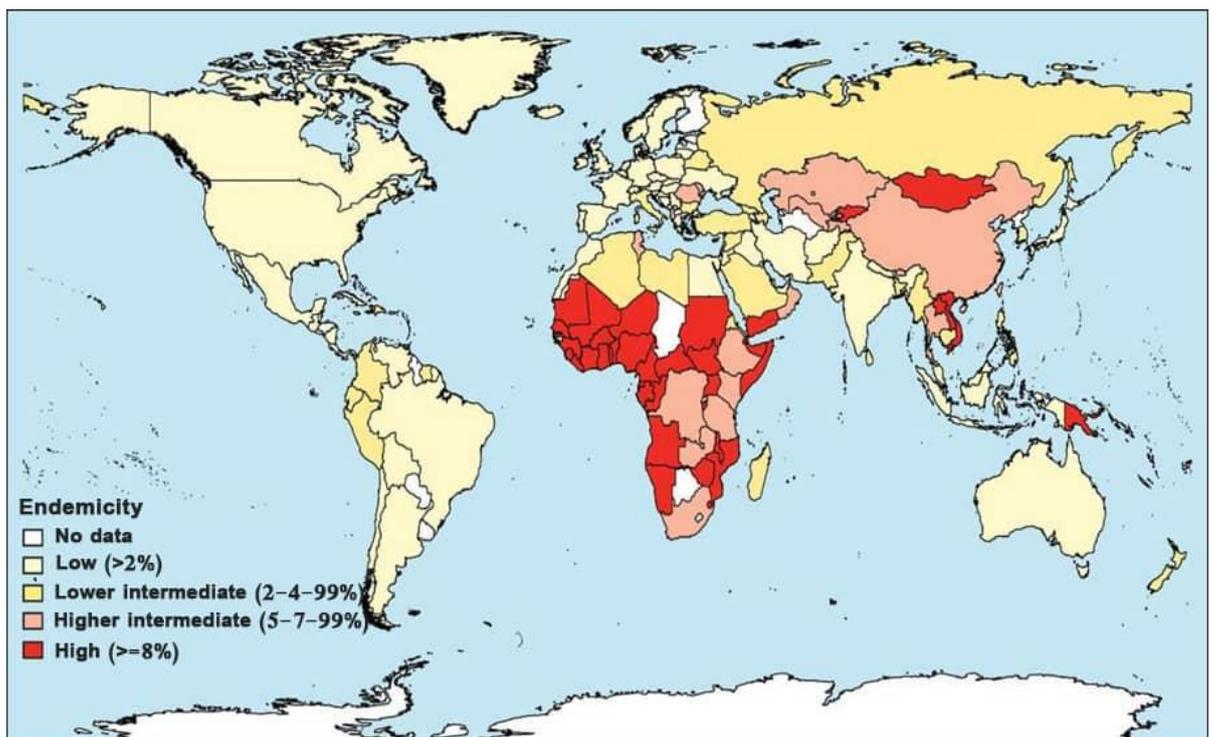


Figure 7: Prévalence de l'infection chronique en 2013. Les pays de faible (<2%), moyenne (2-8%) et forte (>8%) endémicité sont représentés par des couleurs différentes [26]

### **2.3.1.1 Régions à forte prévalence**

Dans les pays où l'infection chronique par le VHB touche plus de 8 % de la population, la majorité de ces personnes ont été infectées à la naissance ou pendant la petite enfance, lorsque le risque de progression vers la chronicité est élevé "Régions africaines sahariennes du monde". À l'échelle mondiale, on estime que 45 % de la population mondiale vit dans une région où la prévalence est élevée [26].

### **2.3.1.2 Régions à prévalence intermédiaire**

Les régions du monde dans lesquelles la prévalence du VHB est classée comme intermédiaire (2 à 7.99 %) comprennent l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient, certaines régions de l'Europe Orientale et Méridionale, certaines régions de l'Amérique latine et l'Asie du Sud. Dans ces régions, la transmission se produit de façon périnatale ou horizontale. Bien que le mode de transmission prédominant varie selon les pays, on estime que l'acquisition périnatale est moins fréquente dans les pays intermédiaires que dans les pays à forte prévalence, en raison d'une prévalence plus faible d'infection élevée chez les femmes en âge de procréer [26].

### **2.3.1.3 Régions à prévalence faible**

Les personnes vivant dans des pays à faible prévalence du VHB constituent la minorité de la population mondiale (12 %) et comprennent l'Australie, l'Asie, l'Europe du Nord et de l'Ouest, le Japon, l'Amérique du Nord et certains pays d'Amérique du Sud. Dans les régions à faible prévalence, l'incidence de la transmission verticale et horizontale dans l'enfance est faible, la plupart des infections incidentes se produisant à l'adolescence et à l'âge adulte par contact sexuel, consommation de drogues injectables, transfusions sanguines ...[26].

## **2.3.2 Situation de la maladie aux pays maghrébins**

En Afrique, le niveau d'endémicité est élevé avec un gradient nord sud. Dans la région du Maghreb, les données épidémiologiques sont pauvres et hétérogènes. Le taux de malades porteurs d'AgHBs est environ de 1,8 à 4,9 % de la population (figure 8) avec un nombre total de personnes atteintes estimé à 2,7 millions [27].

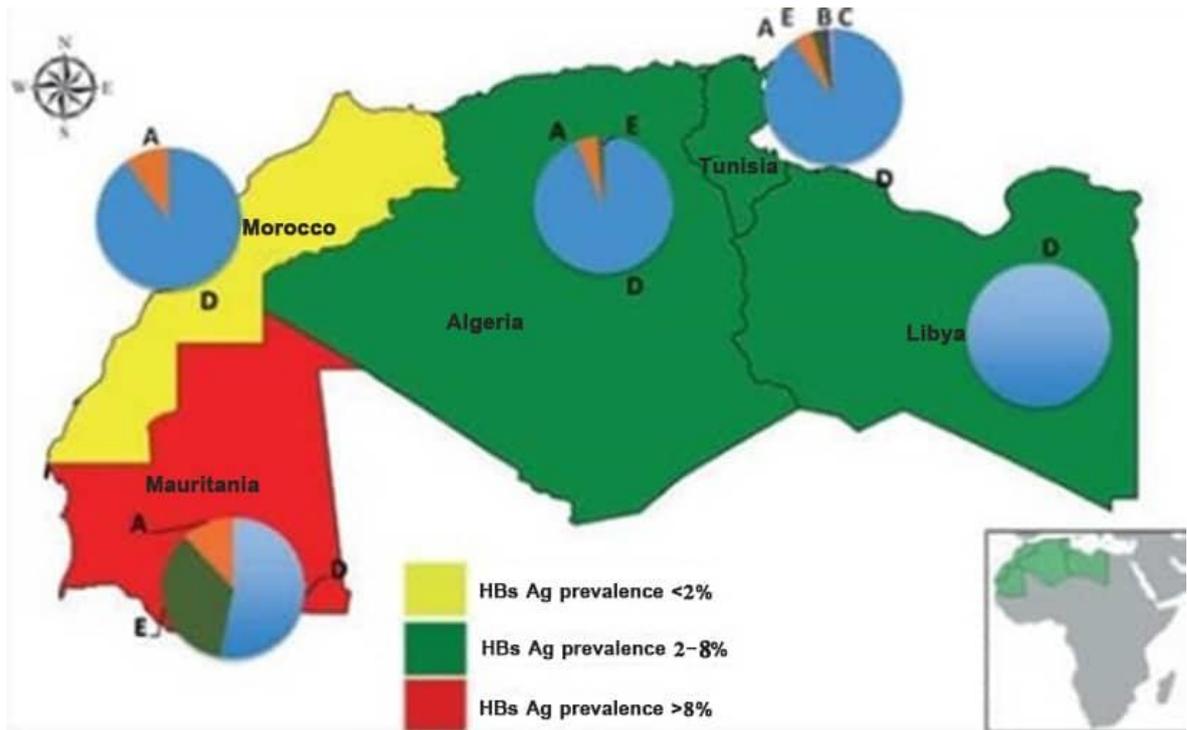


Figure 8: Répartition des pays maghrébins en fonction du degré d'endémicité de l'hépatite B et estimation de la distribution des génotypes de l'VHB au Maghreb [27]

### 2.3.3 Situation de la maladie en Algérie

L'Algérie est considérée comme un pays à endémicité intermédiaire pour l'hépatite B (2 à 8%). On trouve très peu d'études épidémiologiques concernant la prévalence d'hépatite B au pays. La première enquête épidémiologique, publiée en 1984, a montré une prévalence de porteurs d'AgHBs variant entre 1,8 et 2,8% [27]

Les hépatites virales B ont connu une réelle émergence en Algérie dans le courant des années 90. Des variations régionales ont été observées avec des niveaux d'infection plus élevés dans les régions orientales et sahariennes de l'Algérie. Les auteurs ont observé que la positivité de l'AgHBs augmente avec l'âge et le faible statut socioéconomique [27].

L'enquête nationale sérologique initiée par l'Institut National de Sante Publique (INSP) et l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) en novembre 1998 sur un échantillon de 8126 personnes de la population Algérienne a retrouvé un taux de prévalence de 2,15 % [1,40 - 3,23] confirmant ainsi le classement de l'Algérie dans la catégorie des pays de moyenne endémicité (prévalence se situant entre 2 % et 7 %) [28]. Les auteurs ont observé que, dans la majorité des cas, le diagnostic était fortuit à la suite d'un don de sang, d'un bilan préopératoire, d'un examen prénatal ou bilan

prénuptial. Le nombre de cas intrafamiliaux était très élevé, ce qui suggère une importante transmission horizontale dans les populations algériennes [27]

En juin 2005, le Ministère de la Santé, de la Population et Réforme Hospitalière (direction de la prévention) a entrepris une enquête séro-épidémiologique régionale initiale en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Algérie pour déterminer la proportion de personnes infectées par le virus des hépatites virales B et C dans la population générale de la région sanitaire Est et d'identifier les facteurs de risque en rapport avec ces affections virales [29, 30]. Cette étude épidémiologique de type descriptif, transversal s'est déroulée au niveau de 06 wilayas de l'Est Algérien (Batna, Tébessa, Khenchela, M'sila, Souk Ahras et Oum El Bouaghi). L'étude retrouve une prévalence du portage du VHB de 1.57% et du virus d'hépatite C (VHC) de 3.47%.

Malgré une sous déclaration, la situation épidémiologique se présente comme suit : le nombre de nouveaux cas notifiés chaque année varie de 1300 à 1500 cas avec un taux d'incidence moyen de 4 pour 100 000 habitants.

## 2.4 Transmission

Le VHB est hautement infectieux : il persiste dans l'environnement plus de 7 jours. Il est présent dans tous les liquides biologiques des sujets infectés, principalement le sang ( $10^8$ -  $10^9$  virions/ml), le sperme et les sécrétions vaginales ( $10^6$ - $10^7$  virions/ml) ainsi que la salive ( $10^5$ - $10^7$  virions/ml) [31].

Quatre principaux modes de transmission ont été décrits :

### 2.4.1 Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VHB chez les personnes non vaccinées se voit principalement chez les sujets ayant plusieurs partenaires sexuels ou des contacts avec des travailleurs du sexe, ou chez les hommes homosexuels. Dans les régions à faible prévalence, la transmission sexuelle est la principale voie de transmission [6].

Les efforts de sensibilisation sur la diminution des pratiques à risque, l'utilisation des préventifs et la vaccination contre l'hépatite B doivent être amplifiés [31].

### 2.4.2 Transmission parentérale

La transmission parentérale du virus résulte de l'inoculation accidentelle de petites quantités de sang ou de liquide biologique suite aux manœuvres médicales, chirurgicales et dentaires, ou d'autres comme la piqure de seringue, les rasoirs et d'objets similaires contaminés, abus de drogues par voie intraveineuse et percutanée, tatouage, perçage corporel et acupuncture [32].

### **2.4.3 Transmission verticale (périnatale ou materno-foetale)**

La transmission périnatale est la principale voie de transmission du VHB dans de nombreuses régions du monde. C'est un facteur important pour maintenir le réservoir de l'infection dans certaines régions, en particulier en Chine et en Asie du Sud-est. Le risque d'infection périnatale est également augmenté si la mère a une hépatite B aiguë au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse [32].

### **2.4.4 Transmission horizontale**

La transmission horizontale comprend la transmission domestique, intra-familiale et entre jeunes enfants. Au moins 50 % des infections chez les enfants ne peuvent être expliquées par la transmission de la mère à l'enfant. Dans de nombreuses régions endémiques, avant l'introduction de la vaccination néonatale, la prévalence a atteint un pic chez les enfants de 7 à 14 ans. Les programmes vaccinaux largement déployés actuellement changent l'épidémiologie des contaminations et par conséquent l'incidence des cancers du foie chez les enfants, a considérablement chuté ces dernières années [32].

## **2.5 Histoire naturelle de l'infection**

Le spectre des manifestations cliniques de l'infection par le VHB varie dans les maladies aiguës et chroniques. Au cours de la phase aiguë, les manifestations vont de l'hépatite asymptomatique à l'hépatite ictérique et, dans certains cas, à l'hépatite fulminante. Pendant la phase chronique, les manifestations vont d'un état de porteur asymptomatique à l'hépatite chronique, à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire [6].

En effet, la réplication virale n'est pas directement cytopathogène pour l'hépatocyte, mais c'est la réaction immunitaire de l'hôte vis-à-vis du virus qui détermine l'évolution de la maladie (tableau1). Il s'agit d'une réponse à la fois humorale et cellulaire, responsable des lésions hépatiques et des symptômes [6].

### **2.5.1 Hépatite aiguë**

Après contagion virale, la période d'incubation peut durer de 4 à 28 semaines. L'hépatite est le plus souvent asymptomatique [3]. L'apparition des symptômes pendant l'infection aiguë par le VHB dépend de l'âge du malade au moment de l'infection [33]. L'infection aiguë par le VHB chez les nouveau-nés est asymptomatique sur le plan clinique dans la plupart des cas. L'hépatite symptomatique n'est présente que chez 10 % des enfants de moins de 4 ans. Dans de rares cas, les mères peuvent transmettre le VHB à leurs bébés, ce qui entraîne une hépatite grave ou fulminante au cours de leur première année de vie [34].

Plus rarement, elle se manifeste par une forme symptomatique aiguë, dite « commune » car de présentation identique aux autres hépatites virales aiguës. Cette forme est caractérisée par la succession d'une phase pré-ictérique de quelques jours où peuvent s'associer des signes aspécifiques à type de fébricule, asthénie, nausées, arthralgies et urticaire, puis d'une phase ictérique pouvant durer 2 à 3 semaines. Il peut également s'agir de présentations plus rares, telles que la forme aiguë cholestatique, la forme aiguë sévère ; définie par un taux de prothrombine inférieur à 50 %, et enfin l'hépatite aiguë fulminante, qui représente moins de 1 % des cas d'hépatites B aiguës [3].

Une phase prodromique peut apparaître avant que l'hépatite aiguë se développe. Pendant cette période, un syndrome de maladie sérique peut se développer. Ce syndrome se manifeste par une fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies et de l'arthrite. Il cesse généralement avec l'apparition de l'hépatite [23].

L'hépatite fulminante complique environ 1% des hépatites aiguës symptomatiques. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V (<50%) survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère [23].

## **2.5.2 Hépatite chronique**

Le VHB peut persister après une infection aiguë et il évolue vers une infection chronique, inversement associée à l'âge, (plus de 90 % chez les nourrissons et moins de 10 % chez les adultes immunocompétents) [35].

L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique qui reflète l'interaction entre la réplication du VHB et les réponses immunitaires de l'hôte. L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB a été schématiquement divisée en cinq phases comme il montre le tableau 1, en tenant compte de la présence d'AgHBs, des niveaux d'ADN du VHB, des valeurs de l'alanine aminotransférase (ALAT) et en fin la présence ou l'absence d'une inflammation du foie [36].

### **2.5.2.1 La phase d'infection chronique avec AgHBe+**

Cette phase, appelée auparavant phase « d'immunotolérance », est fréquente et prolongée lorsque l'infection est acquise dans la période périnatale. Elle est caractérisée par la présence d'AgHBe sérique, des taux très élevés d'ADN du VHB ( $> 10^7$  UI/ml) sans élévation du taux sérique de l'ALAT. Sur le plan histopathologique, l'activité nécro-inflammatoire est absente ou très minime. On n'observe pas de fibrose hépatique [37].

### **2.5.2.2 La phase d'hépatite chronique avec AgHBe+**

Cette phase, appelée auparavant phase de « clairance immunitaire ». est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une très haute virémie, des ALAT élevée, une nécro inflammation modérée ou sévère et une fibrose rapidement évolutive [30]. Une majoration de la nécro-inflammation liées à l'exacerbation de la réaction immunitaire de l'hôte provoque une augmentation du risque d'évolution vers la fibrose et à long terme vers la cirrhose. L'évolution ultérieure est variable. La majorité des patients auront ensuite une suppression virale soutenue et entrent dans la phase d'infection chronique à AgHBe [37]. Mais certains n'arrivent pas à contrôler l'infection et passent ainsi à la phase d'hépatite chronique à AgHBe - [3].

### **2.5.2.3 La phase d'infection chronique avec AgHBe-**

Cette phase appelée auparavant phase de « portage inactif » du VHB, (terminologie qui reste largement usitée). Elle est associée à une séroconversion d'AgHBe, c'est-à-dire la perte de l'AgHBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe. A ce stade, les transaminases sont normales, et la réplication virale sanguine est nulle ou persiste à bas niveau (< 2,000 UI/ml) [3]

La phase d'infection chronique par le VHB à AgHBe (-) évolue dans 1 à 3 % des cas par an vers la perte de l'AgHBs, avec ou sans apparition des anticorps anti-HBs (« guérison fonctionnelle ») [37].

### **2.5.2.4 La phase d'hépatite chronique avec AgHBe-**

Elle est caractérisée par l'absence d'AgHBe, habituellement associée à l'apparition d'anti-HBe. Dans la majorité des cas, ce profil sérologique est lié à l'existence de mutations dans la région pré-C du génome, d'où le terme de « mutants pré-C » qui empêchent la production d'AgHBe. Cette phase se manifeste par des fluctuations périodiques de la réplication virale, des transaminases, des lésions de nécro-inflammation et de fibrose. Elle est associée à des taux de rémission spontanée faibles [3].

### **2.5.2.5 La phase de perte de l'AgHBs**

Elle est caractérisée par une absence d'AgHBs avec ou sans anticorps anti-HBs, associée à la présence d'anticorps anti-HBc. Une réplication virale peut persister à bas bruit, mais l'ADN viral est le plus souvent indétectable dans le sang. Lorsque l'ADN-VHB est détectable dans le sang en l'absence de l'AgHBs, on parle d'hépatite B occulte, cas de figure finalement relativement rare (2 % des cas d'HBC), mais qui est une situation particulièrement à risque de réactivation virale [3].

Tableau 1: Évolution naturelle et classification de l'infection par le VHB (nouvelle classification de l'EASL, 2017) [3]

	Hépatite aigüe	Hépatite chronique Phase 1	Hépatite chronique Phase 2	Hépatite chronique Phase 3	Hépatite chronique Phase 4	Hépatite chronique Phase 5
AgHBs	+ < 6mois	+ > 6mois	+ > 6mois	+ > 6mois	+ > 6mois	Anti-HBs +
AgHBe		+	+	-	-	-
Anti-HBe	+	-	-	+	+	
Anti-HBc	+(IgM)	+		-	+	+
ADN VHB	-	>10 <sup>7</sup> UI/ml	10 <sup>4</sup> _10 <sup>7</sup> UI/ml	<2000 UI/ml	>2000 UI/ml	<2000 UI/ml
ALAT		Normal	Élevée	Normal	Élevée	Normal
Histologie hépatique		Nécro inflammation Ou fibrose minime ou absente.	Nécro inflammation Modérée ou sévère Fibrose rapidement évolutive.	Nécro inflammation ou fibrose minime ou absente.	Nécro inflammation et fibrose installée.	Faible risque de cirrhose et CHC.

## 2.6 Complication

Les principales complications de l'HBC sont la cirrhose, la décompensation hépatique et le CHC. Des manifestations extra-hépatiques peuvent également se produire [9].

Les taux de progression sur cinq ans sont estimés à :

- Hépatite chronique à cirrhose - 10 à 20%.
- Cirrhose compensée à la décompensation hépatique - 20 à 30%.
- Cirrhose compensée au carcinome hépatocellulaire - 5 à 15 %.

Les taux de survie sont de :

- Cirrhose compensée - 85% à cinq ans.
- Cirrhose décompensée - 55 à 70% à un an et 15 à 35% à cinq ans [6].

### 2.6.1 Complications hépatiques

#### 2.6.1.1 Cirrhose

Complication évolutive la plus fréquente de l'infection par le virus de l'hépatite B, la cirrhose peut également révéler l'infection. Une fois le stade de cirrhose atteint, le risque de progression vers le CHC est quant à lui estimé entre 2 et 5 % par an [3].

#### 2.6.1.2 Décompensation hépatique

La maladie hépatique décompensée se développe comme une complication de la cirrhose. Le risque estimé sur 5 ans de progression vers la décompensation est de 20 à 30 % [3].

### **2.6.1.3 Carcinome hépatocellulaire (CHC)**

La séropositivité pour l'AgHBs est l'un des facteurs de risque les plus importants pour le développement du CHC. Le taux sérique d'ADN du VHB a un impact profond sur le risque de développement d'un CHC chez les patients atteints de HBC [38].

### **2.6.2 Complications extra-hépatiques**

Les deux principales complications extra-hépatiques du VHB chronique sont la polyarthrite noueuse et l'insuffisance rénale due à une maladie glomérulaire. Elles surviennent chez 10 % des patients atteints de la maladie. Ces atteintes sont médiées par des complexes immunitaires circulants [6].

## **2.7 Diagnostic**

Le tableau clinique ne permet pas de distinguer l'hépatite B des hépatites provoquées par d'autres agents viraux. Une confirmation du diagnostic est donc indispensable.

Le but de la prise en charge initiale d'une infection par VHB est de caractériser la phase de l'infection, d'évaluer la gravité et le stade d'avancement de l'hépatopathie et le risque de CHC, et d'identifier les patients à adresser par la suite à la consultation spécialisée pour bénéficier d'un traitement antiviral [39].

### **2.7.1 Le prélèvement et le transport**

Des tests sérologiques pour les antigènes viraux peuvent être effectués sur le sérum ou le plasma. Les concentrations sériques d'ADN du VHB devraient être exprimées en UI/L pour assurer la comparabilité ; le même dosage devrait être utilisé chez le même patient pour évaluer l'efficacité du traitement antiviral. Les antigènes et les anticorps du VHB sont stables à température ambiante pendant des jours, à 4 °C pendant des mois et congelés de – 20 à – 80 °C, pendant de nombreuses années. Par ailleurs, la présence d'EDTA dans le plasma est connue pour stabiliser les acides nucléiques viraux. Le sang d'EDTA peut être stocké pendant cinq jours à 4 °C sans affecter la charge virale [6].

### **2.7.2 Les tests sérologiques de l'hépatite B**

Le bilan biologique doit comprendre des tests sérologiques avec un dosage des marqueurs diagnostiques de l'infection, dont l'AgHBs, les anticorps anti-HBc (IgM et totaux) et les anticorps anti-HBs, ( bilan initial), suivis par l'AgHBe, les anticorps anti-HBe, et la quantification de la virémie du VHB en cas de positivité pour l'AgHBs comme le montre le tableau 2 [39].

Tableau 2: Virologie de l'hépatite B et tests sérologiques

Marqueur	Signification
AgHBs	Marqueur distinctif de l'infection par l'hépatite B. Détectable à 10 semaines après l'exposition. Dans le cas de l' HBC, persiste pendant plus de 6 mois.
Anti-HBs+	Indique une immunité de la résolution d'une infection aigue ou d'une vaccination.
Anti-HBs-	Indique que l'individu n'est pas immunisé et doit être vaccinée.
AgHBe+	Marqueur de la réplication active du VHB. Indique une infectivité.
Anti-HBe+	Anti-HBe Se développe avec la perte d'AgHBe. Rémission de la maladie ou inactivité. Faible infectivité.
AgHBc+	Détecté tout au long de l'infection par le VHB. Il apparait après l'AgHBs
Anti-HBc	Pendant l'infection aigue, l'Anti-HBc est principalement une IgM de classe. Pendant le période de fenêtre entre la disparition de l'AgHBs et l'apparition des Anti-HBs
ADN-VHB	ADN-VHB Corrélation avec les concentrations des particules des VHB. Phase de l'infection chronique et la surveillance de la thérapie.

## 2.8 Traitement

### 2.8.1 Objectifs du traitement

Les principaux objectifs de la thérapie antivirale sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients atteints de HBC. Un traitement antiviral suffisant permet d'obtenir une suppression durable de la réplication du VHB, qui est associée à une normalisation des ALAT et à une amélioration de l'histologie du foie, ce qui entraîne une inversion de la fibrose, voire de la cirrhose, et une diminution de la décompensation hépatique et du CHC [23].

## 2.8.2 Médicaments anti-VHB actuels

Les médicaments anti-VHB actuels (figure 9) peuvent être classés en deux catégories : les nucléosides/analogues des nucléotides (AN) et l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) [23].

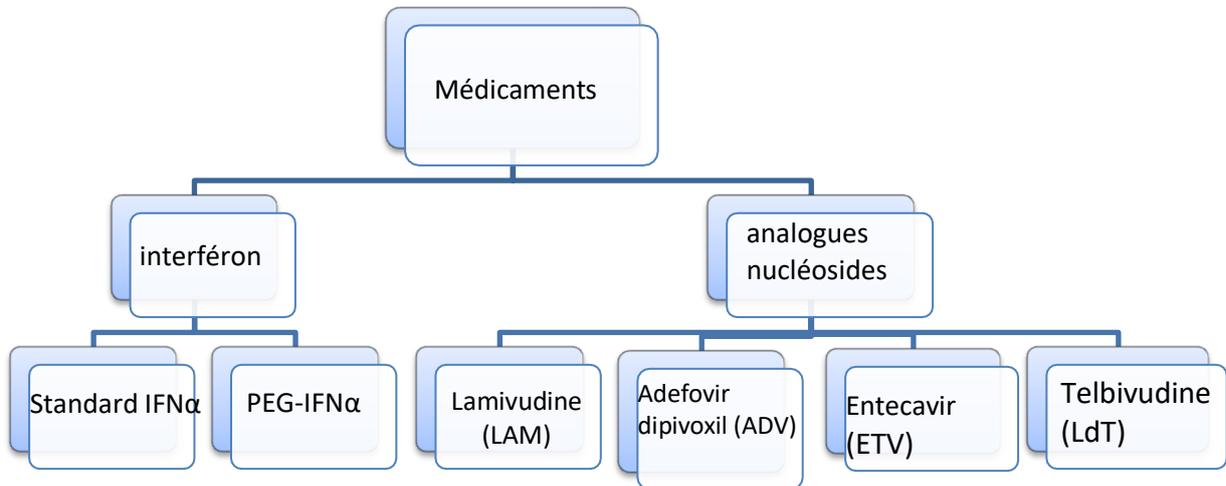


Figure 9: Médicaments anti-VHB actuels

## 2.8.3 Les stratégies de traitements

### 2.8.3.1 Traitement de l'hépatite aigue

Comme la plupart des personnes atteintes d'une infection aigue par l'hépatite B n'ont pas de symptômes ou se résolvent spontanément, il n'existe pas de traitement indiqué.

### 2.8.3.2 Traitement de l'hépatite B chronique

Pour les personnes atteintes de l'HBC, la décision de traiter ou non, avec des médicaments approuvés, varie selon les individus et tient compte de la sérologie, du génotype du VHB et des enzymes hépatiques (tableau 3).

Tableau 3: Principaux concepts et caractéristiques des stratégies actuelles du traitement de l'hépatite B chronique

	<b>PegIFN<math>\alpha</math></b>	<b>Analogues des nucleotides (AN)</b>
<b>Voie d'administration</b>	Injections sous-cutanés	Oraux
<b>Durée du traitement</b>	48 semaines ( $\approx$ 1 Ans)	A long terme, jusqu'à la perte de l'AgHBs
<b>Tolérance</b>	Faible	Haute
<b>Problèmes d'innocuité</b>	Très rarement, persistance des effets indésirables pendant le traitement	Probablement pas (incertitudes concernant la fonction rénale, maladies osseuses pour certains AN)
<b>Contre indications</b>	Nombreuses (maladies décompensées, comorbidités, etc.)	Aucune
<b>Stratégie</b>	Induction d'un contrôle immunitaire à long terme par un traitement limité	Stopper l'hépatite et la progression de la maladie en inhibant la réplication virale
<b>Niveau d'infection virale</b>	Suppression modérée	Universellement élevé
<b>Effet sur la perte de l'AgHBe</b>	Modéré, en fonction des caractéristiques de base	Faible la première année, augmenté à modéré pendant le traitement de longue durée
<b>Effet sur les niveaux d'AgHBs</b>	Variable, en fonction des caractéristiques de base (globalement plus élevé par rapport à AN)	Faible : augmente lentement avec la durée du traitement chez les patients positifs pour l'AgHBe; généralement très faible chez les patients négatifs pour l'AgHBe
<b>Risque de rechute après arrêt du traitement</b>	Faible pour ceux qui ont une réponse soutenue 6 à 12 mois après la thérapie	Modéré si traitement de consolidation fourni après la séroconversion à l'AgHBe. Élevé pour les malades AgHBe négatif
<b>Règles d'arrêt précoce</b>	Oui	Non
<b>Risque de développement d'une résistance virale</b>	Non	Minime à nul

## 3 VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

### 3.1 Rappel historique

Chez l'Homme, le premier vaccin contre l'hépatite B utilisé a été développé en 1976 par l'équipe du Pr Philippe Maupas de l'Université de Tours et testé chez le personnel du service d'hémodialyse. Cette même année, Blumberg a reçu le prix Nobel de Médecine pour la découverte de l'AgHBs et la mise au point de la première génération de vaccin. Selon le «Center for Diseases Control and Prévention», le vaccin contre l'hépatite B est considéré comme le premier vaccin anti-cancer [40].

Les dates clés sont :

- 1976 : le premier vaccin contre l'hépatite B est mis au point [41].
- 1981 : le premier vaccin contre l'hépatite B est commercialisé en France selon un schéma de vaccination 0-1-2-12, sous le nom d'Hévac B par les laboratoires Pasteur-Mérieux. Il s'agissait d'un vaccin dit « plasmatique », comportant une seule fraction du virus, l'enveloppe de surface non infectante, appelée antigène HBs. Cet antigène était recueilli à partir du plasma de porteurs chroniques [42].
- 1981 : recommandation par l'OMS de la vaccination pour les groupes à risque [41].
- 1986 : des recherches aboutissent à des techniques de fabrication d'un vaccin contenant ce même AgHBs grâce à des méthodes de "génie génétique" permettant l'obtention de vaccins dits « recombinants ». Cette technique consiste à insérer le gène du virus de l'hépatite B codant pour la protéine d'enveloppe HBs dans le noyau de cellules « usines » faciles à cultiver et à multiplier [43].
- 1989 : Le premier vaccin recombiné a été le GenHévac B Pasteur, suivi par son concurrent Engérix B de Laboratoire britannique SmithKline Beecham (SKB) [43].
- 1992 : l'OMS décide alors de recommander la vaccination des nourrissons dans tous les pays du monde. Le dépistage de l'AgHBs est rendu obligatoire au sixième mois de grossesse, permettant d'identifier les nouveau-nés à risque et de les sérovacciner dès la naissance ou dans les premières 48 heures de vie [41].
- 1994 : le vaccin est autorisé avec un schéma 0-1-6 par l'Agence du Médicament en France et le remboursement par la Sécurité Sociale est généralisé. A la suite de notifications de cas d'épisode démyélinisant aigu chez des sujets récemment vaccinés, une enquête en France de pharmacovigilance est mise en place. Trois études cas-témoins sont réalisées également à l'initiative de l'Agence du Médicament [44].

- 1996 : Un autre vaccin, l'HBvax Pro est mis au point par le laboratoire American Merck Sharp and Dohme (MSD)-Pasteur [43].
- 1997 : le vaccin de l'hépatite B est recommandé par l'OMS pour tous les pays, indépendamment de leur niveau d'endémicité. De ce fait, le vaccin est intégré dans les calendriers vaccinaux de presque toute la planète [44].
- 1998 : la campagne de vaccination en milieu scolaire est suspendue provisoirement en France, mais les recommandations de vaccination des sujets à risque, des nourrissons et des adolescents sont maintenues dans le cadre de consultations individuelles, après la polémique sur les affections démyélinisantes post vaccination [37]. Le schéma 0-1-6 est adopté comme schéma unique par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Comité Supérieur d'Hygiène Publique en France (CSHPF) [41].
- 2000 : des vaccins destinés au nourrisson, associant la valence de l'hépatite B à cinq autres vaccins (vaccins antidiphtérique, antitétanique, coquelucheux, poliomyélitique et *Hémophiles Influenzae* de type b, d'où le terme d'hexavalent) ont été commercialisés [43].
- 2003 : recommandations de la conférence de consensus : vaccination universelle de tous les nourrissons, programme temporaire de rattrapage des enfants et des adolescents, sérovaccination obligatoire à la naissance des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs, vaccination des personnes exposées [45]. Le vaccin contre l'hépatite B est disponible pour tous les groupes d'âge : les nourrissons, tous les enfants ou adolescents de moins de 19 ans qui n'ont pas été vaccinés, tous les adultes âgés de 19 à 59 ans et les adultes âgés de 60 ans ou plus présentant des facteurs de risque d'infection par l'hépatite B. Les adultes de 60 ans ou plus sans facteurs de risque connus d'hépatite B peuvent également recevoir le vaccin contre l'hépatite B [45].
- 2008 : La Commission Nationale de la Pharmacovigilance en France a considéré que le résultat principal et majeur des études ne fait pas apparaître de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques (SEP).
- 2013 : Un nouvel arrêté fixe de nouvelles conditions d'immunisation des personnes qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exercent une activité professionnelle les exposant ou exposant les personnes dont elles sont chargées à des risques de contamination doivent être immunisées contre l'hépatite B [46].
- En 2015, 185 pays (95 % des membres de l'OMS) vaccinent les nourrissons contre l'hépatite B [47].

- 2017 : la Journée mondiale contre l'hépatite est devenue l'occasion d'intensifier tous les efforts pour mettre en œuvre la première stratégie mondiale OMS du secteur de la santé contre l'hépatite virale et aider les États Membres à atteindre l'objectif final : éliminer l'hépatite B [47].

## 3.2 Définition du vaccin

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont composés de l'AgHBs et induisent la production d'anticorps (AC) anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe du virus [48].

Les vaccins contre l'hépatite B contiennent seulement l'enveloppe extérieure du virus. Ils contiennent aussi des substances qui, entre autres, renforcent la réponse du système immunitaire, ainsi que des traces de produits issus du processus de fabrication [49].

## 3.3 État de la vaccination contre l'hépatite B

L'hépatite B est une infection virale s'attaquant au foie. En fin de 2016, 186 pays avaient introduit à l'échelle nationale le vaccin contre l'hépatite B. La vaccination est recommandée pour des séjours fréquents ou prolongés dans les pays où le virus de l'hépatite B circule fortement. Les données épidémiologiques internationales font apparaître trois zones différentes selon la fréquence à laquelle les marqueurs biologiques de l'infection par le virus de l'hépatite B (l'antigène HBs), ainsi que le « reflet du réservoir du virus » constitué par les porteurs chroniques sont retrouvés dans la population [47].

### 3.3.1 Dans le monde

La couverture mondiale de population recevant 3 doses de vaccin anti-hépatite B est estimée à 84% et atteint même 92% dans la région du Pacifique Occidental. De plus, 101 pays ont introduit l'administration d'une dose de vaccin anti-hépatite B aux nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance : la couverture mondiale est de 39% [47].

La couverture mondiale de la vaccination (la proportion des enfants dans le monde à qui on administre les vaccins recommandés) est restée stable ces dernières années [47].

Bien que la mortalité générale due aux hépatites soit en hausse, le nombre des nouvelles infections à VHB baisse grâce à une progression de la couverture de la vaccination anti-VHB chez les enfants (figure10). La proportion d'enfants de moins de 5 ans ayant de nouvelles infections a été ramenée de 4,7 % à 1,3%. On estime cependant qu'en 2015, il y avait 257 millions de personnes, pour la plupart des adultes nés avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B, qui vivaient avec une infection chronique par le VHB [25].

Les résultats de la vaccination universelle sont spectaculaires et maximums dans les zones de forte endémie. Ainsi, la prévalence de l'AgHBs a chuté de 9 à 1,3 % à Taiwan (C'est à Taiwan que les conséquences de la vaccination ont été le mieux étudiées.), de 9,12 à moins de 1% en Chine, de 13,4 à 0,91% en Italie et de 13,3 à 0,6% en Gambie [25].

Cette vaccination universelle permet surtout la réduction du cancer primitif du foie [50].

En France, la vaccination est obligatoire pour le personnel de Santé depuis le 18 janvier 1991.

Dans de nombreuses régions, la vaccination contre l'hépatite B est également exigée pour tous les professionnels de santé et le personnel de laboratoire. Cette prévention est essentielle car le risque pour ces professionnels est 5 à 8 fois plus élevé que celui de la population générale [51].

Dans les pays de forte endémie de l'hépatite B, l'introduction de la vaccination a radicalement diminué le nombre de personnes porteuses du marqueur biologique de l'infection (l'AgHBs).

Tous les nouveau-nés doivent être vaccinés dès la naissance, indépendamment du statut de la mère vis-à-vis du VHB. Cette mesure est primordiale car ce mode de transmission est prédominant dans ces zones de forte endémie. La couverture mondiale 1989-2019 contre l'hépatite B chez les nourrissons était de 84% en 2019 (Fig. 10) [52].

La vaccination de rattrapage des enfants plus âgés et des adultes a moins d'importance dans la mesure où la plupart d'entre eux ont déjà été infectés dans la petite enfance [41].

### **3.3.2 En Afrique**

Les études de couverture vaccinale en Afrique montrent un taux de couverture avec les 3 doses de vaccins de 82% ; seuls 23% des pays pratiquaient la vaccination à la naissance en 2014 (données GAVI, OMS). Le taux de couverture a augmenté avec l'arrivée des vaccins pentavalents incluant hépatite B [53].

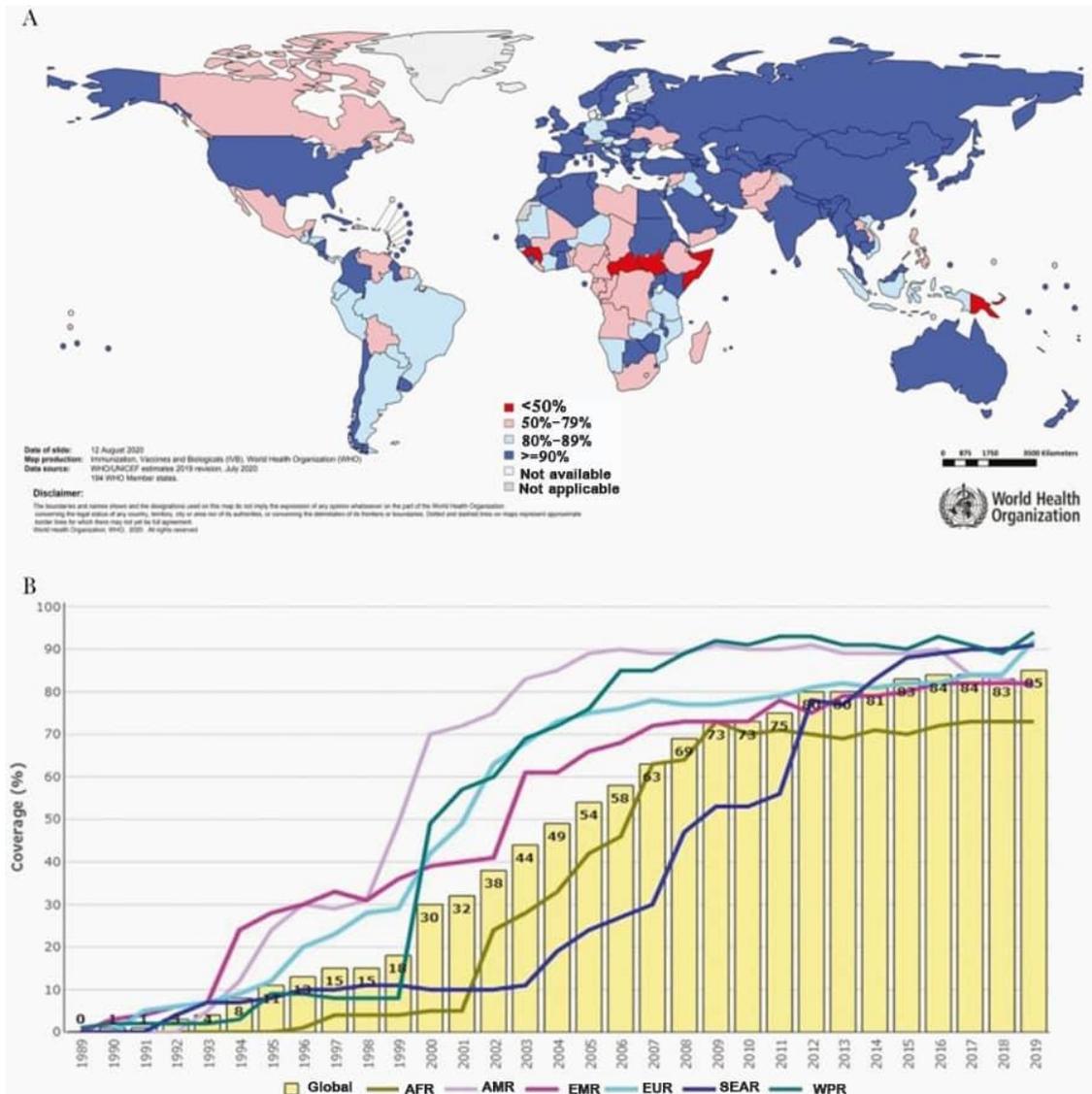


Figure 10: État de la vaccination hépatite B dans le monde [52]

A, Couverture vaccinale avec la troisième dose d'hépatite B (HepB3) chez les nourrissons en 2019.

B, Couverture vaccinale mondiale 1989–2019 contre l'hépatite B3 chez les nourrissons. La couverture mondiale était de 84 % en 2019.

**Légendes : (B)**

AFR, région africaine (African region).

AMR, région des Amériques (America region).

EMR, région de la Méditerranée orientale (Eastern Mediterranean region).

EUR, région européenne (European region).

SEAR, région Asie du Sud-Est (South East Asia region).

WPR, région du pacifique occidentale (Western Pacific region).

### 3.3.3 En Algérie

L'Algérie est classée parmi les pays à prévalence intermédiaire de la maladie et a pris des mesures préventives à travers la mise en place d'un programme national de lutte contre cette pathologie, en réduisant les cas d'atteinte et de contagion à travers l'introduction du vaccin contre l'hépatite B et en assurant les moyens nécessaires pour son dépistage précoce et son traitement gratuit en dépit de ses coûts élevés [54].

En Algérie, la vaccination contre l'hépatite B a été introduite en l'an 2000 (Arrêté du 28 octobre 2000), avec le schéma de 4 doses : la première, à la naissance, suivie par 3 doses à 2 mois, 4 mois puis 12 mois [55] (annexe1).

## 3.4 Présentation du vaccin

### 3.4.1 Préparation du vaccin

La première génération de vaccin était d'origine plasmatique. Ces vaccins étaient obtenus en purifiant, à partir du sang de porteurs chroniques, des sphères de 22 nm correspondant à une production en excès de la protéine d'enveloppe du VHB (figure 11). Les protéines constitutives de l'enveloppe du VHB sont le produit du gène S du VHB. En fait, l'antigène peut être présent sous forme du produit du seul gène S (SHBs), mais aussi du pré-S2/S (MHBs), voire du préS1/pré-S2/S (S, M, L), correspondant respectivement aux protéines d'enveloppe majeures, moyennes ou grandes [56].

Pour produire les vaccins obtenus par génie génétique, le gène S ou les gènes pré-S/S ont été clonés et intégrés dans le génome ou un plasmide de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou dans des cellules de mammifères, en l'occurrence des cellules ovariennes de hamster (CHO)(figure12).

Ensuite, l'AgHBs est obtenu en quantité dans des fermenteurs où sont cultivés les microorganismes ou les cellules modifiées, puis il est purifié. Il est quasi identique à l'AgHBs plasmatique. Il peut exister sous deux formes, non glycosylée (p24) et glycosylée (gp27) [56].

L'AgHBs peut, dans le système des cellules de mammifère (CHO), être glycosylé, ce n'est pas le cas dans les levures. Après une purification poussée est réalisée pour éliminer les constituants des cellules hôtes [56].

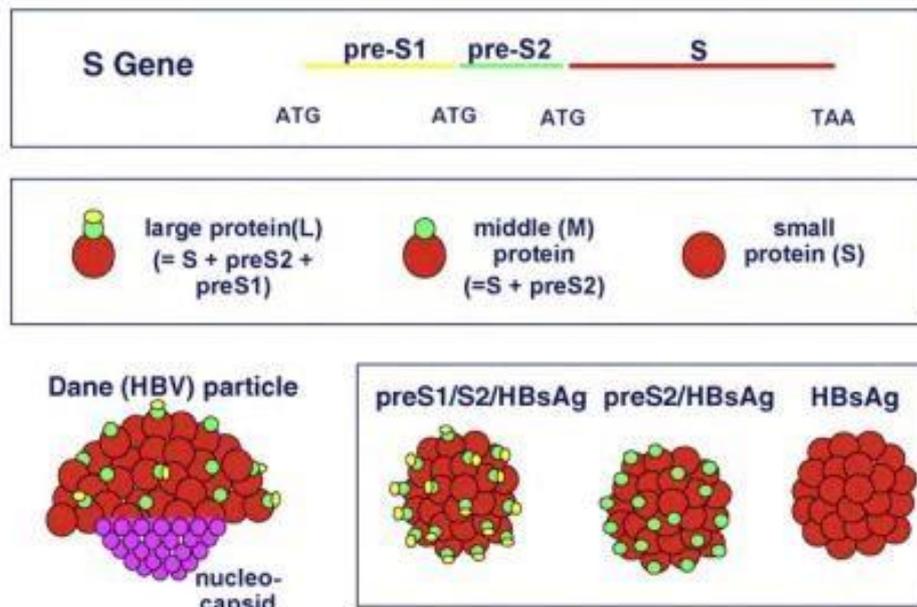


Figure 11: Les Gène, Les Protéines et Les particules d'enveloppe VHB [56]

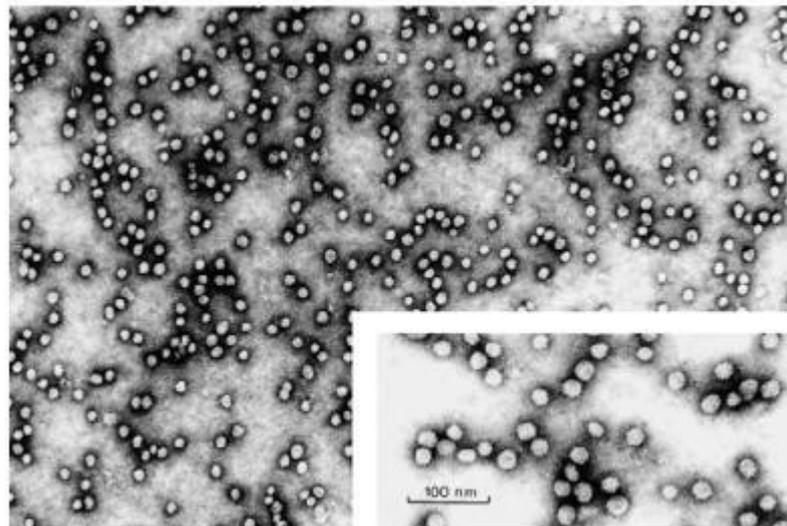


Figure 12: Particules d'AgHBs produites à partir de cellules CHO [53]

### 3.4.2 Vaccins disponibles

Les vaccins anti-hépatite B sont disponibles sous forme monovalente, pour les doses à la naissance et pour la vaccination des adultes à risque, ainsi qu'en association avec d'autres vaccins pour la vaccination des nourrissons, vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTC), poliomyélitique injectable (VPI), *Haemophilus influenzae b* (Hib). En outre, un vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A est également disponible [57].

### 3.4.2.1 Vaccins classiques monovalents

Les vaccins dirigés uniquement contre l'hépatite B

- Le vaccin "Geneva B Pasteur R" est constitué d'une suspension purifiée d'AgHBs contenant les protéines S et pré-s, obtenue par clonage et expression du gène viral dans les cellules CHO (cellules ovariennes du Hamster chinois). Il existe une seule présentation : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml.
- Le vaccin "Engerix B R" contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe deux présentations :
  - "Engerix B 20 microgrammes R" : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 1 ml, utilisable chez l'enfant âgé de plus de 15 ans et chez l'adulte.
  - "Engerix B 10 microgrammes R" : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.
- Le vaccin "HBVaxPro R" contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe trois présentations sous forme de seringues préremplies contenant :
  - 5 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.
  - 10 µg par dose de 1 ml, utilisable à partir de 16 ans et chez les adultes.
  - 40 µg par dose de 1 ml, pour les sujets dialysés ou en attente de dialyse.
- Le vaccin "Fendrix R" contenant 20 µg d'AgHBs et un nouvel adjuvant, est indiqué pour les insuffisants rénaux de plus de 15 ans [57].

### 3.4.2.2 Vaccins combinés

Les vaccins conjugués contiennent plusieurs antigènes qui doivent être administrés à un âge plus élevé afin de maximaliser leur immunogénicité.

- Le vaccin hexavalent "Infanrix Hexa R" est un vaccin combiné : diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire à trois composants), poliomyélitique, *Haemophilus influenzae b*, qui contient en plus 10 µg d'antigène HBs. Le volume injectable est de 0,5 ml. Ce vaccin n'existe plus sur le marché.
- Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A "Twinrix R" existe sous deux présentations :

- "Twinrix R" Adultes : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs recombinant et 720 unités Elisa de VHA entier inactivé, par dose de 1 ml, utilisable à partir de l'âge de 16 ans (tableau4).
- "Twinrix R" Enfants : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs recombinant et 360 unités Elisa de VHA entier inactivé, par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans [56-58].

Tableau 4: Tableau récapitulatif des vaccins disponibles contre l'hépatite B [57]

Nom de vaccin	AgHBs (µg) / Volume (ml)	Autre vaccin	Sujet applicable
Geneva B Pasteur R	20 µg / 0,5 ml	Non	
Engerix B R	20 µg / 1 ml	Non	Enfant plus de 15 ans et adulte.
	10 µg / 0,5 ml		Enfant jusqu'à 15 ans
HBVaxePro R	5 µg / 0,5 ml	Non	Enfant jusqu'à 15 ans.
	10 µg / 1ml		A partir de 16 ans et adulte.
	40 µg / 1ml		Sujets dialysés.
Fendrix R	20 µg	Non	Insuffisants rénaux de plus de 15 ans.
Twinrix R	Adulte : 20 µg / 1 ml	Hépatite B, hépatite A	A partir de 16 ans.
	Enfant : 10 µg / 0,5 ml		Jusqu'à 16 ans.

### 3.4.3 Nouveaux vaccins

Ce type de vaccin est basé sur une injection directe d'ADN nu (sans vecteur protéique ou lipidique associé) par voie intramusculaire ou intradermique. L'ADN est capturé par des cellules et le génome viral est exprimé par celles-ci [59].

La protéine correspondante est donc synthétisée par les cellules. Un des avantages majeurs d'un tel vaccin est l'expression à long terme de l'antigène, ce qui pourrait permettre d'obtenir une réponse immunitaire plus soutenue et plus durable et donc permettre de supprimer les injections de rappel. Un autre avantage est la synthèse " *in vivo* " de l'antigène et sa présentation sous forme de peptides antigéniques associés aux molécules CMH de classe I, permettant d'induire une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8+ [59].

L'injection d'ADN chez l'homme suscite des interrogations concernant le devenir de cet ADN injecté et la possibilité de son intégration dans un chromosome des cellules hôtes. Si cela était le cas, une mutagénèse insertionnelle serait possible. Le choix de l'injection d'un tel vaccin au niveau de cellules musculaires n'est pas arbitraire. En effet, les cellules musculaires sont post-mitotiques et donc, l'absence de divisions favorise peu les intégrations [59].

#### **3.4.4 Formulation du vaccin**

Les vaccins anti-hépatite B sont généralement présentés sous forme liquide dans des flacons mono et multi doses, et dans les systèmes d'injection autobloquants monodoses préremplis (Engerix B) [52], La dose recommandée pour les enfants est de 10 µg/0,5 ml et pour les adulte est de 20 µg/1 ml. [52, 60].

La formulation de tous les vaccins anti-hépatite B actuellement commercialisés exige des adjuvants [57].

Le vaccin contre l'hépatite B se compose d'un antigène de surface du virus de l'hépatite B (contient entre 5 et 40 mg d'AgHBs) purifié et adsorbé sur un sel d'aluminium. [56].

- L'adjuvant à base d'hydroxyde d'aluminium représente le premier adjuvant depuis plus de 70 ans, il est le plus largement utilisé dans les vaccins.
- Le thiomersal peut être utilisé soit dans la fabrication des vaccins pour inactiver les organismes au niveau des produits intermédiaires, soit ajouté au produit fini comme agent de conservation afin de prévenir sa contamination après commercialisation [61].

#### **3.4.5 Mode d'administration**

Le choix de la voie d'administration n'est pas sans conséquence. L'injection intramusculaire est la méthode d'administration préférée. La voie intradermique est déconseillée. Deux seuls sites d'injection acceptables sont le muscle deltoïde et la masse antérolatérale de la cuisse, site préconisé pour les nourrissons. L'injection dans la fesse est à l'origine de réponses immunes insuffisantes. Il faut que les antigènes puissent être traités par les macrophages et présentés aux cellules T et B et qu'ils ne passent pas trop vite dans la circulation, d'où la nécessité d'une formulation « dépôt » (sel d'aluminium ou autre). L'antigène ne doit pas non plus être dénaturé trop rapidement par les enzymes de l'organisme. La voie intradermique ne figure pas parmi les recommandations. Une étude personnelle a démontré son efficacité chez les patients hémodialysés non répondeurs [62].

Il peut être administré sans danger simultanément avec d'autres vaccins tels que DTC, Hib, rougeole, VPO, BCG et fièvre jaune. Si l'enfant doit recevoir plus d'une injection au cours d'une même consultation, ces injections ne doivent pas être réalisées dans le même membre [62].

### 3.4.6 Conservation du vaccin

Le vaccin anti-hépatite B monovalent doit être transporté et conservé entre 2°C et 8°C; bien que ce vaccin ait été exposé à des températures pouvant atteindre 45°C pendant 1 semaine et jusqu'à 37°C pendant 1 mois sans de modification de son immunogénécité ou de sa réactogénécité. Il convient de réduire au minimum son exposition à des températures environnementales élevées [63].

Le vaccin contre l'hépatite virale B ne doit pas être congelé (on évite la congélation parce qu'elle dissocie l'antigène de sel d'aluminium.). Le « test d'agitation » permettra de savoir si le vaccin a été endommagé par la congélation. S'il ne satisfait pas à ce test, il y a lieu de le jeter [64].

## 3.5 Mécanisme d'action du vaccin de l'hépatite B

La protection vaccinale contre l'hépatite B est obtenue selon deux mécanismes :

- La persistance des anticorps post-vaccinaux protège de l'infection virale initiale.
- La réactivation de l'immunité mémoire permet la production des anticorps en quelques jours et prévient le passage à la chronicité avec ses complications.

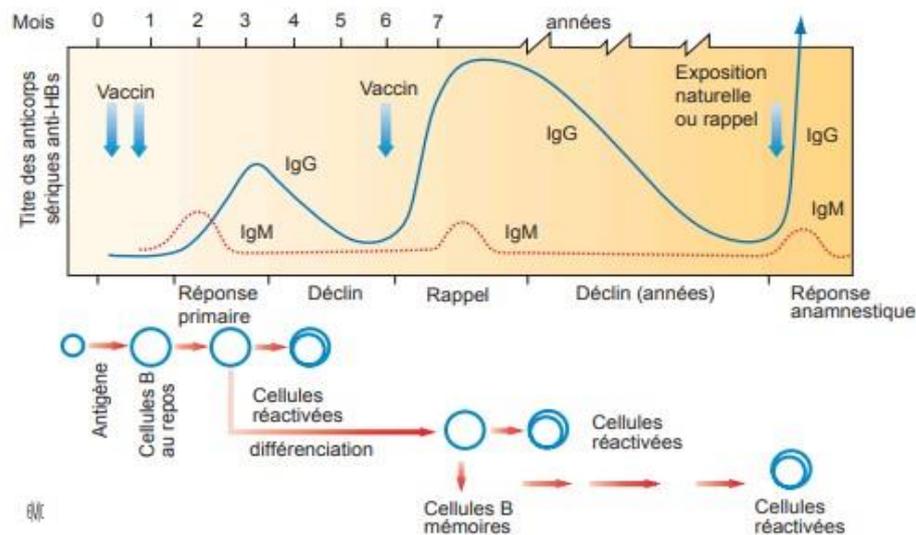


Figure 13: Réponse schématique primaire anamnestic et mémoire [52]

Comme les autres vaccins à base de l'antigène de surface (AgHBs), Le vaccin stimule la production des anticorps. Ainsi, après l'administration du vaccin, l'AgHBs se lie à des cellules

présentant l'antigène (figure 13), qui le présente aux cellules T type CD4. Celles-ci vont activer certains lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes produisant les anticorps anti-HBs. Les anticorps fournis par ces cellules spécifiques vont neutraliser et inhiber la réplication virale dans le sang, mucus, et dans les espaces interstitiels. De cette façon, le corps sera capable de se défendre contre l'VHB [65-67].

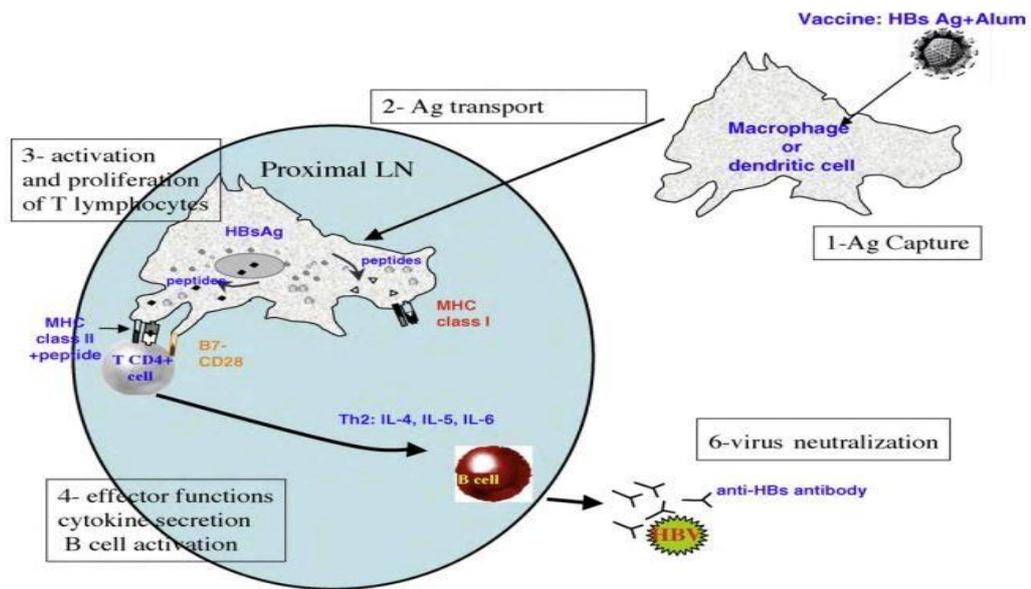


Figure 14: Représentation simplifiée de l'interaction entre l'antigène et la réponse immunitaire pour déterminer la mémoire immunitaire [64].

Le vaccin provoque cette réponse immunologique, en donnant des titres d'anticorps selon une moyenne géométrique dépassant 1000 UI/L, supérieur 100 fois par rapport au taux considéré séroprotectif. Cette réponse immunitaire primaire est suivie par une génération de cellules T et B mémoires (figure 14), qui peuvent déclencher une réponse humorale faite d'anticorps anti-HBs en cas d'infection ultérieure. La mémoire immunitaire résulte de complexes interactions entre ces cellules mémoires, cellules cytotoxiques et le complexe antigène-anticorps. Cette mémoire immunitaire persiste même avec des taux d'anticorps anti-HBs indétectables. Cependant, il est évident que l'efficacité de la réponse anamnésique est corrélée avec la quantité des anticorps initialement générés par la vaccination. La longueur de la mémoire immunitaire, que procure le vaccin dépend de l'immunogénicité de l'antigène, la persistance de l'antigène, et la réponse de l'hôte [67].

## 3.6 Stratégie vaccinale

### 3.6.1 Schéma vaccinal

En Algérie, la vaccination contre l'hépatite B a été introduite en l'an 2000 (Arrêté du 28 octobre 2000), avec le schéma de 4 doses : la première, à la naissance, suivie par 3 doses à 2 mois, 4 mois puis 12 mois (rappel) [64].

Le schéma préférentiel (figure 15) depuis 2018 comporte trois injections chez le nourrisson pour qui le vaccin hexavalent est utilisé, la vaccination sera ainsi effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois (intervalle de 0, 2, 7 mois). En cas d'utilisation d'un vaccin autre que l'hexavalent, un intervalle d'au moins 5 mois devra être respecté entre la deuxième et la troisième injection (intervalle de 0, 1 à 2 mois, 6 mois, à 7 mois) [64].

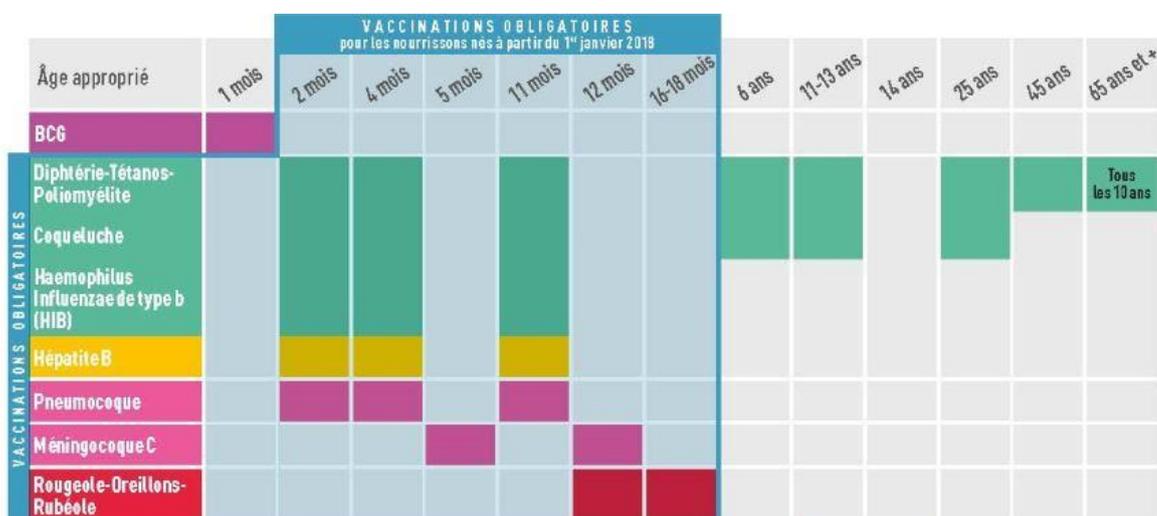


Figure 15: Calendrier simplifié des vaccinations 2019 [64]

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques du vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

- Soit le schéma classique à trois doses.
- Soit un schéma à deux doses, avec le vaccin ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX® B20 µg), en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en

l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les deux injections.

- Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs :
  - La vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) avec le vaccin HBVAXPRO 5µg® ou
  - Le vaccin ENGERIX® B10 µg; la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines et/ou de poids inférieur à 2 kg .
- Pour certains cas particuliers : chez l'adulte, où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (personnes détenues, personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte...), et conformément à l'AMM du vaccin ENGERIX® B20 µg, un schéma accéléré peut être proposé. Il comporte l'administration en primo-vaccination de 3 doses en 21 jours (J0, J7, J21), suivies d'un rappel 12 mois après, indispensable pour assurer une protection au long cours (si un contrôle d'anticorps anti-HBs post-immunisation est jugé nécessaire du fait d'un risque élevé d'exposition, celui-ci devra être effectué 4 à 8 semaines après l'administration de la dose de rappel à 12 mois) [68].
- Pour les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et les personnes immunodéprimées exposées :
  - Si la vaccination est effectuée avec le vaccin ENGERIX B20®, chaque injection doit être réalisée avec 40 µg d'antigène vaccinal (soit 2 doses d'Engerix B20®) selon un schéma à 4 injections (M0, M1, M2 et M6).
  - Lorsque le vaccin FENDRIX® est utilisé, le schéma comporte 4 injections de 20 µg d'antigène vaccinal à M0, M1, M2 et M6.
  - Le schéma de vaccination du vaccin HBVAXPRO 40µg® comporte 3 injections de 40µg d'antigène vaccinal à M0, M1 et M6.
- S'il y a interruption du schéma vaccinal, il n'y a pas lieu de recommencer à zéro, quelle que soit la classe d'âge [66].

### 3.6.2 Indications

Selon les recommandations de l'OMS, les nourrissons devraient recevoir leur première dose du vaccin contre l'hépatite B à la naissance et avoir terminé la série d'injections à l'âge de 6 mois.

Le même protocole devrait être fait chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs associé à la sérothérapie.

Tous les enfants et adolescents âgés de moins de 19 ans n'ayant pas encore reçu le vaccin devraient également être vaccinés [52].

Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé chez les adultes non vaccinés à risque d'infection par le virus de l'hépatite B, dont :

- Les personnes dont le (s) partenaire (s) sexuel(s) est (sont) atteint (s) par l'hépatite B.
- Les personnes ayant un comportement sexuel à risque : homosexuels, bisexuels, prostituées, personnes avec multiples partenaires, patients avec pathologies transmissibles par voie sexuelle.
- Les personnes qui partagent des aiguilles, des seringues ou un autre matériel utilisé pour l'injection de drogue.
- Les personnes ayant des contacts intimes avec une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou de l'entourage familial.
- Les personnes présentant une hépatite C chronique ou une autre pathologie hépatique chronique.
- Les enfants d'âge préscolaire en collectivité (crèche...).
- Les personnes incarcérées : des unités d'assistance de service social pour enfants, celui des prisons ou des institutions pour malades psychiatriques.
- Les victimes d'agression ou d'abus sexuel.
- Les personnes atteintes de maladie chronique du foie, de maladie rénale, d'infection par le virus du VIH ou de diabète, susceptibles de recevoir des transfusions sanguines massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialyses, insuffisants rénaux, etc.)
- Les personnes ayant une greffe d'organe, de tissu ou de cellules [52].
- Les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et à d'autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets). À titre indicatif et non limitatif, sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les pompiers, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs.

- Les voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement Afrique subsaharienne, Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du nord de l'Amérique du Sud) : le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions de voyage, du type d'activités, d'éventuels risques iatrogènes.
- Les personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie [52].
- Toutes les personnes qui veulent se protéger contre le VHB y compris les femmes enceintes en cas de voyage impératif ou de risque important de contracter la maladie, et uniquement après examen approfondi, par la femme et son professionnel de santé des risques et bénéfices potentiels pour la mère et le futur enfant. [52, 60, 68].

### 3.6.3 Vaccination de rappel

Un rappel est inutile chez les personnes complètement vaccinées ayant atteint un taux d'antiHBs > 100 UI / L. Il en va de même dans une stratégie de vaccination généralisée, car plus de 90 % des personnes vaccinées présentent une réponse immunitaire suffisante. Des rappels sont toutefois indiqués pour les non-répondeurs et les faibles répondeurs exposés à un risque accru, en particulier le personnel de santé et les dialysés.

L'administration de doses supplémentaires permet souvent d'obtenir une bonne réponse immunologique lorsque celle-ci était insuffisante après les 3 premières doses [69].

### 3.6.4 Vaccination de rattrapage

Des stratégies de rattrapage limitées dans le temps, ciblant des groupes non vaccinés d'un âge plus avancé, pourraient potentiellement accélérer le développement d'une immunité collective et faire baisser plus rapidement l'incidence de l'hépatite B aiguë et des complications liées à l'infection chronique à VHB [57]. Cette vaccination de rattrapage pourra notamment cibler des cohortes d'âges spécifiques (par exemple, jeunes adolescents avant le début de la vie sexuelle), ainsi que les personnes présentant des facteurs de risque pour l'infection à VHB (par exemple, détenus, bénéficiaires d'une transplantation, consommateurs de drogue par injection, travailleurs du sexe, personnes vivant avec des sujets infectés par le VHB). La nécessité d'une vaccination de rattrapage dans les tranches d'âges plus avancés, y compris chez les adolescents et les adultes, dépend de l'épidémiologie initiale de l'infection à VHB dans le pays, et en particulier de l'importance relative que revêt la réduction du nombre de cas de maladies aiguës, associées au VHB. Dans les pays de forte endémicité, la vaccination systématique à grande échelle des nourrissons et des jeunes enfants permet une diminution rapide des taux d'infection et de transmission du VHB [57].

### 3.6.5 Effets indésirables

#### 3.6.5.1 Effets généraux et fréquents liés au vaccin

Les effets indésirables admis pour les vaccins contre l'hépatite B sont en général bénins, temporaires et disparaissent généralement en 1 à 3 jours. Il peut s'agir :

- De réactions au point d'injection à type de douleur, rougeur et œdèmes (3 à 10% des cas),
- De réactions plus systémiques à type de fébricule, arthro-myalgies et céphalées, fatigue, troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales),
- De manifestations allergiques (prurit, urticaire) (1 à 6% des cas) [52].

#### 3.6.5.2 Effets rares

Certains problèmes de santé sont parfois signalés pendant les jours ou les semaines suivant une vaccination, pouvant faire craindre que le vaccin en soit la cause. En revanche, l'efficacité du vaccin est prouvée, pour la réduction du nombre de décès et de complications liées aux hépatites.

L'anaphylaxie est le seul effet indésirable grave qui peut survenir après la vaccination contre l'hépatite B, avec une incidence estimée à 1 cas pour 600 000 doses de vaccin. La vaccination contre l'hépatite B chez les nouveau-nés n'est pas associée à des épisodes fébriles, à une bactériémie, à des événements neurologiques ou à un décès néonatal.

À ce jour, il n'existe pas de preuves formelles permettant d'établir le lien entre le vaccin contre l'hépatite B et d'autres effets indésirables graves signalés, notamment l'arthrite, le syndrome de Guillain-Barré, la myélite transverse, le syndrome de mort subite du nourrisson et d'autres maladies chroniques tels que la sclérose en plaques, la névrite optique, le syndrome de fatigue chronique, et les maladies auto-immunes. Aucune preuve d'une association entre le vaccin contre l'hépatite B et la démyélinisation centrale n'a été trouvée [7].

### 3.6.6 Contre-indications

La vaccination contre le VHB est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un excipient et chez les sujets ayant présenté un cas d'hypersensibilité au vaccin lors d'une injection précédente.

L'injection doit être différée en cas d'infection sévère aiguë. Les maladies associées à un état d'immunodépression sévère et les traitements par immunosuppresseurs ne sont pas une contre-indication à la vaccination mais son efficacité sera néanmoins réduite [69]. Ni la grossesse ni

l'allaitement ne constituent des contre-indications [70]. Les prématurés peuvent le recevoir comme les sujets VIH positifs [71].

Il existe très peu de contre-indications. En cas de maladie bénigne, il suffit de retarder la vaccination de 1-2 semaines. Si un problème particulier inquiétant apparaît, il faut contacter le médecin traitant [49].

### **3.6.7 Interactions**

Les vaccins contre l'hépatite B ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins, mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins indiqués pour le même âge, et injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes dans un site corporel différent, sans pour autant compromettre l'immunogénicité ou la sécurité. De même, ils peuvent être administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B en utilisant un site d'injection séparé [52].

## **3.7 Immunogénicité**

### **3.7.1 Réponse vaccinale**

La réponse au vaccin est mesurée par le dosage des anticorps anti-HBs. Tous les vaccins contre l'hépatite B induisent la production d'anticorps protecteurs chez plus de 95 % des nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes en bonne santé ayant reçu la vaccination complète [70].

L'objectif initial de la vaccination est d'obtenir et de maintenir de manière durable des taux d'anticorps anti-HBs "protecteurs" situés pour certains à 10 UI/L, pour d'autres plus exigeants à plus de 100 UI/L. Les moyennes géométriques (GMT), un mois après la fin du schéma vaccinal dépassent souvent 1 000, voire 10 000 UI/L. On pensait initialement que des taux supérieurs à 10, voire 100 UI/L, devaient être maintenus durant toute la vie. Or, il est apparu que les répondeurs dont les titres d'anticorps, à distance de la vaccination baissaient en dessous de ces valeurs étaient protégés grâce à une mémoire immunitaire cellulaire.

En effet, ces anciens répondeurs, du fait d'une exposition naturelle ou d'un rappel, présentent une remontée très rapide des anticorps (quelques jours), et les anticorps circulants ont largement le temps de neutraliser le virus qui a pénétré dans l'organisme. Après un schéma vaccinal complet, le pourcentage de non-répondeurs, non protégés (avec des anti-HBs < 10 UI/ L) est faible chez l'adulte immunocompétent (compris entre 5 et 7 %) [56].

### 3.7.2 Durée de la protection

Depuis des années, les données épidémiologiques et immunologiques indiquent que la protection est de longue durée, voire à vie chez les répondeurs. La cinétique des anticorps anti-HBs après une vaccination complète dépend du taux d'anticorps atteint et de l'individu. La protection contre la maladie persiste après la disparition des anticorps détectables dans le sang grâce à la mémoire immunologique. La réponse immunitaire peut varier fortement d'un individu à l'autre et les tests ne sont pas tous suffisamment fiables pour mettre en évidence des quantités d'anticorps de l'ordre de 10 UI / L [70].

Les données actuelles montrent que la protection reste efficace au moins jusqu'à 30 ans après la vaccination et peut s'étendre sur la vie entière. Les patients correctement vaccinés et répondeurs sont donc considérés comme protégés à vie sans nécessité de rappels ultérieurs sauf cas particuliers [52].

### 3.7.3 Efficacité

Le vaccin contre le virus de l'hépatite B est très efficace ; les défenses immunitaires produites par la vaccination sont très puissantes. Celles produites par la vaccination complète (2 à 4 injections) protègent toute la vie, et il n'y a pas besoin de rappel [62].

L'efficacité immunologique du vaccin hépatite B est bonne avec une réponse chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %). Chez les adultes immunocompétents, et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 % [48].

L'efficacité clinique du vaccin de l'hépatite B au niveau individuel et au niveau collectif permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB, par conséquent elle permet de réduire le nombre de personnes potentiellement contaminantes et l'incidence des hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes), et à plus long terme (cirrhose et carcinome hépatocellulaire [CHC]) [72].

### 3.7.4 Facteurs influençant la réponse

De nombreux travaux ont étudié l'influence des facteurs individuels sur la réponse immune à la vaccination et le taux de mauvais et non répondeurs :

- Certains groupes tissulaires HLA sont associés à une plus forte proportion de mauvais et non-répondeurs. (HLA classe II DRB1 et DQB1) [68].

- Les femmes semblent mieux répondre que les hommes tant sur le plan de la réponse immune que du taux de répondeurs.
- L'âge a un rôle important, le taux de non répondeurs est significativement augmenté chez les sujets de plus de 30 ans [48].
- Le tabagisme joue un rôle néfaste sur le taux de non-répondeurs avec 19-20% chez les fumeurs contre 7-9% chez les non-fumeurs.
- Les enfants prématurés répondent mal à la vaccination. Un schéma à 4 injections est nécessaire. Avec un contrôle sérologique des AC anti-HBs [67].
- La malnutrition semble diminuer la réponse immunitaire.
- L'obésité semble augmenter le taux de mauvais et de non répondeurs avec près de 61% quand l'IMC est supérieur à 35.
- Les patients immunodéprimés sont impactés par une réponse immune moindre et un pourcentage de succès diminué. Ainsi, les hémodialysés ne répondent que dans 60% des cas, les transplantés rénaux dans 15 à 25% des cas avec une réponse immune suffisante que dans 18 à 25% des cas, les alcooliques dans 50% des cas et les patients infectés par le VIH dans 80% des cas en l'absence de déficit immunitaire [48].

Tous ces résultats sont en faveur d'une vaccination dans les premiers âges de la vie, nourrissons ou à défaut enfants et adolescents car la réponse immunitaire est plus importante à ces périodes tant en termes de titre des anticorps anti-HBs qu'en terme de pourcentage de succès. Les pathologies susceptibles d'induire une baisse de la réponse immunitaire sont plus rares [70].

### 3.7.5 Échecs vaccinaux

Les mauvais répondeurs voient leur titre d'AC anti-HBs augmenter avec les 3 injections supplémentaires qui peuvent être réalisées en plus du schéma classique à 3 injections alors que les non-répondeurs ne voient pas leur taux d'AC anti-HBs dépasser les 10 UI/L. Ils sont considérés comme non protégés vis-à-vis de l'infection VHB [52].

#### 3.7.5.1 Non répondeurs

La non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B est définie par un titre d'AC anti-HBs <10 UI/l 4 à 8 semaines après la dernière injection du schéma vaccinal complet (M6 ou M12 selon le schéma vaccinal). Mais il faut s'assurer de l'absence de portage chronique par le contrôle de l'AgHBs et des AC anti-HBc totaux [48].

En cas de non-réponse, l'administration d'une à trois doses additionnelles de vaccin permet d'obtenir une réponse dans 38% des cas après une dose supplémentaire et dans 75% des cas après 3 doses supplémentaires.

La problématique des « non-répondeurs » en clinique ne se pose que dans certaines populations à risque d'exposition et/ou à risque de non-réponse, y compris les personnes immunodéprimées, pour lesquelles le dosage des AC anti-HBs doit être réalisé à l'issue du schéma vaccinal. En dehors de ces situations, il n'y a pas d'indication à contrôler le titre des AC anti-HBs après vaccination [48].

- En cas de non-réponse à un schéma standard correctement réalisé chez les personnes immunocompétentes. Et après s'être assuré de l'absence de portage chronique (contrôle de l'AgHBs et de l'AC anti-HBc), 1 à 3 injections supplémentaires de vaccin (jusqu'à 6 injections au total) sont ajoutés. Elles sont suivies chacune d'un dosage des anticorps 4 à 8 semaines plus tard. L'obtention d'un taux d'anticorps  $\geq 10$  UI/l fera interrompre la procédure et aucun contrôle ou injection supplémentaire de vaccin hépatite B ne seront requis par la suite.
- Dans les situations d'immunodépression et de l'hémodialysé, des schémas vaccinaux spécifiques en primo-vaccination doivent être privilégiés, selon les recommandations du rapport vaccination des immunodéprimés du HCSP [48].

Dans ces situations, des contrôles annuels des AC anti-HBs doivent être réalisés. Pour le cas échéant, il faut proposer des injections de rappel afin de maintenir un taux d'anticorps  $\geq 10$  UI/l [48].

Des cas rapportés de « mutants d'échappement au vaccin » ont suscité beaucoup d'intérêt. La mutation incriminée est située au niveau du déterminant commun "a" de l'AgHBs, sur la boucle induisant la synthèse d'AC anti-HBs. Ces mutations pourraient en théorie permettre l'échappement aux anticorps produits par la vaccination. La plupart de ces mutants ont été décrits chez des enfants nés de mères porteuses de l'AgHBs et non protégés, malgré la sérovaccination. Si ces mutants ont été retrouvés chez des membres non vaccinés de la famille de ces enfants, la preuve n'a pas été apportée que ces mutants peuvent infecter des sujets vaccinés : leur capacité de répllication et d'infection sont à l'étude. Il ne semble donc pas nécessaire d'ajouter aux vaccins des peptides spécifiques de ces mutants. Une modification des vaccins pour parer à l'émergence de tels mutants serait possible sans grande difficulté, si les échecs liés à ces formes étaient avérés. Les alternatives à la vaccination en particulier l'administration d'immunoglobulines humaines spécifiques anti-VHB (Ig VHB) sont proposées [52].

### 3.7.5.2 Stratégie d'amélioration

Les alternatives à la vaccination pour protéger un individu contre l'infection par le VHB sont l'administration d'immunoglobulines humaines spécifiques anti-VHB (Ig-VHB) et/ou d'analogues nucléos(t)idiques antiviraux (AV).

L'efficacité de cette immunisation passive par les Ig- VHB pour prévenir les infections aiguës et chroniques est bien établie, même si sa mesure n'est pas très précise (probablement supérieure à 75 % chez l'adulte). Cette immunisation passive est toujours associée à la vaccination. Aucun risque spécifique consécutif à l'administration des Ig -VHB n'a été identifié jusqu'à ce jour. Les Ig VHB doivent être administrées dès que possible, de préférence dans les 24 à 72 heures qui suivent l'exposition [48].

## 3.8 Contrôles sérologiques après la vaccination

Un contrôle sérologique n'est recommandé que chez les nouveau-nés de mères positives pour l'AgHBs, ainsi que chez les personnes à risque, en particulier le personnel de santé. Il est inutile dans le cadre d'une stratégie de vaccination généralisée [67].

En effet, même si les anticorps peuvent disparaître quelques années après la vaccination, de nombreuses études ont formellement démontré la persistance de la protection au-delà de leur disparition, grâce à la mémoire immunitaire.

La diminution au fil du temps du titre des anticorps anti-HBs au-dessous du seuil de 10 UI/L ne doit pas être considérée comme une perte d'immunité et, en dehors de circonstances particulières (insuffisants rénaux chroniques, immunodéprimés, etc), ne nécessite pas de revacciner.

Chez l'adulte, la sérologie sera pratiquée 1-2 mois après la fin de la primo-vaccination (figure 16). Pour les patients dialysés et pour les personnes immunodéprimées exposées au risque, une sérologie annuelle est recommandée, avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge [70].

Les rappels peuvent également être nécessaires dans certaines conditions pour les professionnels soumis à l'obligation vaccinale [72]. Comme exemple l'entourage d'un portage chronique de l'AgHBs [72].

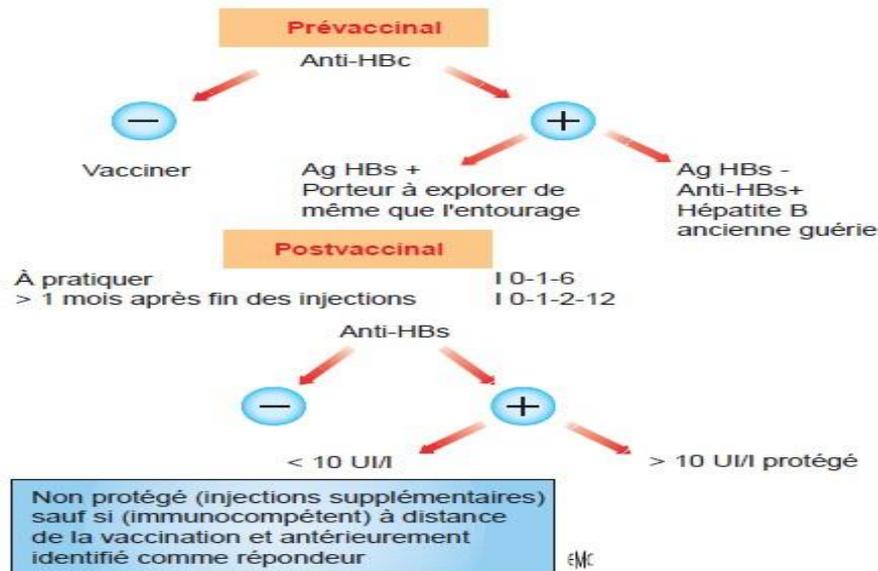


Figure 16: Pratiques et interprétation schématique du bilan sérologique VHB pré- et post-vaccinal [70]

### 3.9 Stratégie vaccinale chez les Populations à haut risque

Après une vaccination menée à son terme selon le schéma en vigueur dans le calendrier vaccinal, on peut assister à plusieurs situations :

**Le taux d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 UI/L** : la personne est considérée comme définitivement protégée contre l'hépatite B. Il n'y a pas lieu de réaliser d'autres contrôles sérologiques, ni d'autres injections du vaccin hépatite B [72].

**Le taux d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/L** : la personne est considérée un non répondeur. Il faut administrer une dose supplémentaire de vaccin contre l'hépatite B, puis doser les anticorps anti-HBs un à deux mois après cette injection.

- **Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/L** : les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ni d'injection vaccinale supplémentaire [72].
- **Si le taux d'anticorps anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/L** : un dosage des anticorps anti HBc est recommandé. Il est possible, bien qu'exceptionnel, que la personne soit malgré tout porteuse concomitamment de l'antigène HBs. Cette hypothèse doit être éliminée par la recherche des anticorps anti-HBc :
  - Si l'Ac antiHBc est négatif, la personne est considérée comme immunisée sous réserve que le schéma vaccinal soit complet, sinon il sera complété ;

- Si l'Ac anti-HBc est positif, une recherche de l'AgHBs et de l'ADN du VHB s'impose pour rechercher un portage chronique [72].
- S'il est négatif, une dose supplémentaire de vaccin contre l'hépatite B est injectée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois après cette injection. Les injections vaccinales pourront être ainsi répétées jusqu'à obtention d'un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/L, sans dépasser un total de six injections [72].
- Au-delà, la personne est considérée non répondeur :
  - Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/L, la personne est alors considérée comme immunisée contre l'hépatite B. Aucun autre dosage ou vaccin contre l'hépatite B n'est nécessaire.
  - Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/L, la personne est considérée comme non répondeuse à la vaccination [72].

**Dans le cas d'une vaccination incomplète ou sans preuve documentaire :**

- **Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 100 UI/L :** les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ni d'autre injection du vaccin hépatite B.
- **Si le taux d'anticorps anti-HBs est compris entre 10 et 100 UI/L.** La vaccination doit être complétée. Après cette vaccination, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ni d'injection vaccinale supplémentaire.
- **Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/L.** La vaccination doit être réalisée ou complétée. Un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant la dernière injection [72].

Si la personne a déjà reçu en tout six doses de vaccin, (dont 3 pour la vaccination initiale conforme au schéma vaccinal en vigueur), le médecin du travail ou le médecin traitant détermine s'il y a lieu de prescrire l'injection d'une dose de vaccin supplémentaire. Dans l'affirmative, un dosage des anticorps anti-HBs est effectué un à deux mois suivant cette injection :

- Si le taux d'anticorps anti-HBs est alors supérieur à 10 UI/L, la personne est considérée comme immunisée contre l'hépatite B, aucun autre dosage ou vaccin contre l'hépatite B n'est nécessaire.
- Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/L, la personne est considérée comme non répondeuse à la vaccination.

Les anticorps anti-HBc témoignent de la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B ou d'une infection ancienne guérie [72].

Lorsque le taux d'anticorps anti-HBs demeure inférieur à 10 UI/L après un schéma complet de vaccination contre l'hépatite B. Les personnes sont considérées comme non répondeuses à la vaccination. Elles peuvent être admises ou maintenues en poste, sans limitation des actes qu'elles sont amenées à effectuer dans le cadre de leur activité professionnelle, sous réserve de l'avis du médecin du travail ou de prévention. Ces personnes sont soumises à une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B [72].

### **3.10 Prophylaxie post-expositionnelle**

On peut obtenir une immunité temporaire en administrant de l'immunoglobuline anti-hépatite B pour la prophylaxie post exposition. Une telle prophylaxie, conjuguée à la vaccination contre le VHB (c'est-à-dire à la vaccination active), peut présenter des avantages supplémentaires pour des expositions professionnelles et non professionnelles [52].

#### **3.10.1 Exposition professionnelle**

En milieu professionnel, le VHB peut être transmis à la suite d'un accident percutané ou cutanéomuqueux. La peau intacte ne permet pas le passage du virus. En cas d'exposition professionnelle à du matériel potentiellement infectieux, il est primordial de prendre les mesures nécessaires en vue d'une prophylaxie post expositionnelle (PPE-VHB). L'indication d'une prophylaxie et la procédure à appliquer dépendent essentiellement de trois facteurs :

- Le statut sérologique de la personne à l'origine de l'exposition (personne index).
- Le statut vaccinal de la personne exposée et sa réponse immunitaire.
- Le taux d'anti-HBs  $\geq 100$  UI/L, après une vaccination complète est documenté chez la personne exposée, la prophylaxie est inutile.
- En absence de documentation ou en cas d'un taux d'anti-HBs  $< 10$  UI/L, il faut administrer le plus rapidement possible une dose de vaccin contre l'hépatite B monovalent et des Ig- VHB [67].

#### **3.10.2 Exposition non professionnelle**

La PPE est également indiquée après des relations sexuelles avec des partenaires présentant une hépatite B aiguë ou après une blessure avec une seringue. Les Ig- VHB sont efficaces si elles sont administrées rapidement. Au-delà d'une semaine après l'exposition, cette mesure est probablement inutile. Il est possible que l'association avec une vaccination améliore l'efficacité du traitement. Une sérologie de la personne exposée (anti-HBs) est recommandée si elle peut être

obtenue rapidement. Les personnes vivant dans le même ménage qu'un sujet présentant une hépatite B aiguë devraient également être vaccinées. L'administration complémentaire de Ig- VHB n'est indiquée que pour les enfants de moins de 12 mois dont la mère (ou la personne qui en prend soin le plus étroitement) présente une infection aiguë car, dans cette situation, le risque de transmission est particulièrement élevé et le passage à une infection chronique de l'enfant fréquent [70].

# **MATERIEL ET METHODES**

# 4 MATERIEL ET METHODES

## 4.1 MATERIEL

### 4.1.1 Nature et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive transversale portant sur des sujets vaccinés contre l'hépatite B durant la période de 3 ans allant du 01 janvier 2017, dans la région de Constantine.

### 4.1.2 Population d'étude

Le recrutement de la population étudiée est opportun (occasionnel).

La fréquence des catégories est arbitraire. Il est fait parmi :

- Le personnel médical vacciné contre l'Hépatite B et exposé au risque de contamination.
- Les enfants vaccinés contre l'hépatite B.
- Les étudiants en sciences biomédicales de la Faculté de Médecine de Constantine (pharmacie, médecine et chirurgie dentaire).
- Les malades hémodialysés vaccinés contre l'hépatite B.

#### 4.1.2.1 Critères d'inclusion

Notre étude inclut :

- L'ensemble du personnel médical, paramédical et administratif vacciné pratiquant dans les services de santé publiques et privés.
- Les enfants vaccinés ne présentant pas un état d'immunodépression.
- Les étudiants en sciences biomédicales vaccinés.
- L'ensemble des patients hémodialysés chroniques, vaccinés contre l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse depuis plus de six mois.
- Tous les sujets recrutés doivent avoir reçu la dernière injection avant un mois.

#### 4.1.2.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- Les étudiants des autres spécialités.
- Les enfants immunodéprimés.
- Le personnel retraité de la santé.

- Les patients ayant été dialysés de façon temporaire (hémodialyse aigüe ou urgente) dans les services de dialyse.

#### **4.1.2.3 Supports de collecte de données**

Les données des sujets vaccinés sont recueillies à partir de :

- Une fiche de renseignements (fiche d'exploitation) accompagnées les prélèvements.
- Les registres de vaccination contre l'Hépatite B au niveau de l'unité de vaccination du service de Médecine de travail du CHUC.
- Un questionnaire a été réalisé par Google forms (logiciel de création de questionnaires) diffusé en ligne.
- Les carnets de vaccination concernant les enfants vaccinés.
- Les dossiers médicaux des sujets hémodialysés au niveau de l'unité d'hémodialyse au niveau du CHUC et de l'EPH DAKSI. Ainsi que les registres de vaccination contre l'Hépatite B au niveau de l'unité de vaccination du service d'Epidémiologie CHU de Constantine.

La fiche d'exploitation contient 5 volets (annexe 02.03.04.05) :

- Identification du sujet.
- Antécédents médico-chirurgicaux.
- Données sérologiques.
- Données concernant la vaccination.
- Autres (données professionnelles, données concernant les études universitaires, données liées à l'hémodialyse).

#### **4.1.2.4 Variables étudiées**

Après la collecte des données, nous avons analysé les variables suivantes :

- Variables épidémiologiques : le sexe, l'âge.
- Variables cliniques : antécédents médicaux et chirurgicaux des patients (diabète, HTA, anémie, immunodépression) ...
- Variables virologiques : profil (statut) sérologique des sujets (Ag HBS, Ac HCV, HIV).
- Variables vaccinales : date de vaccination, doses administrées, nombre de doses, voie d'administration, taux des anticorps anti HBs et la nature de la réponse vaccinale.

Des particularités pour chaque population sont prises en considérations. En fonction des facteurs influençant la réponse vaccinale dans chaque sous population.

#### 4.1.2.5 Facteurs influençant la réponse vaccinale étudiées

Chaque personne a une carte d'identité immunitaire unique et à partir de cette diversité, les réactions immunitaires post-vaccinales peuvent être très variables.

La problématique des « non-répondeurs » ne se pose que dans des populations à risque d'exposition et/ou à risque de non-réponse, pour lesquelles le dosage des anticorps anti-HBs doit être réalisé à l'issue du schéma vaccinal.

##### 4.1.2.5.1 Âge

Le système immunitaire du corps humain est fonctionnel dès la naissance et persiste tout au long de la vie. Des différences dans la réponse immunitaire existent selon l'âge, particulièrement chez les très jeunes enfants et les personnes âgées[48].

###### Nouveau-né

La réponse immunitaire dépend de l'âge après la naissance, et non de l'âge gestationnel. Ainsi, un bébé né à 30 semaines de grossesse recevra ses premiers vaccins.

La capacité du système immunitaire des enfants âgés de moins de 2 ans est très importante :

- Nombre élevé de lymphocytes naïfs disponibles.
- Capacité de générer jusqu'à 2 millions de lymphocytes T CD4+ chaque jour.
- Capacité de répondre à 10 000 antigènes différents simultanément.

Leur système immunitaire est immature :

- Forte proportion de lymphocytes B et T immatures.
- Centres germinatifs non encore présents dans les tissus lymphoïdes.
- Présence d'une réponse immunitaire aux antigènes T-dépendants, mais production d'anticorps moindre que chez les enfants plus âgés [48].

###### Adolescents

C'est pendant cette période que le système immunitaire répond le mieux.

###### Personnes âgées

La capacité d'obtenir une bonne réponse immunitaire s'atténue avec le vieillissement, car le pool des plasmocytes non différenciés diminue avec le temps. Des phénomènes d'inflammation et les comorbidités altèrent la réponse immunitaire. Le taux de réponse diminue avec l'âge. Cette diminution est de 5% par an et de 41% chaque 10 ans [48].

#### **4.1.2.5.2 Sexe**

Pour un même âge, les femmes sont 2 fois plus répondeurs que les hommes. La différence de sexe est un facteur affectant la réponse vaccinale, les femmes expriment généralement des niveaux plus élevés d'anticorps et de cytokines Th2 stimulant les anticorps [48].

#### **4.1.2.5.3 Poids**

L'obésité est associée à des troubles métaboliques qui provoquent un dysfonctionnement tissulaire dans le tissu adipeux, le foie, le pancréas et les vaisseaux sanguins.

Ces changements sont associés à un impact négatif sur l'immunité contre l'infection et sur l'efficacité vaccinale [48].

#### **4.1.2.5.4 Poids de la naissance et prématuré**

Il est possible que la réponse au vaccin HBV soit diminuée chez les prématurés dont le poids à la naissance est inférieur à 2 000 g. La première dose du vaccin HB doit être administrée à la naissance, ces enfants doivent recevoir trois doses supplémentaires : la première de ces trois doses étant donnée à 1 mois et la dernière avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la troisième et la quatrième dose. Un contrôle sérologique, 1 mois après la troisième ou quatrième dose suivant les cas, est indispensable. Sont des enfants à haut risque de contracter des infections dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination La vulnérabilité particulière de ces enfants résulte de leur immaturité immunitaire [48].

#### **4.1.2.5.5 Tabagisme**

Le tabagisme a un impact à la fois sur l'immunité innée et adaptative et joue un double rôle dans la régulation de l'immunité, soit en exacerbant les réponses immunitaires pathogènes, soit en atténuant l'immunité défensive [48].

#### **4.1.2.5.6 AES**

Pour une personne non immunisée, le taux de transmission du VHB, après une piqûre, varie de 6 à 30 % en fonction de la virémie du patient source. L'atteinte hépatique diminue la réponse vaccinale [48].

#### **4.1.2.5.7 Personnes atteintes de maladies chroniques**

##### **Diabète**

Les sujets souffrant de diabète sucré présentent des déficits phagocytaires ou neutrophiles. De plus, ils présentent souvent des complications du diabète comme une insuffisance cardiovasculaire, un dysfonctionnement neurovasculaire, une insuffisance rénale et un dysfonctionnement d'autres organes cibles). La réponse vaccinale est liée à une réponse immunitaire efficace caractérisée par l'activation des lymphocytes NK. Ces cellules sont sous-représentées dans le sang des patients diabétiques. [48].

##### **Néphropathie chronique et patients sous dialyse**

Les sujets atteints de néphropathie chronique ne peuvent répondre que de façon sous-optimale au vaccin HB et présentent un déclin plus rapide de titres d'anticorps anti-HBs. On leur recommande donc une immunisation avec une dose du vaccin plus élevée. Les sujets subissant une dialyse chronique présentent également un risque accru d'infection par l'HB. Chez les personnes atteintes de néphropathie chronique, les titres d'anti-HBs doivent être évalués chaque année et des doses du vaccin plus élevée doivent être administrées si nécessaire[48].

##### **Hépatopathie chronique**

L'immunisation contre l'HB est recommandée pour tous les sujets non immuns atteints d'hépatopathie chronique, notamment ceux infectés par le virus de l'hépatite C, car la maladie pourrait être plus grave dans leur cas. La vaccination devrait être terminée dans les premiers stades de la maladie, car la réponse immunitaire au vaccin est sous-optimale dans la forme avancée de la maladie. On peut recourir à des tests sérologiques post-immunisation pour confirmer la réponse au vaccin [48].

Il faut envisager d'administrer une dose du vaccin plus élevée aux sujets qui ne possèdent pas un titre adéquat d'anti-HBs (40 microg ).

##### **Troubles hématologiques bénins**

Les personnes souffrant d'anémie et des troubles hémorragiques ou recevant des perfusions répétées de sang ou de produits sanguins sont considérées comme exposées à un risque accru de contracter l'HBV; c'est pourquoi elles doivent recevoir le vaccin [48].

##### **Sujets immunodéprimés HIV**

L'immunodépression diminue généralement la réponse immunitaire humorale ou la réponse immunitaire cellulaire, ou les deux.

Le vaccin HB peut être administré aux sujets immunodéprimés et des doses de rappel doivent être administrés si leurs titres d'anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 UI/L. Lorsqu'on envisage de vacciner une personne immunodéprimée, une consultation auprès du médecin traitant peut être utile [48].

### **Maladie auto-immune**

Une personne peut être immunodéprimée en raison d'une affection congénitale, d'une maladie ou de médicaments qui suppriment la fonction immunitaire. En général, les personnes immunodéprimées sont plus sujettes aux infections (évitables par la vaccination) et peuvent développer des infections graves. L'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les sujets immunodéprimés sont déterminées selon le type d'immunodéficiencie et le degré d'immunosuppression. Chaque sujet immunodéprimé est différent et présente des facteurs particuliers en matière d'immunisation. Le degré relatif d'immunodéficiencie varie en fonction de l'état sous-jacent, de la progression de la maladie et de l'utilisation d'agents immuno-suppresseurs. L'immunodéficiencie peut aussi varier au fil du temps chez de nombreux sujets, et la décision de recommander ou de se prononcer contre un vaccin particulier dépendra d'une analyse au cas par cas des risques et des avantages[48].

### **Ces facteurs sont étudiés dans chaque sous population de la manière suivante**

#### **4.1.2.5.8 Personnel de santé**

Les facteurs étudiés chez le personnel médical sont : âge, sexe, profession, IMC, AES, tabagisme, diabète, HTA, Anémie, maladie auto-immune, antécédant d'intervention chirurgicale, hémodialyse, infection HBV, Infection HCV, infection HIV, tabagisme, nombre de doses vaccinales, ancienneté de la vaccination et dose d'injection.

#### **4.1.2.5.9 Étudiants**

Les facteurs étudiés chez les étudiants sont : âge, sexe, spécialité d'étude, année de l'étude, tabagisme, notion du contact avec un sujet AgHBS (+) dans l'entourage, diabète, anémie, maladie auto-immune, infection HBV, Infection HCV, infection HIV, nombre de doses vaccinales, ancienneté de la vaccination.

Pour les étudiants un questionnaire a exploité leur connaissance sur le VHB et la vaccination (connaissance de la maladie, le risque d'infection, mode de transmission, complications, obligation de la vaccination et son intérêt, raison de non vaccination.

#### **4.1.2.5.10 Enfants**

Les facteurs étudiés chez les enfants sont : âge, sexe, poids à la naissance, type d'allaitement, mère AgHBs positif, diabète, anémie, infection HBV, Infection HCV, infection HIV, taux des ALAT, nombre de doses vaccinales, ancienneté de la vaccination et respect du calendrier vaccinale.

#### **4.1.2.5.11 Les malades hémodialysés**

Les facteurs étudiés chez malades hémodialysés sont : âge, sexe, Service, poids, notion du tabagisme, nombre d'année de dialyse, nombre de séances de dialyse, une éventuelle greffe rénale, transfusion, néphropathie, diabète, HTA, anémie, ancienneté de la vaccination et le nombre de doses.

### **4.1.3 Matériel utilisé**

Nous avons utilisé le matériel disponible au niveau de l'unité de sérologie au sein du Service de Microbiologie de CHU Constantine :

- Chaîne ELISA.
- Micropipettes automatiques ou semi-automatiques, réglables ou fixes, pour mesurer et délivrer 10 µl à 200 µl, 1 ml, 5 ml, 10 ml.
- Centrifugeuse.
- Portoirs des tubes.
- Supports de microplaques ELISA.
- Système de lavage automatique, semi-automatique ou manuel pour microplaques.
- Incubateur de microplaques thermostaté à 37°C ± 1°C
- Minuterie.
- Epruvettes graduées 25 ml, 100 ml, 1 000 ml.
- Spectrophotomètre équipé de filtres de 405 nm, 450 nm et 620 nm
- Générateurs de courant d'électricité.
- Lunettes de protection.
- Produits consommables
- Tubes pour récupérer les échantillons.
- Embouts des pipettes jaunes et bleus.
- Conteneur de déchets contaminés
- Eau distillée.
- Hypochlorite de sodium (eau de javel) et bicarbonate de sodium.
- Papier absorbant.

- Films adhésifs.
- Gants à usage unique.
- Containers propres en polypropylène pour la préparation du tampon.
- Coffret ELISA : HBs one Version ULTRA réf : DIAPRO.
- Coffret ELISA : Monolisa™ HCV Ag-Ab ULTRA V 3. réf : BIORAD.
- Coffret ELISA : Genscreen™ ULTRA HIV Ag-Ab HIV1/2 Ag p24 .réf : BIORAD.
- Coffret ELISA : Ac-HBs one Version ULTRA réf : BIORAD.
- Coffret ELISA : Ac-HBc TOTAUX.one Version réf : BIORAD.

## 4.2 Méthodes

### 4.2.1 Prélèvement

Les sujets recrutés dans l'étude ont été prélevés au niveau des différents services et laboratoires. Après avoir rempli la fiche de renseignements.

#### Conditions de prélèvement

- Les échantillons de sang total, étaient prélevés au niveau du pli du coude et recueillis stérilement dans des tubes secs ou des tubes contenant de l'EDTA.
- Il n'est pas indispensable d'être à jeun.
- Chaque prélèvement était numéroté et enregistré.

Les prélèvements étaient centrifugés à 1600 tpm pendant 20 minutes à température ambiante, les échantillons présentant des agrégats doivent être clarifiés par centrifugation avant d'être testés. En effet des particules ou agrégats de fibrine peuvent donner des résultats faussement positifs.

Le plasma ou le sérum recueilli peut être conservé un jour à température ambiante, 5 à 7 jours entre 2° à 8° C ou congelé à -20 °C ou -80 °C.

Il faut éviter les congélations/ décongélations répétées. Les échantillons ayant subi plus de 3 cycles de congélation/décongélation ne doivent pas être utilisés.

Si échantillons doivent transportés, il faut les emballer selon la réglementation en vigueur pour le transport des agents pathogènes et les transporter préféablement congelés.

Les paramètres étudiés étaient analysés au niveau du Service de Microbiologie du CHU Constantine (Unité de sérologie).

## 4.2.2 Méthodes virologiques

Le test d'ELISA a été utilisé dans notre étude pour quantifier les anticorps anti-HBs chez les sujets vaccinés ainsi pour déterminer leurs statuts sérologiques vis-à-vis l'HCV et l'HIV et l'HBV.

- Coffret ELISA : Ac-HBs one Version ULTRA réf : BIORAD.

**Principe Général :** La technique ELISA (**Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay**) est une technique **immuno-enzymatique** de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

### 4.2.2.1 Sérologie anticorps anti-HBS

#### 4.2.2.1.1 But du test

Ce test permet la détermination qualitative et quantitative par technique Immun enzymatique des anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-HBs) éventuellement présents dans le sérum ou le plasma humain.

#### 4.2.2.1.2 Présentation du test

La présence d'anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B est un facteur important dans le diagnostic et le pronostic d'une infection par le virus de l'Hépatite B (VHB). Chez les patients en phase d'infection aiguë, les anti-HBs sont détectés dans 80% des cas 1 à 3 mois après l'apparition des antigènes de surface de l'hépatite B (HBs Ag). Lors de suivis épidémiologiques, l'anti-HBs est utilisé afin d'estimer les risques d'exposition au virus de l'hépatite B chez d'éventuels receveurs du vaccin contre l'hépatite B, de suivre les vaccinations et de sélectionner du plasma fortement riche en anticorps pour la préparation d'immunoglobulines spécifiques.

Un taux supérieur à 10 UI/L est considéré généralement comme le niveau standard de protection contre le VHB après vaccination. Une vérification du niveau de cette concentration est nécessaire pour suivre de manière appropriée des individus vaccinés pouvant être exposés ultérieurement au VHB.

#### 4.2.2.1.3 Principe du test

C'est une technique immuno-enzymatique indirecte qui donne les résultats les plus satisfaisants, aussi bien de point de vue de la sensibilité que de la reproductibilité.

La limitation de cette méthode est la nécessité d'avoir un Ag possédant au moins deux déterminants antigéniques identiques ou différents. On emploie en général des anticorps

monoclonaux et des anticorps polyclonaux sélectionnés par leur capacité à se lier aux différents sous-types de l'Ag HBs actuellement reconnus par l'OMS et la plupart des souches variantes de l'hépatite B.

La phase solide est sensibilisée avec des anticorps monoclonaux. Les conjugués sont basés sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de souris et des anticorps polyclonaux de chèvres contre l'Ag HBs. Ces anticorps sont couplés à la peroxydase.

Les échantillons et les contrôles sont placés dans les cupules sensibilisées à l'antigène de surface d'hépatite B. Les anticorps anti-HBs éventuellement présents dans l'un des échantillons ou des contrôles se lient avec les antigènes, formant ainsi un complexe immunologique antigène/anticorps.

L'excès d'échantillon est éliminé par une phase de lavage. Le conjugué ajouté se lie aux complexes antigènes/anticorps formés précédemment dans les cupules. L'excès de conjugué est éliminé par une phase de lavage, puis une solution de révélation enzymatique est ajoutée dans chaque cupule. Il s'en suit une phase d'incubation.

Si un échantillon contient des anticorps anti-HBs, l'enzyme liée entraîne une coloration du Tétraméthyl benzidine (TMB) de la solution chromogène qui devient bleue. Après addition de la solution d'arrêt, la coloration du substrat bleu tourne au jaune.

Pour les échantillons ne contenant pas d'anticorps anti-HBs, la coloration du substrat disparaît des cupules qui deviennent incolores pendant la phase d'incubation et après addition de la solution d'arrêt.

L'intensité de la coloration, mesurée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la concentration en anti-HBs de l'échantillon.

Les valeurs d'absorbance mesurées par spectrophotométrie pour chaque échantillon sont comparées à une valeur seuil ( $V_s$ ) déterminée à partir du calibrateur 10 UI/L.

**NB** : Des sérologies VHC.HIV ainsi que les autres bilans (FNS.ALAT).

### **4.2.3 Méthodes statistiques**

Toutes les informations ont été saisies dans une base de données créée avec Excel.

Une analyse statistique a été développée à l'aide du logiciel SPSS, version 21. Il comporte une analyse univariée, dans la description des sous-populations étudiées selon les variables étudiées et une analyse bi-variée dans le croisement des variables : âge-taux des anticorps anti-HBs.

Les fréquences absolues et relatives ont été calculées pour les variables catégorielles (qualitatives) et les variables quantitatives normalement distribuées ont été résumées par leurs moyennes (écarts-types). Les différences entre les variables catégorielles ont été analysées à l'aide de tests du chi carré.

Les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives.

# **RESULTATS**

## 5 RESULTATS

### 5.1 Population générale vaccinée

#### 5.1.1 Sous population

Tableau 5: Répartition des sujets vaccinés selon les populations étudiées

Sous population	Effectif	%
Étudiants	615	31.59
Enfant	551	28.30
Personnel médical	519	26.66
Hémodialyse	262	13.45
Total	1947	100.00

Parmi les 1947 sujets vaccinés, 615 (31.59 %) sont des étudiants, 551 (28.30 %) sont des enfants, 519 (26.66 %) appartiennent au personnel médical et 262 (13.45 %) sont des malades hémodialysés

#### 5.1.2 Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

##### 5.1.2.1 Âge

Tableau 6: Répartition des sujets vaccinés selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectifs	%
1an-15	551	28.30
18-30 *	795	40.83
31-40	196	10.07
41-50	194	9.96
51-60	145	7.45
61-70	66	3.38
Total	1947	100.00

(\*) : selon les sous populations étudiés (enfants, étudiants, personnel médical, malades hémodialysés) aucun sujet appartient à la tranche d'âge 16-17 ans.

L'âge moyen dans notre population est de : 20.7 ±14.7 ans, avec des extrêmes allant de 1 an à 66 ans. La classe modale la plus représentée est celle des 18-30 ans (40.83 %).

### 5.1.2.2 Sexe

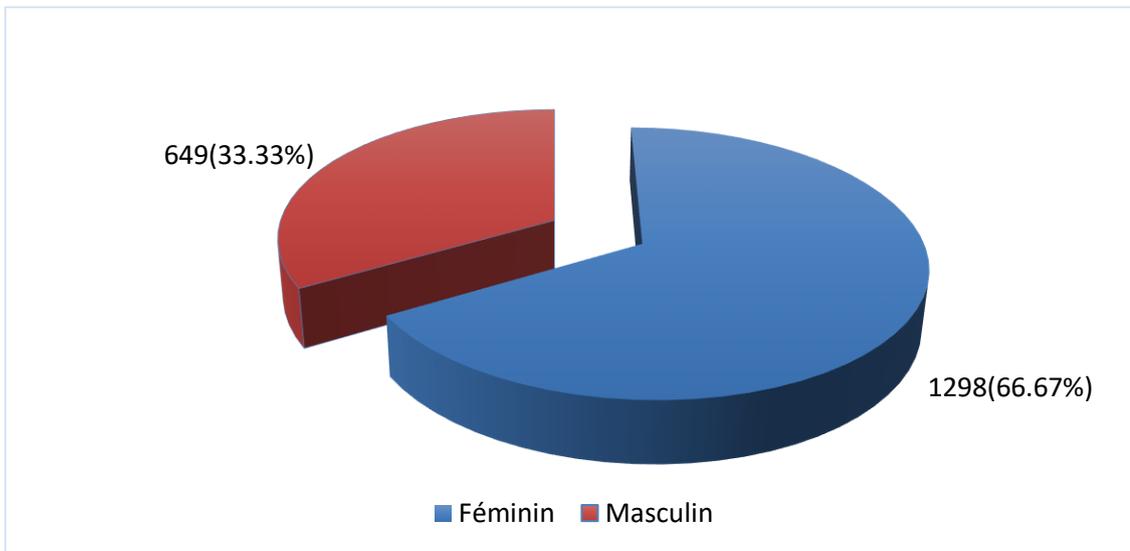


Figure 17: Répartition des sujets vaccinés selon le sexe

Sur les 1947 patients de notre série, nous avons retrouvé 1298 cas de sexe féminin (66.67 %), et 649 cas de sexe masculin (33.33 %), avec un Sex -ratio de 0.5.

### 5.1.3 Pathologies chroniques

#### 5.1.3.1 Diabète

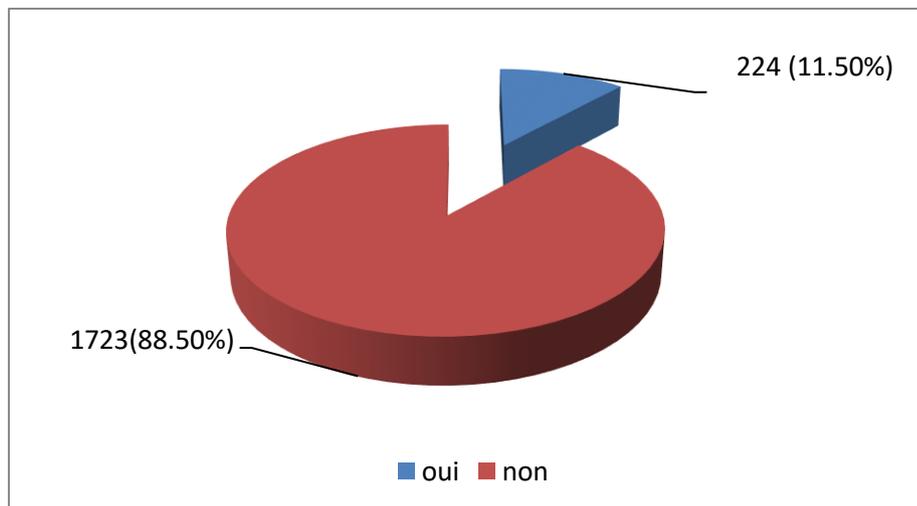


Figure 18: Répartition des sujets vaccinés selon le diabète

Sur 1947 sujets vaccinés, nous avons 224 cas sont diabétiques (11.50 %) et 1720 ne sont pas diabétiques (88.50 %).

### 5.1.3.2 Anémie biologique

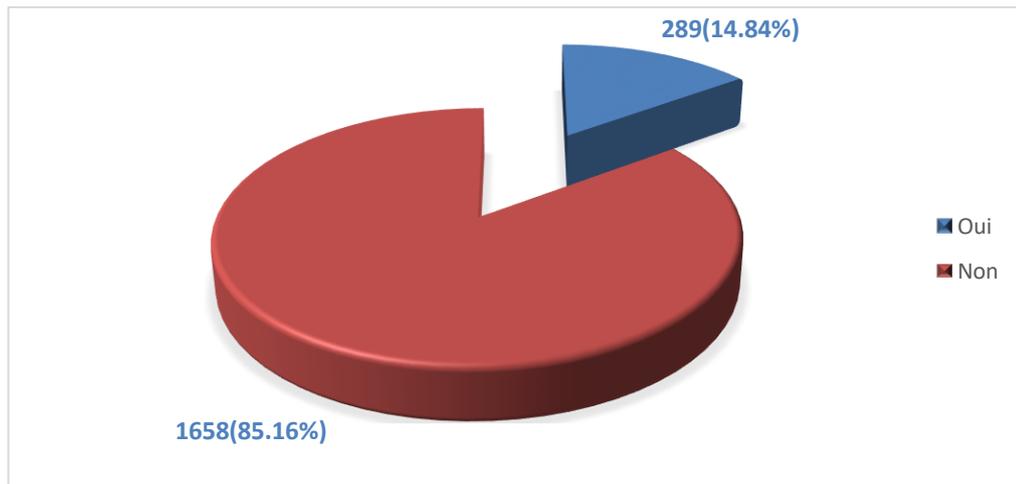


Figure 19: Répartition des sujets vaccinés selon l'anémie biologique

1658 cas de notre étude (85.16 %) ne présentent pas un tableau d'anémie biologique.

289 cas de la population étudiée (14.84 % 289 cas) ont une anémie.

### 5.1.4 Données virologiques

#### 5.1.4.1 Sérologie HCV

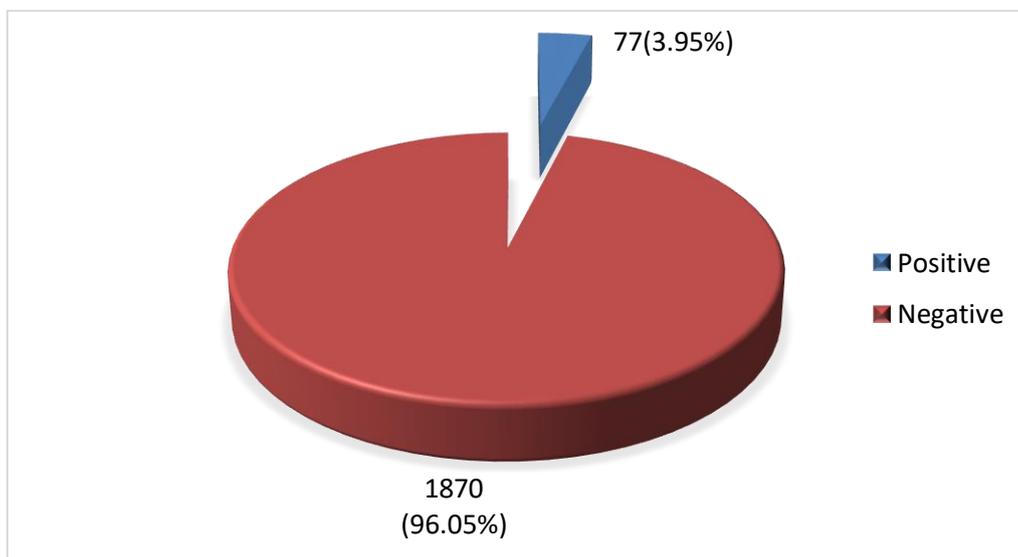


Figure 20: Statut sérologique HCV des sujets vaccinés

Sur les 1947 sujets vaccinés, nous notons que 1870 cas ont une sérologie négative pour HCV (soit 96.05 %), et 77 cas ont une sérologie positive pour l'HCV (3.95 %).

#### 5.1.4.2 Sérologie Ag-HBs

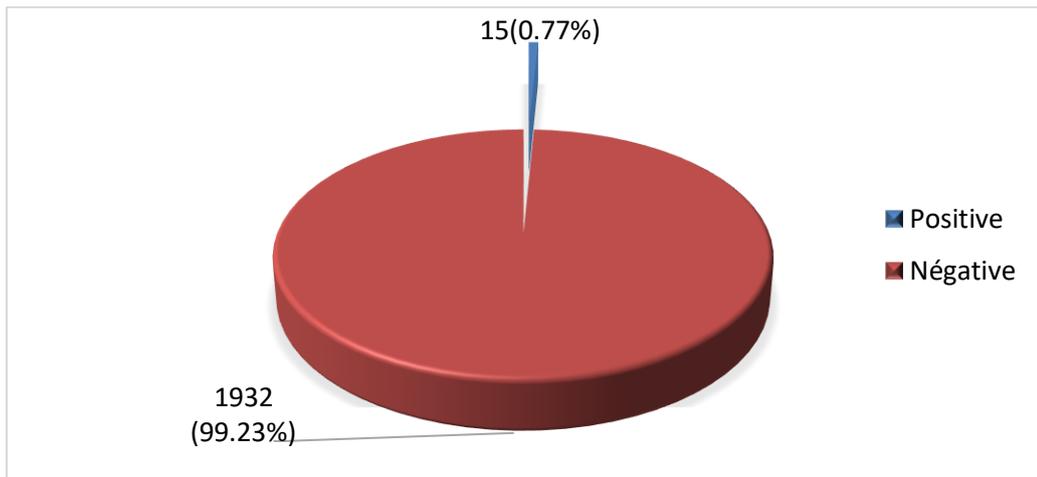


Figure 21: Statut sérologique Ag-HBs des sujets vaccinés

1932 sujets inclus dans notre étude possèdent une sérologie AgHbs négative (99.23%).

Par contre, 15 sujets ont une sérologie positive (0.77%).

#### 5.1.4.3 Sérologies des AC- HBC totaux

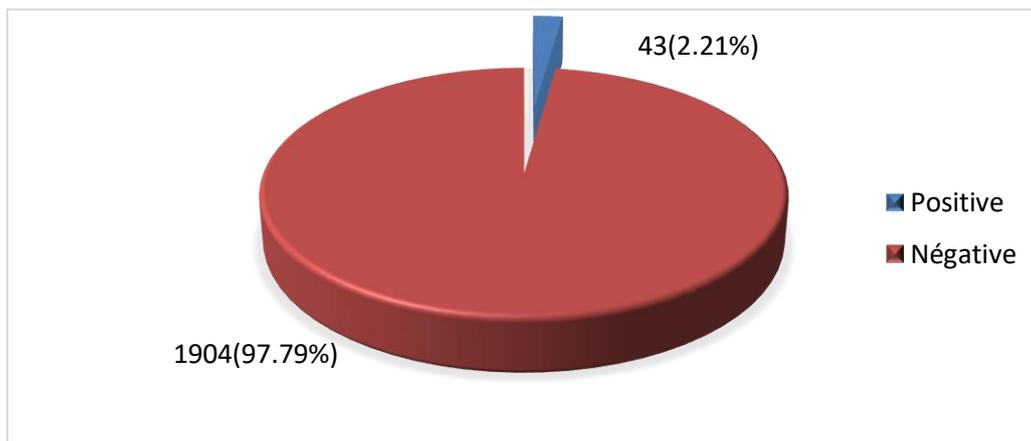


Figure 22: Statut sérologique Ac-Hbc des sujets vaccinés

Au sein de notre population d'étude, 43 sujets vaccinés (2.21%) sont anticorps HBC positifs.

#### 5.1.4.4 Sérologie des Ag- HBe

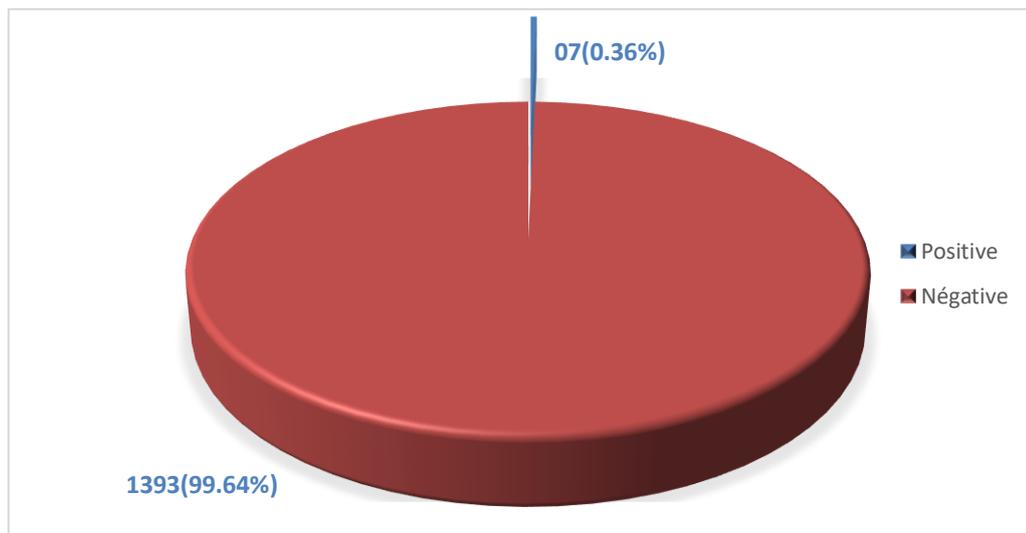


Figure 23: Statut sérologique Ag-HBe des sujets vaccinés

Au sein de notre population d'étude, 07 sujets vaccinés (0.36 %) sont anticorps HBe positifs.

#### 5.1.4.5 Sérologie des AC- HBe

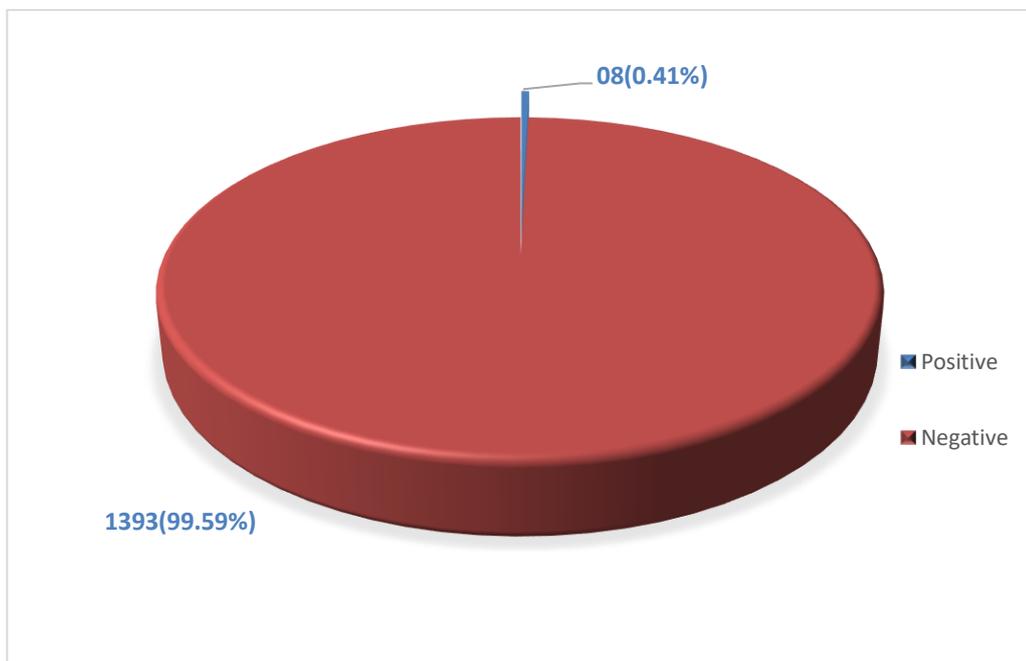


Figure 24: Statut sérologique AC-HBe des sujets personnels vaccinés

Huit sujets ont une sérologie AC-HBe positive (0.41%)

#### 5.1.4.6 Sérologie HIV

Nous notons une absence totale d'infection par le VIH au sein de la population vaccinée.

### 5.1.5 Étude du taux des anticorps anti-HBs

#### 5.1.5.1 Réponse vaccinale chez les sujets vaccinés

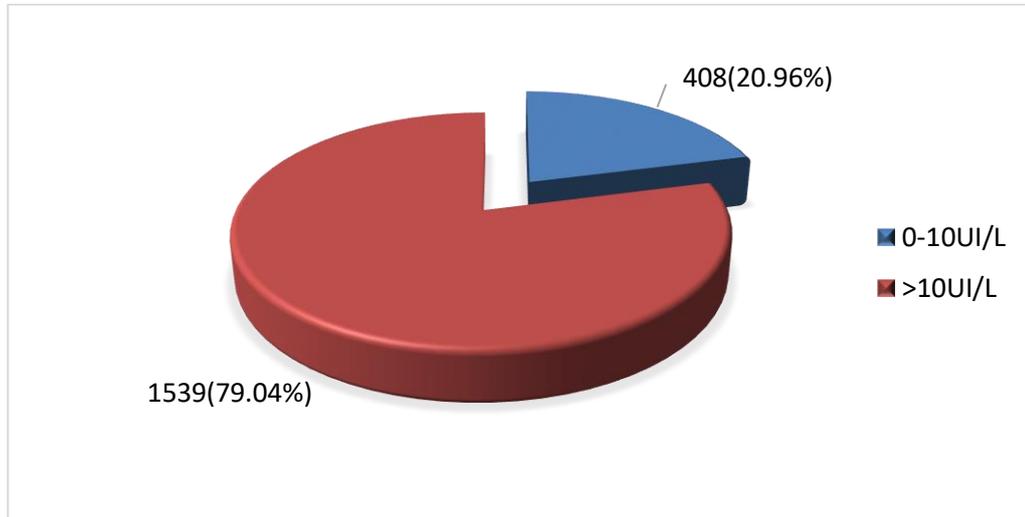


Figure 25: Répartition des réponses vaccinales chez les sujets vaccinés

Nous notons que 1539 sujets (soit 79.04 %) ont un taux protecteur AC-HBS supérieur à 10 UI/L, alors que 408 patients (soit 20.96) ont un taux non protecteur de 0 à 10UI/L.

#### 5.1.5.2 Titres des anticorps anti-HBs

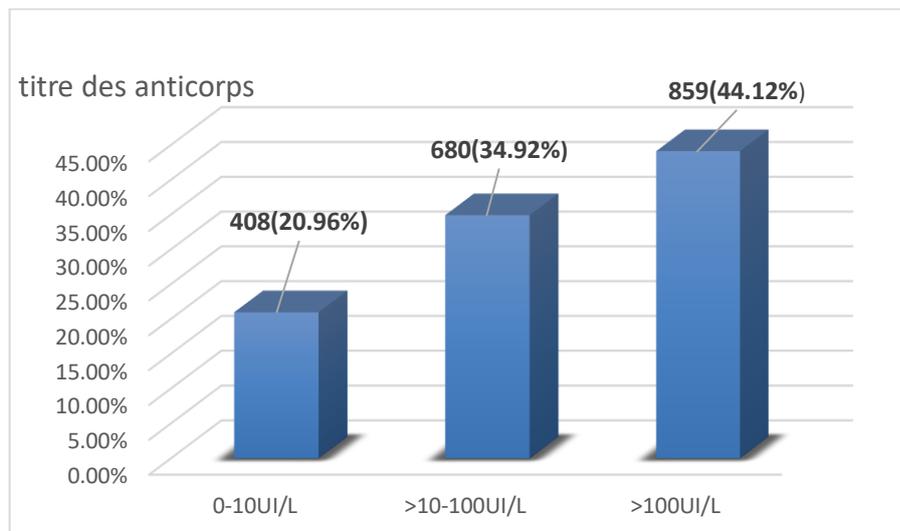


Figure 26: Répartition des titres des anticorps Anti-HBs

Le dosage des anticorps anti-HBs a montré que pour les sujets dont le titre est supérieur à 10 UI/L sont réparties comme suit :

- 680 (34.92 %) ont un taux > 10 - 100 UI/L (modérément immunisés).
- Et 859 (44.12 %) ont un taux > à 100 UI/L (fortement immunisés).

### 5.1.5.3 Sous population

Tableau 7: Répartition des taux des anticorps anti-HBs selon les sous populations

Sous population/AC-HBs (UI/L)	Personnels		Etudiants		Enfants		Hémodialysés		Total
	n	%	n	%	n	%	N	%	
0-10	13	2.50	207	33.66	56	10.60	132	50.38	408
>10	506	97.50	408	66.34	549	89.48	130	49.62	1539
<b>Total</b>	<b>519</b>		<b>615</b>		<b>551</b>		<b>262</b>		<b>1947</b>

Le taux des anticorps anti-HBs chez le personnel médical est de 97.50% suivi par les enfants 89.48%. Les malades hémodialysés ayant le taux le plus faible de 49.62%.

### 5.1.5.4 Nombre des doses vaccinales

Tableau 8: Répartition des sujets vaccinés selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses	Effectifs	Pourcentage
1 dose	178	9.14
2 doses	347	17.82
3 doses	1108	56.91
4 doses	61	3.14
5 doses	89	4.57
6 doses	161	8.27
7 doses	1	0.05
8 doses	2	0.10
<b>Total</b>	<b>1947</b>	<b>100</b>

1108 sujets (56.91 %) ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 3 doses et 347 sujets vaccinés (17.82 %) ont bénéficiés de 2 doses.

### 5.1.5.5 Taux des anticorps anti-HBs selon l'âge

Tableau 9: Distribution des taux des anticorps antiHBs selon l'âge

Tranche d'âge (ans)/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	N	%	N	%	n	%	
1-15 ans	56	13.73	179	26.32	316	36.79	551
18-30 Ans	218	53.43	283	41.63	294	34.23	795
31-40 Ans	19	4.66	69	10.14	108	12.57	196
41-50 Ans	24	5.88	67	9.86	103	11.99	194
51-60 Ans	37	9.07	70	10.29	38	4.42	145
61-70 Ans	54	13.23	12	1.76	00	00	66
<b>Total</b>	<b>408</b>		<b>680</b>		<b>859</b>		<b>1947</b>

Tableau 10: Distribution des sujets répondeurs et non répondeurs selon l'âge

Tranche d'âge (ans)/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	N	%	N	%	n	%	
1-15 ans	56	13.73	179	26.32	316	36.79	551
18-30 Ans	218	53.43	283	41.62	294	34.22	795
31-40 Ans	19	9.07	69	10.14	108	12.57	196
SUP 40 Ans	115	28.18	149	21.91	141	16.41	405
<b>Total</b>	<b>408</b>		<b>680</b>		<b>859</b>		<b>1947</b>

Parmi les 408 non répondeurs, 115 patients ont un âge > 40 ans (28.18%).

### 5.1.5.6 Taux des anticorps anti-HBs selon le sexe

Tableau 11: Répartition des sujets répondeurs et non répondeurs selon le sexe

Sexe/Titre des Ac-anti-HBs (UI/L)	Masculin		Féminin		Total
	N	%	N	%	
0-10	161	39.46	247	60.54	408
>10	488	31.71	1051	68.29	1539
<b>Total</b>	<b>649</b>		<b>1298</b>		<b>1947</b>

Sur 1947 sujets, 1539 sont immunisés : 1051(68.29%) du sexe féminin et 488 du sexe masculin (31.71%), avec un sex-ratio de 0.65.

Nous notons 247(60.54%) des non immunisés sont du sexe féminin et 161 (39.46%) sont du sexe masculin, avec un sex-ratio de 0.46 (P = 0.008).

## 5.2 Sous population du personnel médical vacciné (519 Sujets)

### 5.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

#### 5.2.1.1 Âge

Tableau 12: Répartition du personnel médical vacciné selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	%
19-30 Ans	150	28.90
31-40 Ans	158	30.44
41-50 Ans	143	27.55
51-60 Ans	62	11.95
61-70 Ans	6	1.16
<b>Total</b>	<b>519</b>	<b>100</b>

La classe modale (La tranche d'âge majeure) des patients vaccinés est celle entre 31-40 ans, avec 158 cas (30.44%), elle est suivie par la tranche d'âge entre 19-30 avec 150 cas (soit 28.90 %).

L'âge moyen dans notre population est de 37.9 ans±10 ans, avec des extrêmes allant de 19 ans à 66 ans.

#### 5.2.1.2 Sexe

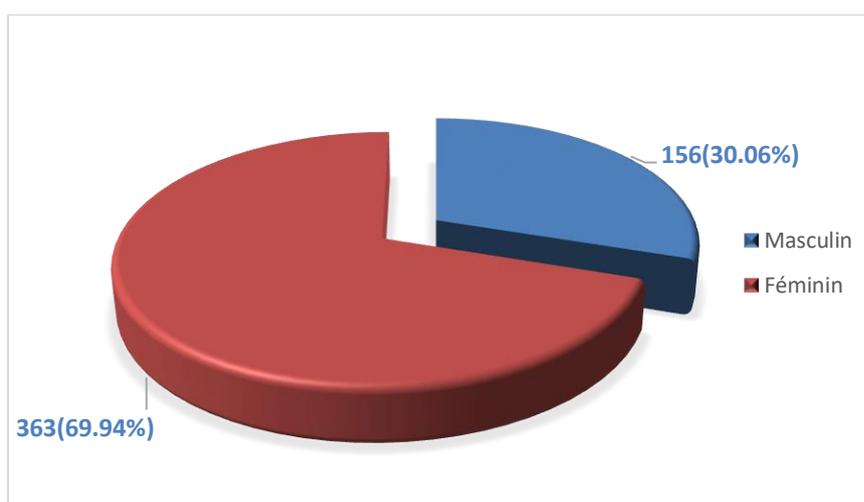


Figure 27: Répartition des personnels vaccinés selon le sexe

Sur les 519 sujets vaccinés de notre série, nous avons retrouvé :

- 363 cas de sexe féminin (69.94%).
- 156 cas de sexe masculin (30.06%).
- Sex- ratio = 0.43.

### 5.2.1.3 Profession

Tableau 13: Répartition de personnel vacciné selon la profession

Profession	Effectif	%
Médicale	243	46.82
Paramédicale	205	39.50
Administration et corps commun	71	13.68
<b>Total</b>	<b>519</b>	<b>100</b>

Au sein de cette population 243 sujets (46.82%) appartiennent au corps medical ,et 205 (39.50 %) au corps paramedical et 71 (13.68% ) à l'administration et au corps commun.

### 5.2.1.4 Indice corporelle (IMC)

Tableau 14: Répartition du personnel vacciné selon l'IMC

IMC	Effectifs	%
Poids Insuffisant IMC<18.5	16	3.08
Poids Normal 18.5<IMC<24.9	179	34.49
Surpoids 25<IMC<29.9	160	30.83
Obésité IMC >30	164	31.60
<b>Total</b>	<b>519</b>	<b>100</b>

- 179 cas des personnels vaccinés ont un poids normal (34.49%).
- 52 cas souffrent d'une obésité avec une IMC > 30 (31.60%).

### 5.2.1.5 Notion de tabagisme

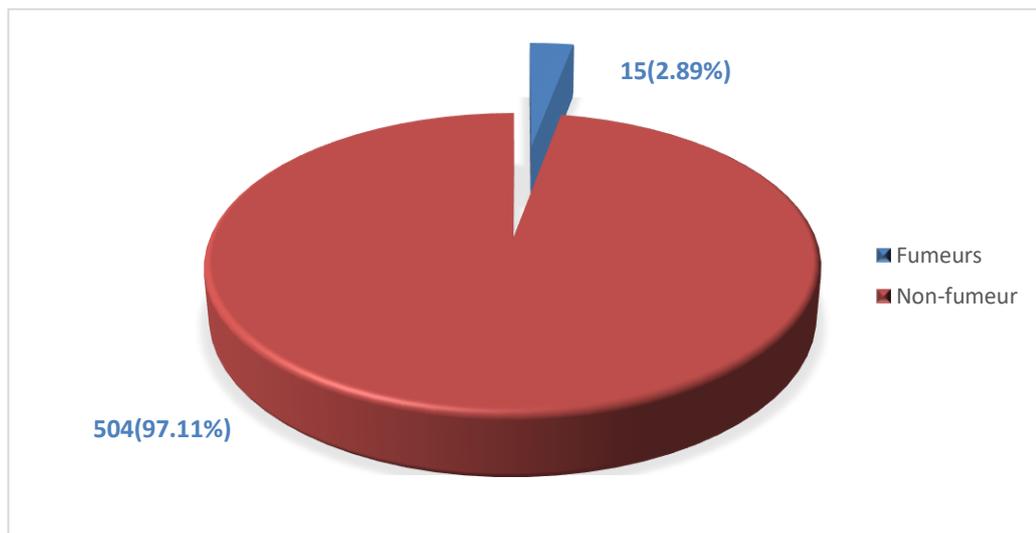


Figure 28: Répartition du personnel vacciné selon la notion de tabagisme

Seuls 15 sujets vaccinés recrutés dans notre étude sont des fumeurs, soit 2.89 %.

### 5.2.1.6 Accident d'exposition au sang (AES)

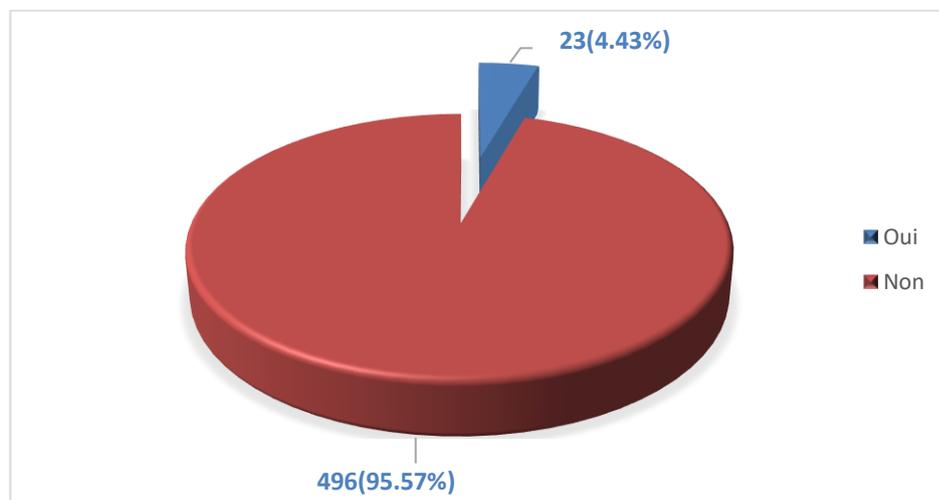


Figure 29: Répartition de personnel vacciné selon la notion d'AES

Parmi notre population, seuls 23 cas sont vaccinés après un accident d'exposition au sang (4.43%).

### 5.2.1.7 Catégorie de service de travail

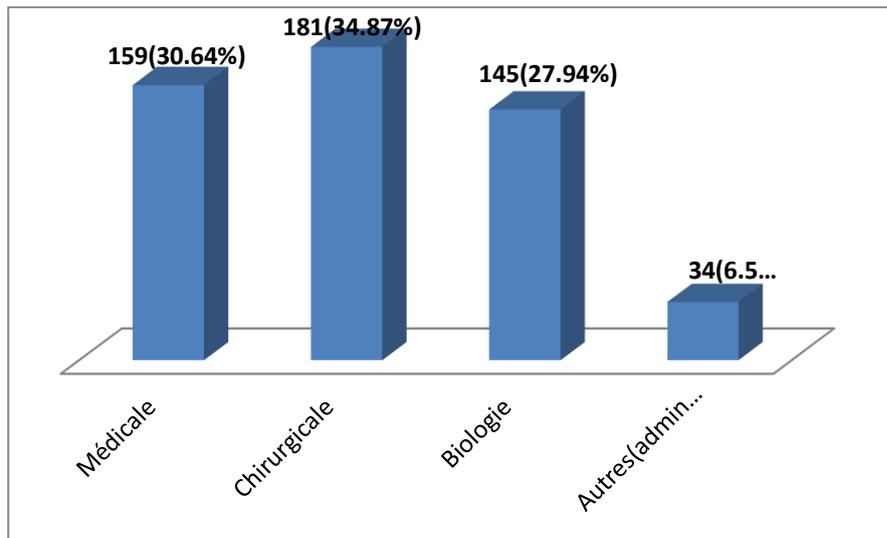


Figure 30: Répartition de personnel vacciné selon la spécialité de service de travail

Les services de la chirurgie sont majoritaires avec 181 cas (34.87%), suivis par les services médicaux avec 159 cas (30.64%). Les services de biologie présentent 27.94% (145 cas) de la population vaccinée dans notre série.

### 5.2.1.8 Notion de toxicomanie

Tous les membres de notre population d'étude ne déclarent aucun antécédent de toxicomanie.

## 5.2.2 Pathologies chroniques

### 5.2.2.1 Diabète

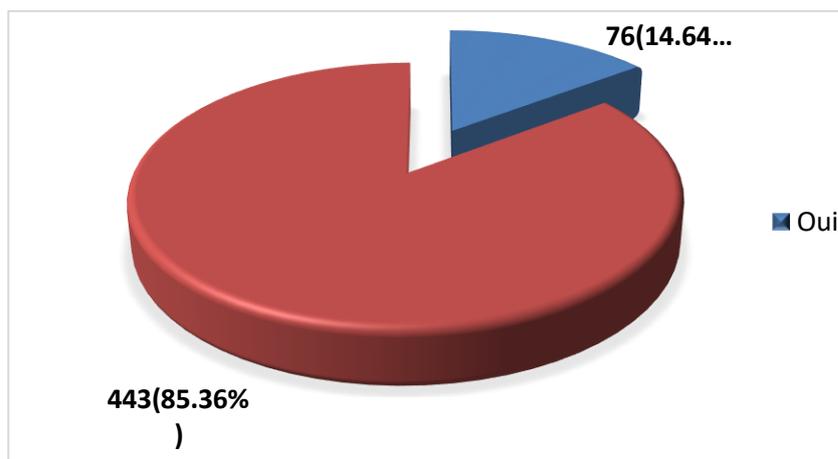


Figure 31: Répartition du personnel vacciné selon le diabète

Nous notons que 76 sujets sont diabétiques (14.64%), et 443 sujets ne le sont pas diabétiques (85.36 %).

### 5.2.2.2 HTA

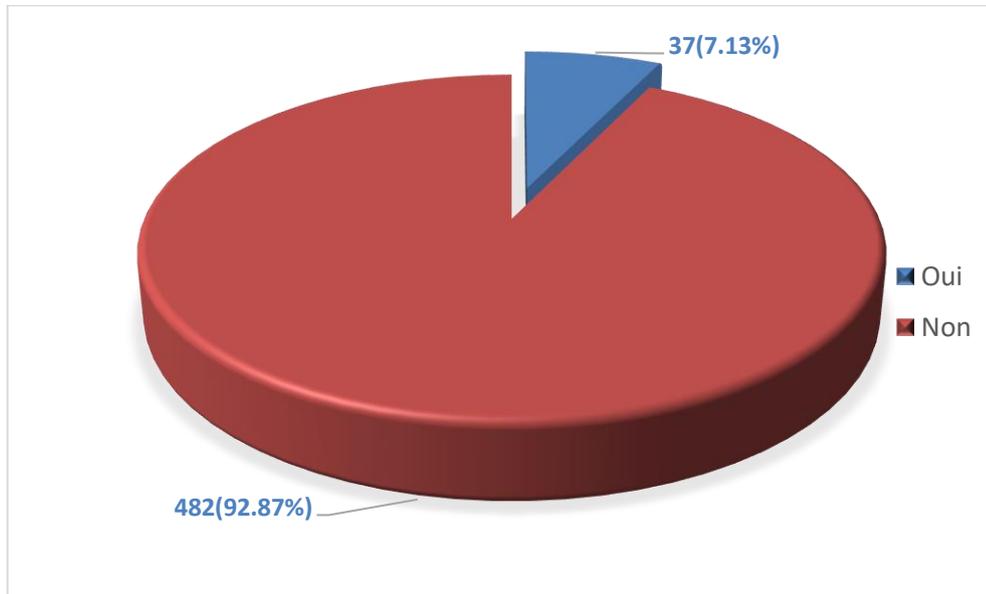


Figure 32: Répartition du personnel vacciné selon l'HTA

Nous notons que 37 sujets de notre étude sont hypertendus (7.13 %), alors que 482 sujets vaccinés ne sont pas hypertendus (92.87 %).

### 5.2.2.3 Anémie biologique

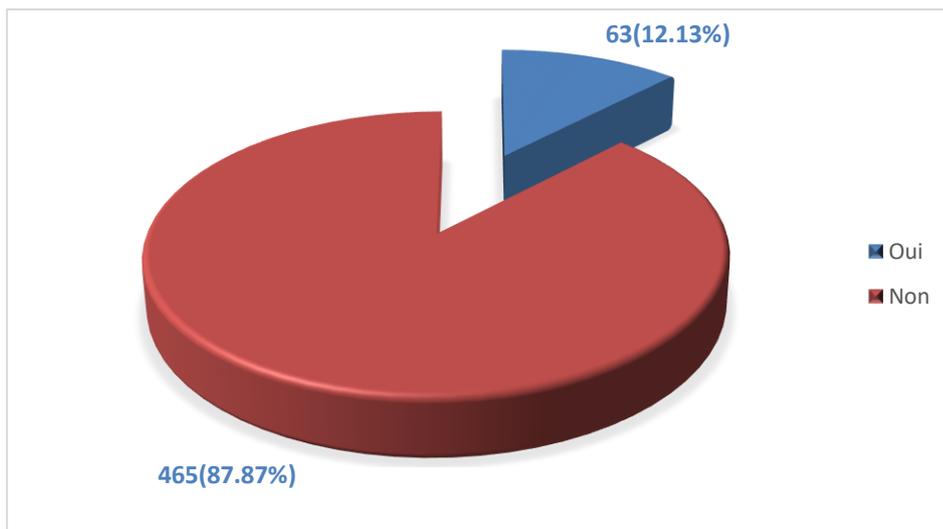


Figure 33: Répartition du personnel vacciné selon l'anémie biologique

Près de 12 % de cette population ont une anémie biologique (63 cas), alors que 87.87 % ne présentent pas une anémie biologique (456 cas).

#### 5.2.2.4 Maladie auto-immune

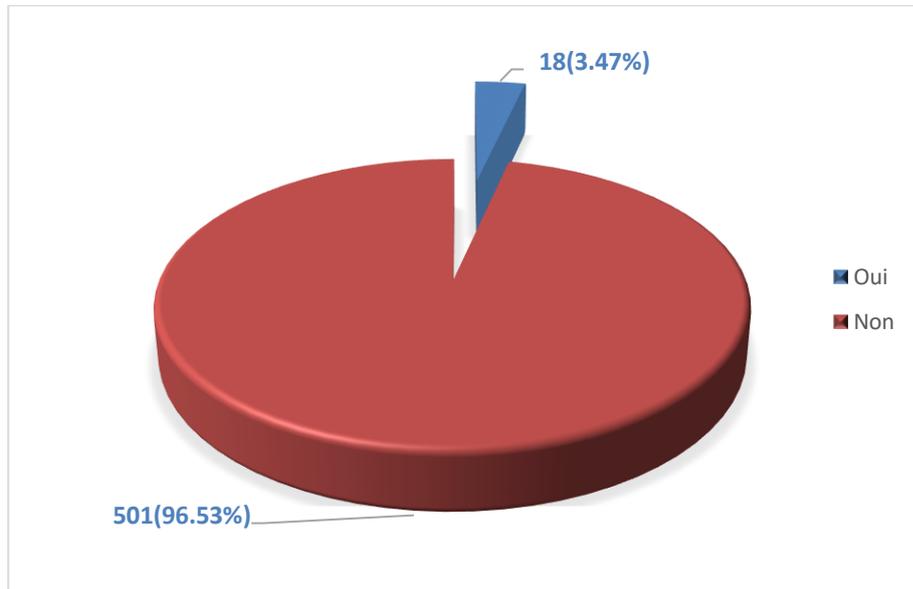


Figure 34: Répartition du personnel vacciné selon les maladies auto-immunes

Sur les 519 patients vaccinés de notre série, on observe que :

- 501 cas ne souffrent pas d'une maladie immune (soit 96.53%).
- 18 cas présentent une pathologie auto-immune (3.47%).

#### 5.2.2.5 Notion d'antécédents chirurgicaux

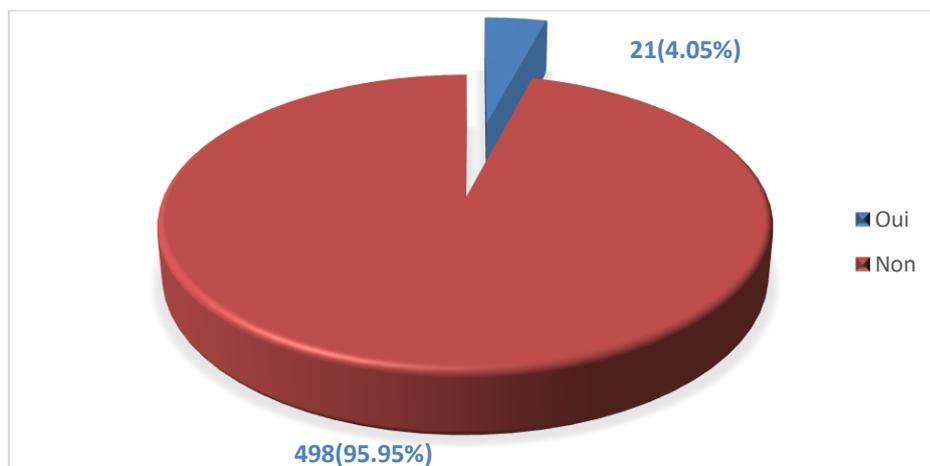


Figure 35: Répartition du personnel vacciné selon la notion d'antécédents chirurgicaux

- 95.95% des sujets vaccinés (498 cas) n'ont pas subi une intervention chirurgicale.
- 4.05% des sujets vaccinés (21 cas) présentent des antécédents chirurgicaux.

### 5.2.2.6 Notion d'hémodialyse

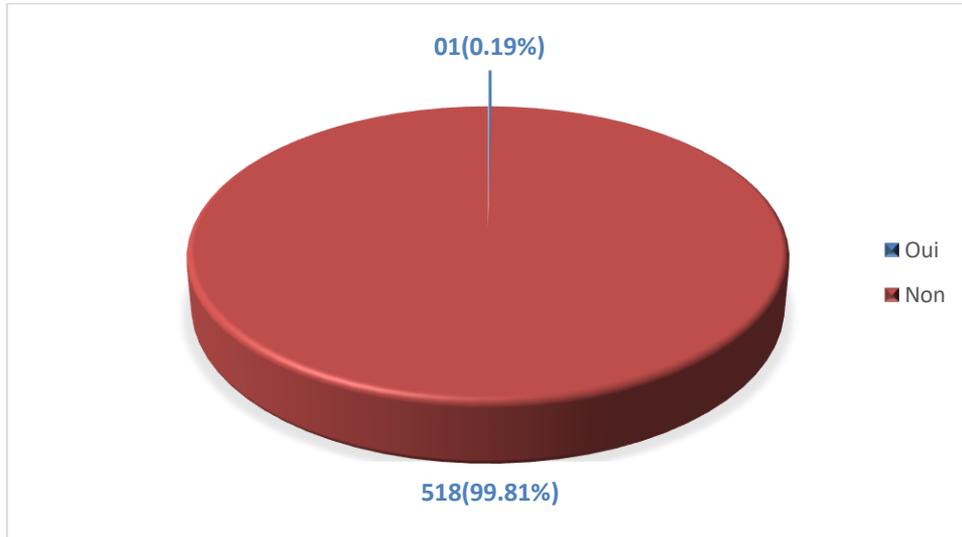


Figure 36: Répartition du personnel vacciné selon la notion d'hémodialyse

Un seul cas présente un antécédent d'hémodialyse (0.19%).

### 5.2.3 Données virologiques

#### 5.2.3.1 Sérologie VHC

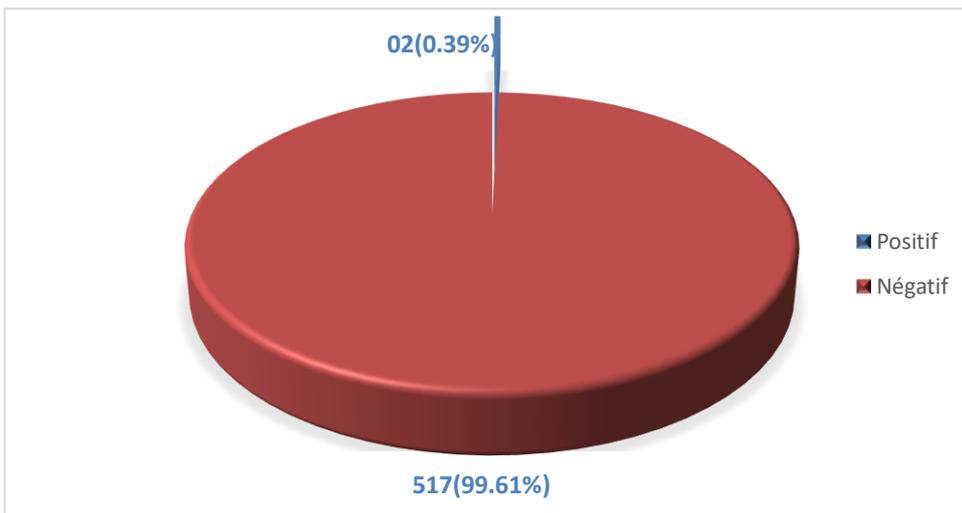


Figure 37: Statut sérologique HCV du personnel vacciné

Seuls 02 sujets (0.39%) se sont révélés positifs pour le VHC.

### 5.2.3.2 Marqueurs sériques de l'infection par le VHB

Tous les sujets se sont révélés négatifs pour l'AgHBs, l'Ac-antiHBc, l'AgHBe et l'Ac-antiHBe.

### 5.2.4 Étude de la réponse vaccinale

#### 5.2.4.1 Titre des anticorps anti Hbs

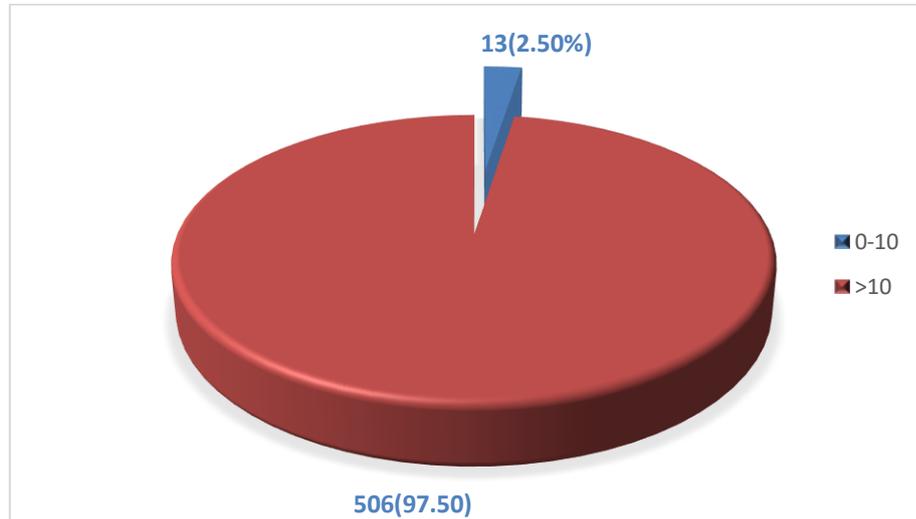


Figure 38: Répartition des réponses vaccinales chez le personnel vacciné

Sur 519 sujets vaccinés, on note que 506 (97.50%) sont des répondeurs avec un taux des Ac-anti HBs protecteur supérieur à 10UI/L

Alors que 13 sujets (soit 2.5%) ont un taux non protecteur < 10UI/L.

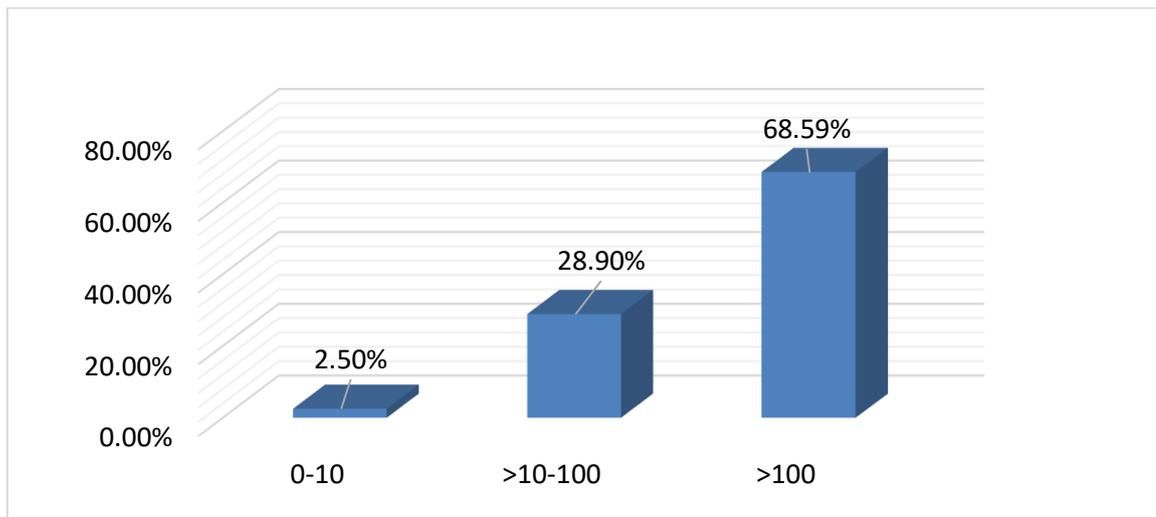


Figure 39: Répartition des titres des anticorps anti-HBs

Seuls 13 sujets sont considérés non ou insuffisamment répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B.

Sur les sujets répondeurs, 356 sont des bons répondeurs (68.59 %) et 150 sont moyennement répondeurs (28.90 %).

#### 5.2.4.2 Nombre des doses vaccinales

Tableau 15: Répartition des sujets personnels vaccinés selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses	Effectifs	Pourcentage
1 dose	00	00
2 doses	186	35.83
3 doses	281	54.14
4 doses	22	4.24
5 doses	12	2.31
6 doses	15	2.90
7 doses	01	0.19
8 doses	02	0.39
<b>Total</b>	<b>519</b>	<b>100</b>

281 cas (54.14%) de notre population ont bénéficié de 3 doses et 186 cas (35.83%) ont reçus 2 doses. Nous notons que des sujets ont reçus jusqu'à 7 doses (un cas) et 8 doses (2 cas).

#### 5.2.4.3 La date de la vaccination

Tableau 16: Répartition du personnel vacciné selon l'ancienneté de vaccination

Date	Effectif	%
< 5 ans	393	75.72
5-10 ans	73	14.07
>10-15 ans	41	7.90
>15 ans	12	2.31
<b>Total</b>	<b>519</b>	<b>100.00</b>

393 cas présentent une durée d'ancienneté vaccinale inférieure de 5 ans (75.72%), par contre 12 cas ont été vaccinés depuis plus de 15 ans.

## 5.2.5 Étude de la réponse vaccinale selon les caractéristiques sociodémographiques

### 5.2.5.1 Âge

Tableau 17: Distribution des sujets répondeurs et non répondeurs selon l'âge

Tranche d'âge/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	N	%	N	%	n	%	
19-30 Ans	00	00	33	22	117	32.87	150
31-40 Ans	00	00	53	35.33	104	29.21	157
41-50 Ans	03	23.08	40	26.67	100	28.09	143
51-60 Ans	04	30.77	23	15.33	35	9.83	62
61-70 Ans	06	46.15	01	0.67	00	00	07
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Chez les répondeurs, on note que 157 ont un âge entre 31-40 ans. Et 150 ont un âge inférieur ou égale à 30 ans.

Parmi les 13 non répondeurs, 06 patients ont un âge de 61-70 ans (46.15), suivis par 04 patients dont l'âge est de 51-60 ans (30.77%) (P = 0.002).

### 5.2.5.2 Sexe

Tableau 18: Répartition des sujets répondeurs et Non répondeurs selon le sexe

Sexe/Titre des Ac-anti-HBs (UI/L)	Masculin		Féminin		Total
	n	%	n	%	
0-10	6	46.15	7	53.85	13
10-100	45	30	105	70	150
>100	105	29.49	251	70.51	356
<b>Total</b>	<b>156</b>		<b>363</b>		<b>519</b>

Sur 519 sujets, 13 sont non répondeurs : 7 (53.85%) sont du sexe féminin et 6 du sexe masculin (46.15%), avec un sex-ratio de 0.86.

(P = 0.437).

### 5.2.5.3 Profession

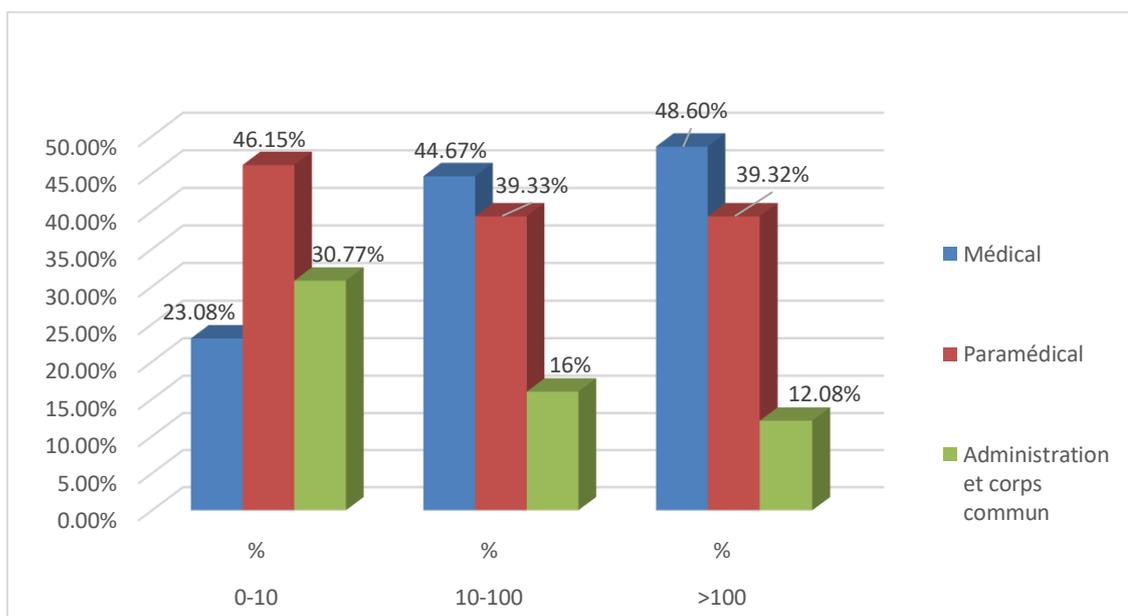


Figure 40: Répartition de la réponse vaccinale selon la profession

Parmi les 13 sujets non répondeurs, on note que 06 appartiennent au corps paramédical (46.15%), 04 appartiennent au corps administratif et corps commun (30.77%) et 03 appartiennent au corps médical (23.08%). (P=0.005).

### 5.2.5.4 IMC

IMC/Titre des Ac-HBs	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	n
IMC<18.5 (poids insuffisant)	00	00	04	2.67	12	3.37	16
18.5<IMC<24.9 (poids normal)	01	7.69	41	27.33	137	38.48	179
25<IMC<29.9 (Surpoids)	02	15.39	46	30.66	112	31.46	160
IMC >30 (Obésité)	10	76.92	59	39.37	95	26.69	164
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Tableau 19: Répartition de la réponse vaccinale selon leurs IMC

On note que 10 des 13 non répondeurs sont obèses. (76.92%). (P=0.003).

### 5.2.5.5 Notion de tabagisme

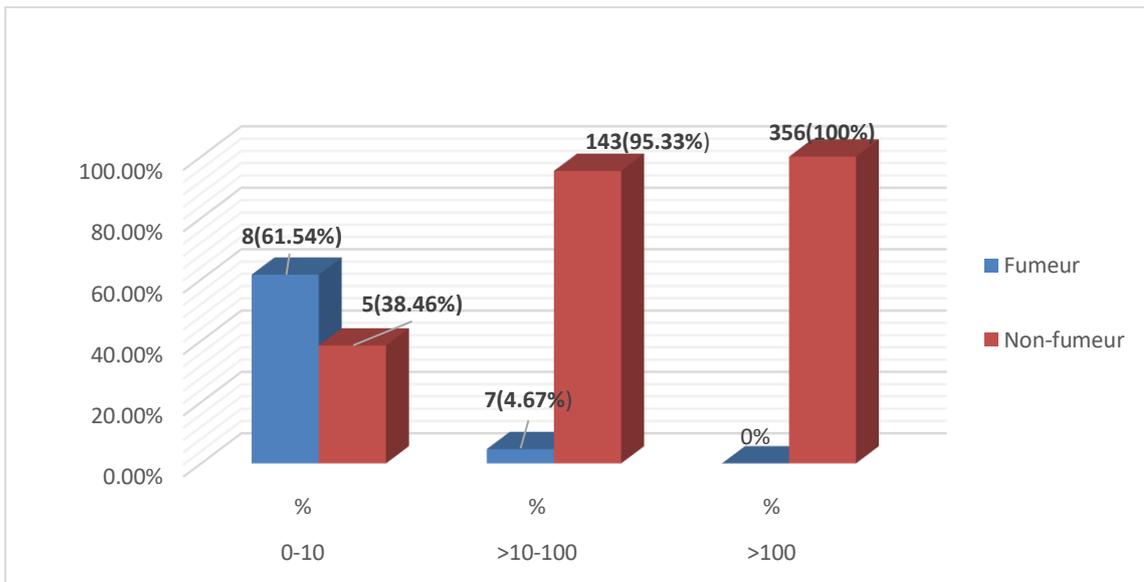


Figure 41: Répartition de de la réponse vaccinale selon la notion du tabagisme

Sur les 13 non répondeurs, 08 (61.54%) sont des fumeurs. (P=0.001).

### 5.2.5.6 Accident d'exposition au sang (AES)

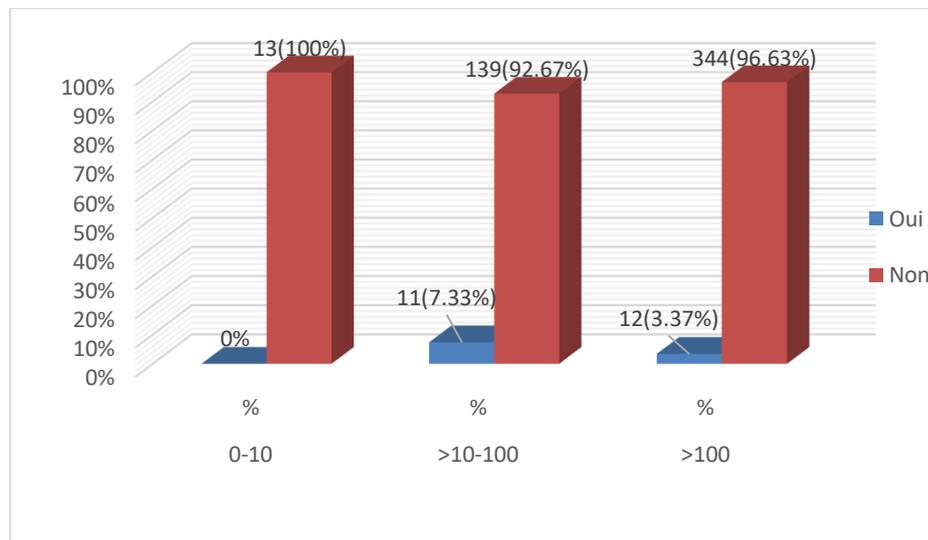


Figure 42: Répartition de de la réponse vaccinale selon l'AES

Les 13 sujets non répondeurs à la vaccination ne présentent aucune notion d'accident d'exposition au sang. Alors que 11 sujets moyennement répondeurs ont eu un AES. Et aussi 12 bon répondeurs présentent un antécédant d'AES (P=0.104).

## 5.2.6 Étude de la réponse vaccinale selon les pathologies chroniques

### 5.2.6.1 Diabète

Tableau 20: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de diabète

Diabète/Titre anti HBS UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Diabétiques	09	69.23	46	30.66	21	5.90	76
Non diabétique	04	30.77	104	69.37	335	94.10	443
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Parmi les 13 non répondeurs 9 (69.23%) sont des diabétiques.

(P=0.001).

### 5.2.6.2 HTA

Tableau 21: Répartition de la réponse vaccinale selon l'HTA

HTA/Titre Ac anti- HBS (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Hypertendu	01	7.69	12	8	24	6.74	37
Non hypertendu	12	92.31	138	92	332	93.26	482
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Un seul sujet parmi les 13 non répondeurs est hypertendu (7.69%).

(P=0.879).

### 5.2.6.3 Anémie biologique

Tableau 22: Répartition de la réponse vaccinale selon l'anémie biologique

Anémie/Titre Ac-anti HBS (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	00	00	38	25.33	25	7.02	63
Non	13	100	112	74.67	331	92.98	456
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Parmi nos sujets, 63 ont présenté une anémie biologique avec un taux d'anticorps protecteurs >10UI/L. Aucune anémie biologique n'a été détectée chez les non répondeurs.

(P=0.467).

#### 5.2.6.4 Notion de maladie auto-immune

Tableau 23: Répartition de la réponse vaccinale selon la maladie auto-immune

Maladie auto-immune/ Titre anti HBS (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	06	46.15	03	02	00	00	09
Non	07	53.85	147	98	356	100	510
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

06 sujets parmi les 13 non répondeurs ont une maladie auto-immune (46.15%). Cette affection a été retrouvée chez 3 répondeurs.

(P=0.004).

#### 5.2.6.5 Antécédent d'intervention chirurgicale

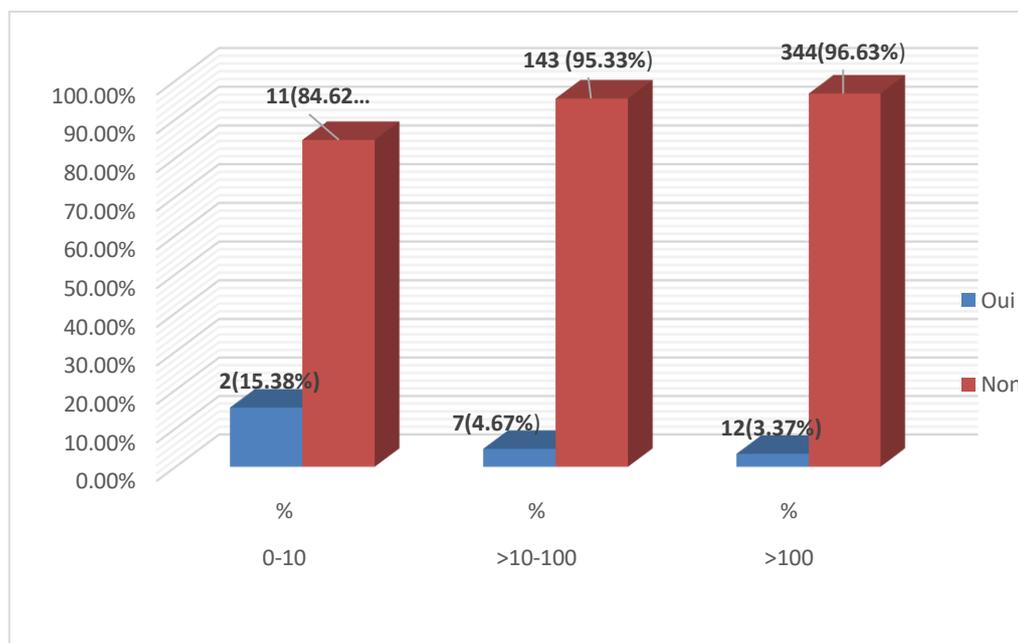


Figure 43: Répartition de la réponse vaccinale selon les antécédents chirurgicaux

Parmi les 13 sujets non répondeurs à la vaccination, deux (15.38%) ont subi une ou plusieurs interventions chirurgicales et 11(84.62%) n'ont pas subi cet acte.

(P=0.088).

## 5.2.6.6 Notion d'hémodialyse

Tableau 24: Répartition de la réponse vaccinale selon l'hémodialyse

Hémodialyse/Titre des Ac-HBs(UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	N	%	N	%	n	%	
Oui	00	00	00	00	01	0.28	01
Non	13	100	150	100	355	99.72	518
Total	13		150		356		519

Dans notre série, une seule personne a subi une hémodialyse et a un taux d'anticorps anti Hbs protecteur après vaccination supérieur à 100UI/L.

(P=0.795).

## 5.2.7 La réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques

### 5.2.7.1 AC-HCV

Tableau 25: Répartition de la réponse vaccinale selon l'infection HVC

HCV/Titre anti Hbs UI/L	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Positif	01	7.69	00	00	01	0.28	02
Négatif	12	92.13	150	100	355	99.72	517
Total	13		150		356		519

Parmi Les 13 sujets non répondeurs 1 personne présentait une sérologie HCV positive.

### 5.2.7.2 Marqueurs sériques de l'hépatite B

Les 13 sujets non répondeurs ont une sérologie Ag Hbs négative, AC-HBC négative et une sérologie VIH Négative.

## 5.2.8 Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale

### 5.2.8.1 Nombre des doses vaccinales

Tableau 26: Etude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses/ Titre anti Hbs UI/L	2		3	
	n	%	n	%
0-10	268	51.64	52	15.61
10-100	65	12.52	88	26.43
>100	186	35.84	193	57.96
<b>Total</b>	<b>519</b>		<b>333</b>	

On note que 52(15.61%) personnes ne sont pas immunisées après un schéma vaccinal de 3 doses. 88 (26.43%) sont moyennement immunisés et 193 (57.96%) sont fortement immunisés.

On note aussi que 186 personnes (35.84%) ont un taux >100UI/L après seulement 2 doses vaccinales.

Tableau 27: Etude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales renforcées

Nombre des doses/ Titre anti Hbs UI/L	4		5		6	
	n	%	n	%	n	%
0-10	26	50	16	53.33	13	81.25
10-100	04	7.69	2	6.67	3	18.75
>100	22	42.31	12	40	00	00
<b>Total</b>	<b>52</b>		<b>30</b>		<b>16</b>	

Le nombre des doses le plus élevé se trouve chez les non répondeurs, les 13 sujets non répondeurs ont reçus 6 doses. L'administration d'une à trois doses additionnelles de vaccin a permis d'obtenir une réponse dans 50 % des cas après une dose (26 cas) et dans 75 % (39 cas) des cas après 3 doses.

(P=0.001).

### 5.2.8.2 Date de vaccination

Tableau 28: Étude de la réponse vaccinale selon l'ancienneté de la vaccination contre l'hépatite B

Ancienneté du vaccin/Titre anti Hbs	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
<5 ans	01	7.69	109	72.67	283	79.49	393
5-10 ans	06	46.15	20	13.33	47	13.21	73
>10-15 ans	02	15.38	16	10.66	23	6.46	41
>15 ans	04	30.77	05	3.37	03	0.84	12
<b>Total</b>	<b>13</b>		<b>150</b>		<b>356</b>		<b>519</b>

Le nombre de non répondeurs le plus élevé est retrouvé chez les sujets dont la vaccination date de 5-10 ans avec 6 cas (46.15%), suivi par ceux dont la date dépasse 15 ans (4 cas soit 30.77%).

(P=0.001).

### 5.2.8.3 Dose de l'injection vaccinale

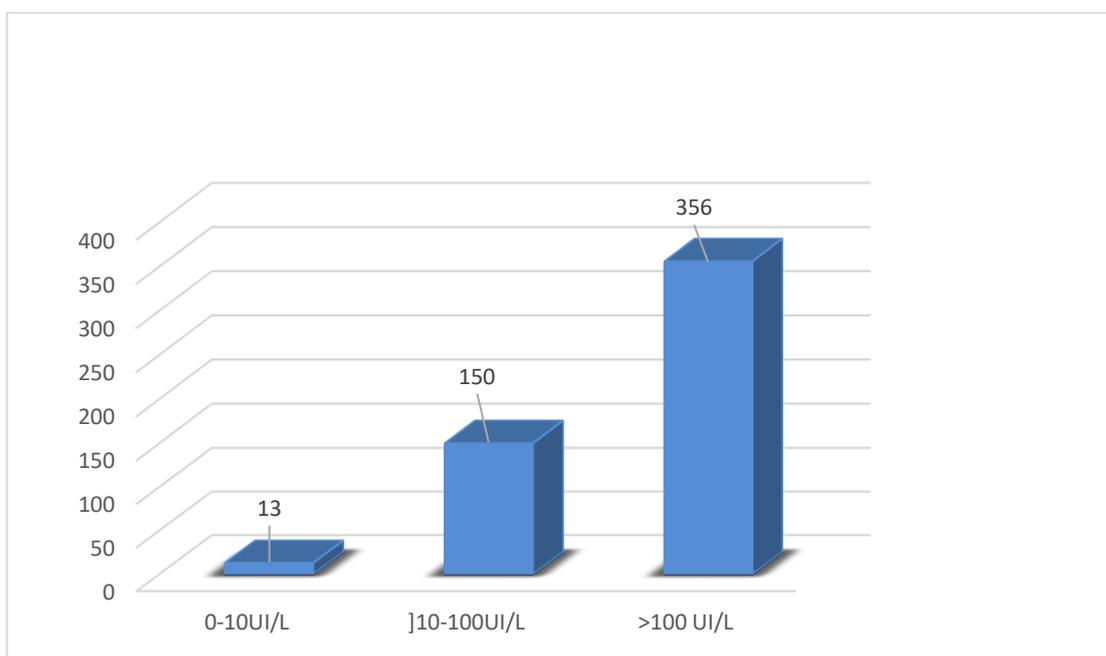


Figure 44: Dose d'injection vaccinale chez les non répondeurs

Selon le schéma vaccinal, la dose varie selon la nature du vaccin. Les 13 non répondeurs ont subi une dose similaire aux répondeurs pendant la même période, à double schéma.

## 5.3 Sous population : étudiants vaccinés (615 sujets)

### 5.3.1 Caractéristiques sociodémographiques

#### 5.3.1.1 Âge

Tableau 29: Répartition des étudiants vaccinés selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	%
20-22 ans	51	8.29
23-25 ans	479	77.89
>25 ans	85	13.82
Total	615	100.00

Nous constatons que la tranche d'âge majeure des étudiants vaccinés est comprise entre 23 et 25 ans avec 77.89% (479 cas). Suivie par la tranche d'âge >à 25 ans avec 85 sujets (13.82%).

L'âge moyen est de : 24.32 ans.

#### 5.3.1.2 Sexe

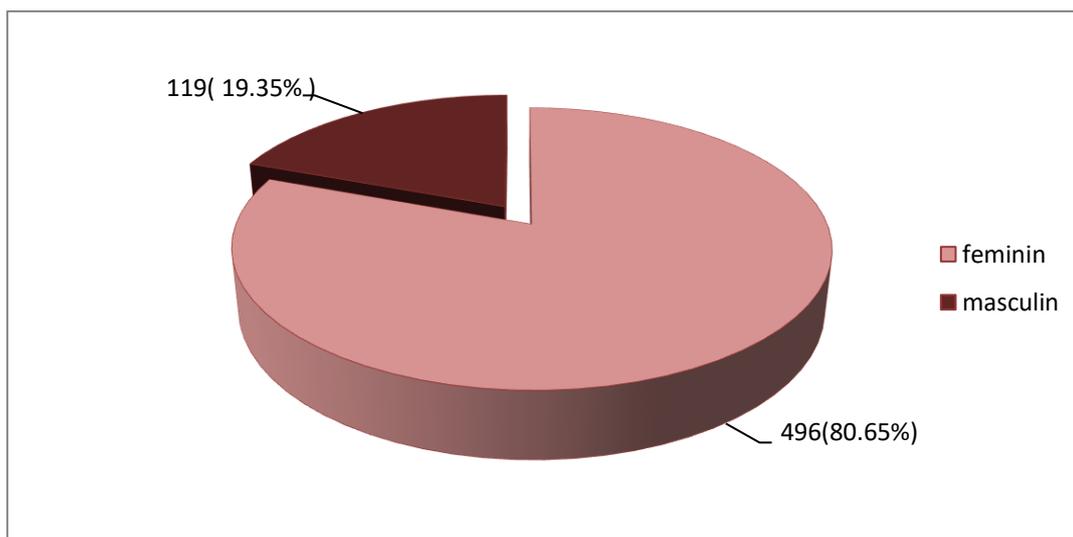


Figure 45: Répartition des étudiants vaccinés selon le sexe

Sur les 615 étudiants vaccinés :

- 496 cas sont de sexe féminin (80.65 %). Et 119 cas de sexe masculin (19.35 %).
- Sex ratio : 0.24.

### 5.3.1.3 Spécialité

Tableau 30: Répartition des étudiants vaccinés selon la spécialité

Spécialité	Effectifs	%
Médecine	262	42.60
Pharmacie	209	33.98
Chirurgie dentaire	144	23.41
Total	615	100.00

262 des étudiants sont en Médecine (42.60%), alors que les étudiants en Pharmacie et en Chirurgie Dentaire représentent près de 34 % et 23 % respectivement.

### 5.3.1.4 Contact AgHBs positif

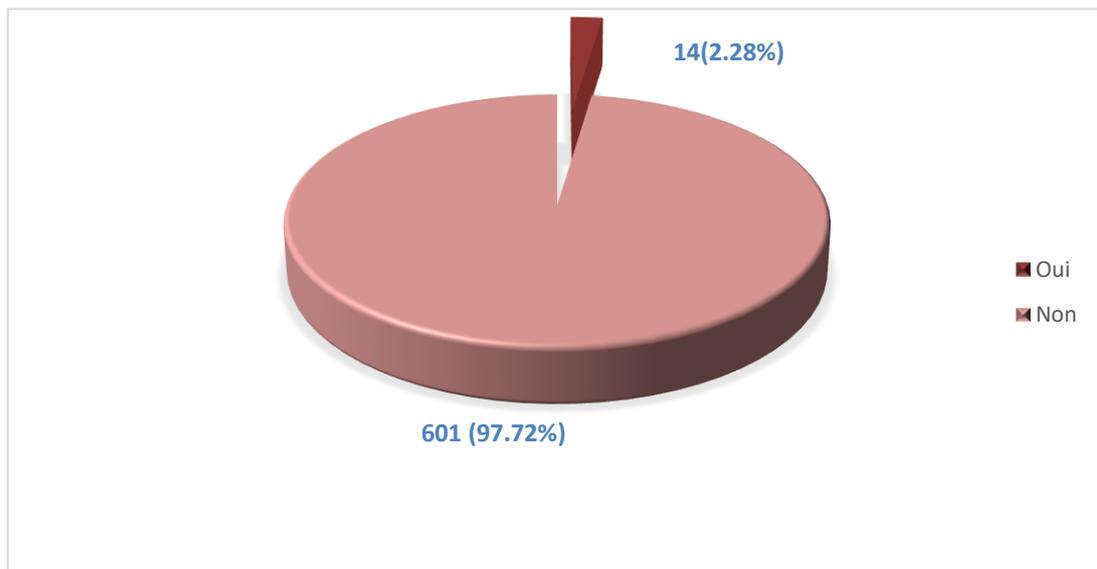


Figure 46: Répartition des étudiants vaccinés selon le contact avec un sujet AgHBs positif

14 étudiants (2.28%) ont rapporté la notion de contact familial avec un sujet AgHBs positif (Hépatite virale B positive).

### 5.3.1.5 Notion du tabagisme

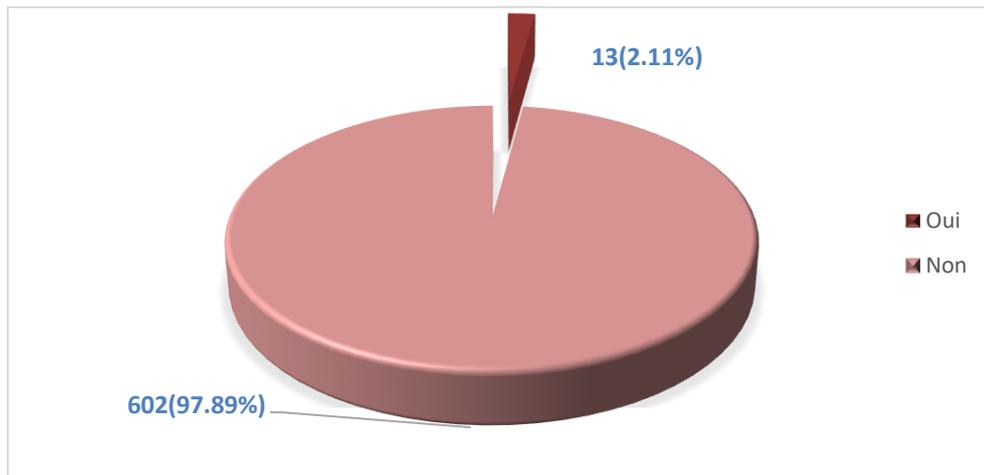


Figure 47: Répartition des étudiants vaccinés selon la notion du tabagisme

Seuls 13 étudiants (2.11%) sont des fumeurs.

### 5.3.2 Pathologies chroniques

#### 5.3.2.1 Diabète

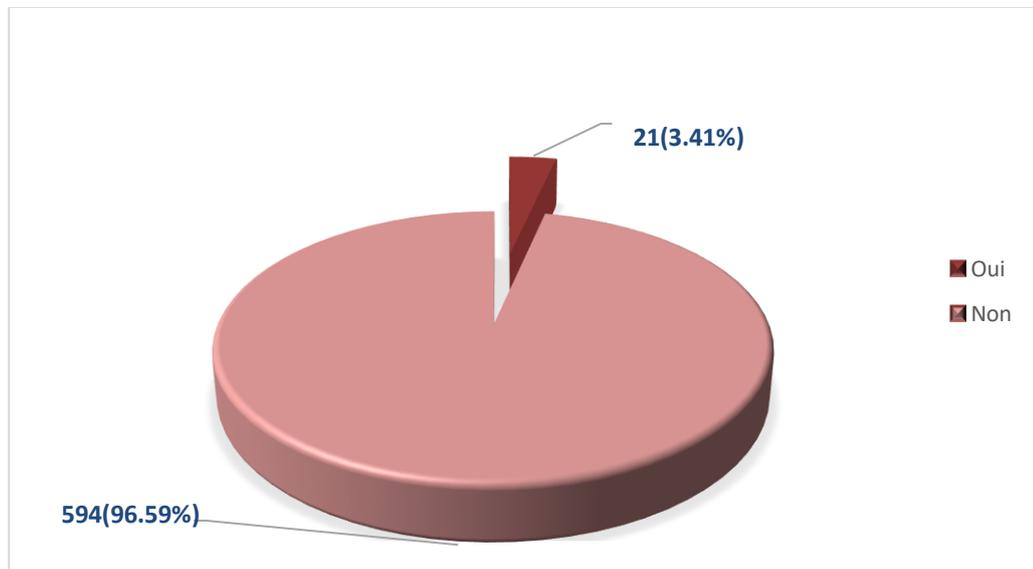


Figure 48: Répartition des étudiants vaccinés selon le diabète

Nous notons que 21 étudiants vaccinés sont diabétiques, soit 3.41%.

#### 5.3.2.2 HTA

Aucun étudiant de notre série n'est hypertendu.

### 5.3.2.3 Anémie biologique

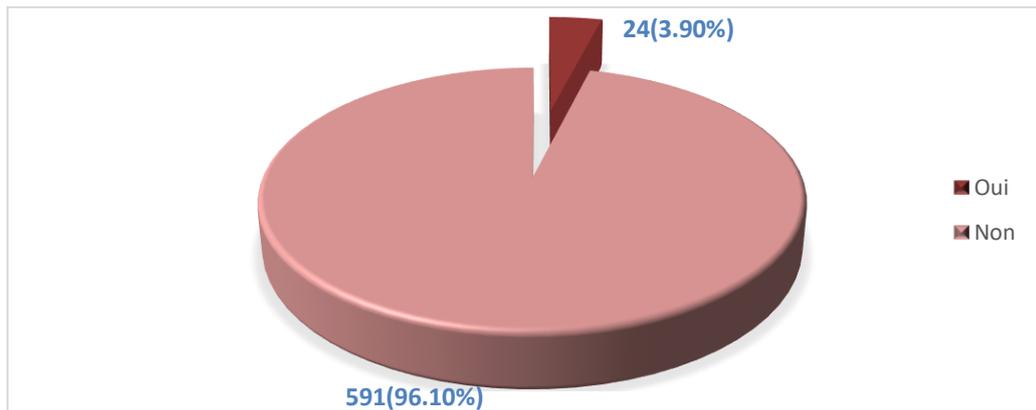


Figure 49: Répartition des étudiants vaccinés selon l'anémie biologique

Près de 4% (24 cas) des étudiants vaccinés ont une anémie.

### 5.3.2.4 Notion de traitement immunosuppresseur

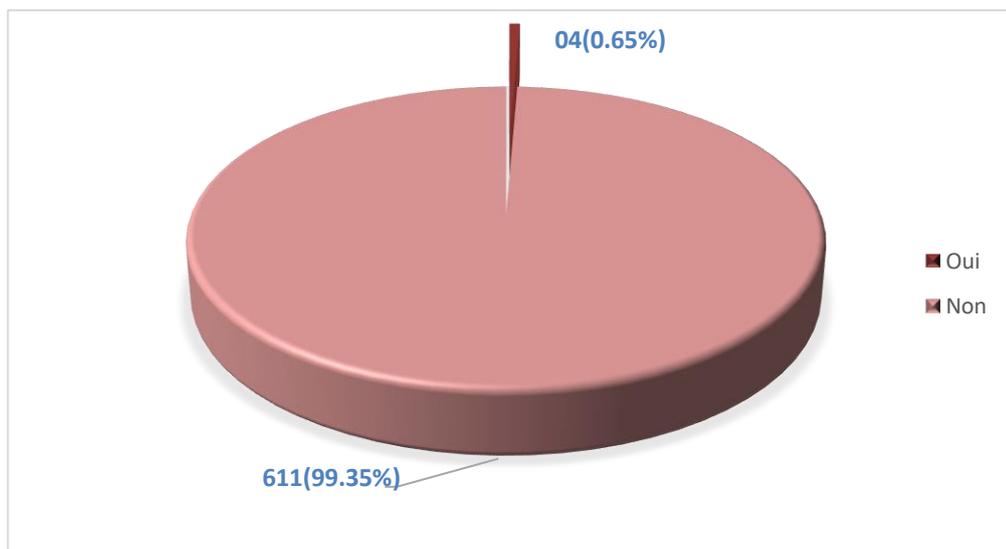


Figure 50: Répartition des étudiants vaccinés selon le traitement immunosuppresseur

Dans notre population d'étudiants, 4 sont sous traitement immunosuppresseur (0.65%).

### 5.3.3 Données virologiques

#### 5.3.3.1 Sérologie HCV

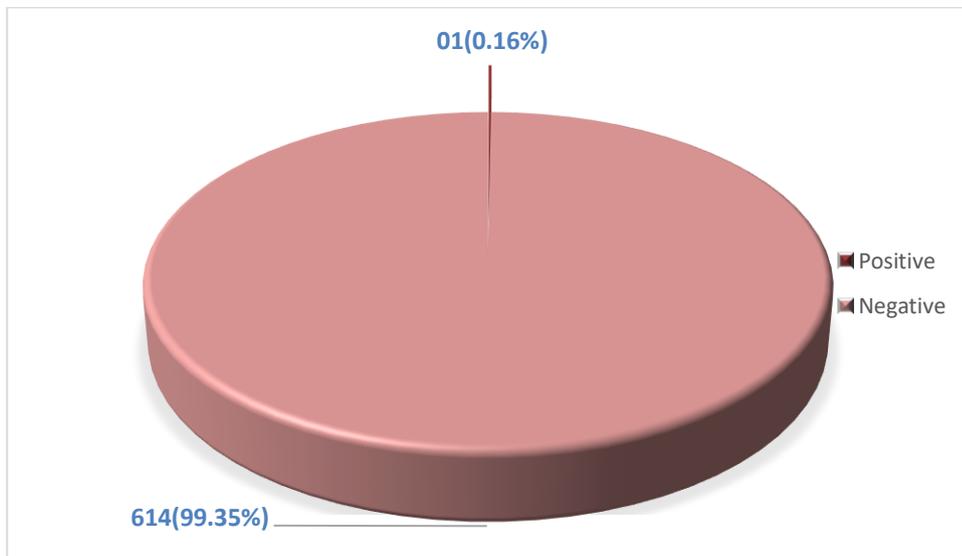


Figure 51: Répartition des étudiants vaccinés selon l'infection HCV

Un seul étudiant est positif en hépatite C (0.16%).

#### 5.3.3.2 Sérologie des marqueurs sériques de l'hépatite B

Tableau 31: Répartition des étudiants vaccinés selon les sérologies des marqueurs sériques de l'hépatite

Sérologie	Positif		Négatif		Total
	n	%	n	%	
Ag-HBs	06	0.98	609	99.19	615
Ac-anti HBc	24	3.90	591	96.10	
Ag-HBe	02	0.32	613	99.68	
Ac-anti HBe	04	0.65	611	99.35	

Nous notons que 06 (0.98) étudiants ont une sérologie AgHBs positive.

Près de 4% (24 cas) des étudiants vaccinés ont une sérologie positive en AC-Anti HBC totaux dont 18 sont AgHBs négatifs.

**NB :** Parmi les 06 étudiants positifs en AgHBs, 02 sont aussi positifs en Ag HBe et 04 ont une sérologie AC-HBe positive.

### 5.3.4 Étude de la réponse vaccinale

#### 5.3.4.1 Titre des anticorps anti-Hbs

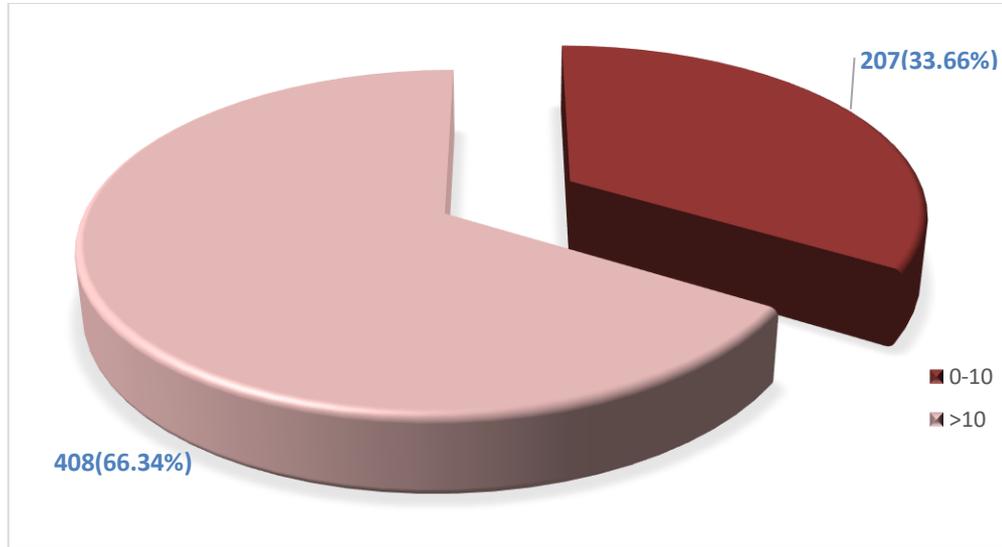


Figure 52: Répartition des réponses vaccinales chez les étudiants vaccinés

Sur 615 sujets vaccinés, on note que 408 (66.34%) sont des répondeurs avec un taux des Ac-anti HBs protecteur supérieur à 10UI/L

Alors que 207 sujets (33.66%) ont un taux non protecteur < 10UI/L.

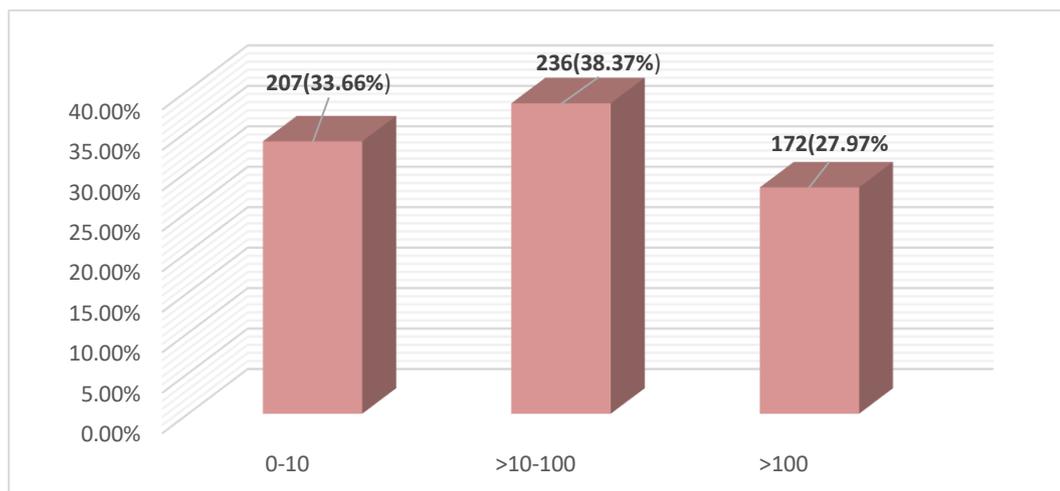


Figure 53: Répartition des titres des anticorps anti-HBs

Nous notons que parmi les 408 répondeurs, 236 (38.37 %) sont moyennement répondeurs et 172 (38.37%) sont des bons répondeurs.

### 5.3.4.2 Nombre des doses vaccinales

Tableau 32: Répartition des étudiants vaccinés selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses	Effectifs	%
1	178	28.94
2	161	26.18
3	276	44.88
Total	615	100.00

276(44.88%) sujets ont bénéficié de 03 doses vaccinales, 161 (26.18 %) ont bénéficié de 02 doses et 178 (28.94%) ont bénéficié d'une seule dose.

### 5.3.4.3 Date de vaccination

Tableau 33: Répartition des étudiants vaccinés selon l'ancienneté de vaccin

Année de vaccination	Effectifs	Pourcentage %
2014	230	37.40
2015	38	6.18
2016	39	6.34
2017	59	9.59
2018	68	11.06
2019	170	27.64
2020	11	1.79
Total	615	100

La majorité des étudiants se sont vaccinés en 2014 (230 cas). Suivi par l'année 2019 (170 cas).

### 5.3.5 Étude de taux des anticorps anti-HBs selon les caractéristiques sociodémographiques

#### 5.3.5.1 Âge

Tableau 34: Répartition de taux des anticorps antiHBs selon l'âge

Tranche d'âge/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
20-22 Ans	11	5.31	28	11.86	12	6.98	51
23-25 Ans	164	79.23	182	77.12	133	77.32	479
>25 ans	32	15.46	26	11.02	27	15.70	85
<b>Total</b>	<b>207</b>		<b>236</b>		<b>172</b>		<b>615</b>

Parmi les 207 non immunisés, 164 sujets ont un âge de 23-25ans (79.23%).

Alors que 32 patients ont un âge supérieur à 25 ans (15.46%).

(P=0.076).

#### 5.3.5.2 Sexe

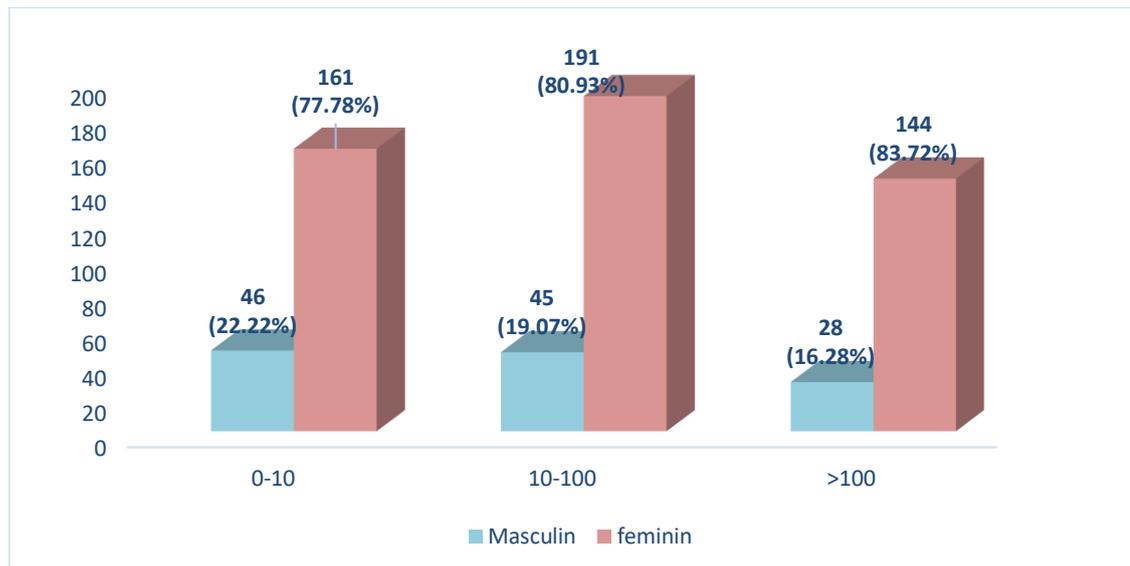


Figure 54: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon le sexe

Sur les 207 étudiants non- répondants :

- 77.78 % des étudiants sont de sexe féminin (161 cas)
- 22.22 % sont de sexe masculin (46 cas).

– Sex-ratio = 0.28.

(P=0.342).

### 5.3.5.3 Spécialité

Tableau 35: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon la spécialité

Spécialité/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Médecine	109	52.66	89	37.71	64	37.21	262
Pharmacie	62	29.95	87	36.87	60	34.88	209
Chirurgie Dentaire	36	17.39	60	25.42	48	27.91	144
Total	207		236		172		615

La majorité des étudiants immunisés et non immunisés sont en médecine (262 cas).

(P= 0.007).

### 5.3.5.4 Notion du contact positif d'hépatite B

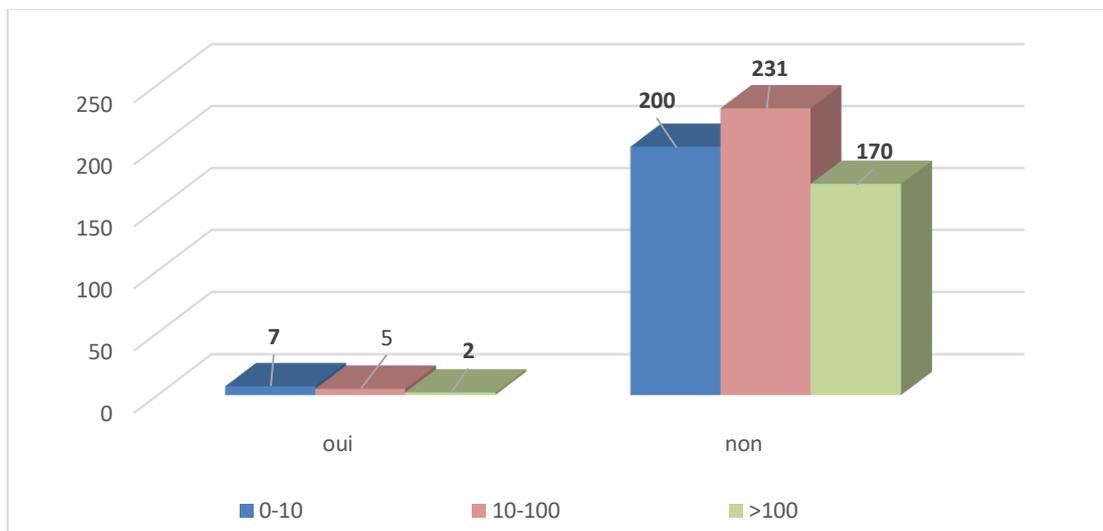


Figure 55: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon le contact avec un sujet Ag HBs positif

Nous constatons que parmi les 207 étudiants non immunisés : 07 (8.21%) ont une notion de contact positif.

(P=0.346).

### 5.3.5.5 Notion de tabagisme

Tableau 36: Répartition des étudiants immunisés et non immunisés selon la notion du tabagisme

Notion de tabagisme/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Fumeur	08	3.86	02	0.85	03	1.74	13
Non-fumeur	199	96.14	234	99.15	169	98.26	504
<b>Total</b>	<b>207</b>		<b>236</b>		<b>172</b>		<b>615</b>

Sur 207 non immunisés, 08 sont des fumeurs (3.86 %) (P=0.082).

### 5.3.6 Étude de taux des anticorps anti-HBs selon les pathologies chroniques

#### 5.3.6.1 Diabète

Tableau 37: Taux des anticorps anti HBs en fonction du diabète

Diabète/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Diabétique	17	8.21	03	1.27	01	0.58	21
Non diabétique	190	91.79	233	98.73	171	99.42	594
<b>Total</b>	<b>207</b>		<b>236</b>		<b>172</b>		<b>615</b>

Parmi les 21 étudiants diabétiques : 17 sont non immunisés.

(P=0.001).

#### 5.3.6.2 Anémie biologique

Tableau 38: Taux des anticorps anti HBs en fonction de l'anémie biologique

Anémie/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	12	5.80	09	3.81	03	1.74	24
Non	195	94.20	227	96.19	169	98.26	591
<b>Total</b>	<b>207</b>		<b>236</b>		<b>172</b>		<b>615</b>

Sur les 207 étudiants non immunisé, 12 ont une anémie biologique (5.80%).

(P=0.127)

### 5.3.6.3 Notion de de traitement immunosuppresseur

Tableau 39: Répartition des taux des anticorps anti HBs en fonction des maladies auto-immune (MAI)

MAI/Titre des Ac-anti HBs (UI/L)	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	03	1.45	01	0.42	00	00	04
Non	204	98.55	235	99.58	172	100	611
Total	207		236		172		615

03 étudiants des 207 non immunisés ont une maladie auto-immune (1.45%).

(P=0.187).

### 5.3.7 Données virologiques

#### 5.3.7.1 Sérologie HCV

Tableau 40 : Répartition des taux des anticorps anti-HBs en fonction de l'infection Hépatite C

HCV/Titre anti Hbs UI/L	0-10		10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Positif	00	00	01	0.42	00	00	01
Négatif	207	100	235	99.58	172	100	614
Total	207		236		172		615

Le sujet VHC positive est répondeurs avec un taux situé entre 10 et 100 UI/L.

(P=0.447).

#### 5.3.7.2 Sérologie Ag HBs

Tableau 41: Répartition des patient AgHBs(+) selon leur taux des anticorps anti-HBs

Sérologie AgHBs/Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Positive	06	2.90	00	00	00	00	06
Negative	201	97.10	236	100	172	100	609
Total	207		236		172		615

Les 06 étudiants Ag HBs positif, ont un taux d'AC-antiHBs non protecteur.

(P=0.001).

### 5.3.7.3 Sérologie Ac- anti HBe

Tableau 42: Répartition des patient Ac-antiHBe (+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie Ac-antiHBe/Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	04	1.93	00	00	00	00	04
Non	203	98.07	236	100	172	100	613
Total	207		236		172		615

Parmi les 06 étudiants dépistés positifs pour l'AgHBs, 04 ont une sérologie AC-HBe

Positive, avec un taux d'anticorps anti HBs < à 10 UI/L.

### 5.3.7.4 Sérologie Ac-anti HBC totaux

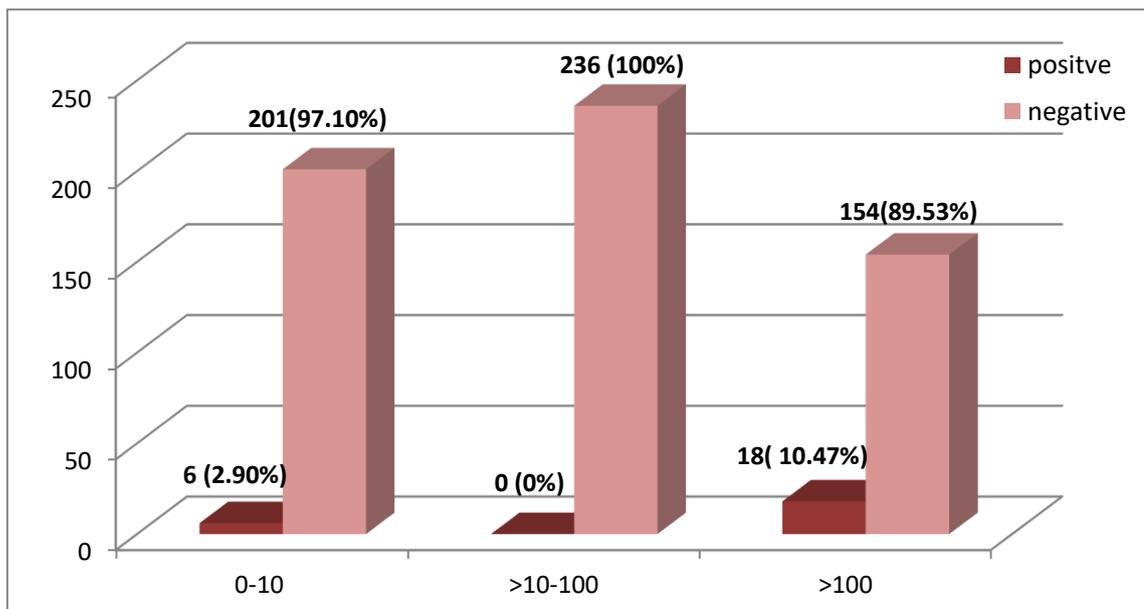


Figure 56: Répartition des patient Ac-antiHBC(+) selon leur réponse vaccinale

Les 18 étudiants positifs en AC anti HBC totaux, sont de très bons répondeurs, avec des taux supérieurs à 100UI/L. (P=0.811).

### 5.3.7.5 Sérologie AgHBe

Tableau 43: Répartition des étudiants AgHBe(+) selon leur réponse vaccinale

Ag HBe/Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Positive	02	0.97	00	00	00	00	02
Négative	205	99.03	236	100	172	100	613
Total	207		172		316		615

Parmi les 06 étudiants positifs pour l'AgHBs, les 02 qui ont une sérologie Ag HBe ne sont pas des répondeurs.

### 5.3.8 Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale

#### 5.3.8.1 Nombre des doses vaccinales

Tableau 44: Étude de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses/AC-anti HBs(UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
01 dose	175	84.54	03	1.27	00	00	178
02 doses	22	10.63	125	52.97	14	8.14	161
03 doses	10	4.83	108	62.79	158	91.86	276
Total	207		236		172		615

Le taux des anticorps non protecteur <10UI/L le plus élevé se retrouve chez les étudiants qui ont subi une seule dose de vaccin : 175 cas soit 84.54 %.

(P=0.001).

### 5.3.8.2 Ancienneté de vaccination

Tableau 45: Étude de la réponse vaccinale selon la date de la vaccination contre l'hépatite B

Ancienneté de vaccination/AC-anti HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	T
2014	141	68.12	51	21.61	38	22.09	230
2015	04	1.93	23	9.75	11	6.40	38
2016	07	3.38	18	7.63	14	8.14	39
2017	10	4.83	25	10.60	24	13.95	59
2018	13	6.28	36	15.25	19	11.05	68
2019	30	14.49	75	31.78	65	37.79	170
2020	02	0.97	08	3.39	01	0.58	11
Total	207		236		172		615

Les étudiants vaccinés en 2014 présentent la tranche la plus élevée des étudiants vaccinés avec un titre < 10 UI/L. Chez les 408 sujets répondeurs (172 très bons et 236 moyennement), c'est l'année 2019 qui est en première position (avec 65 et 75 cas respectivement).

(P=0.001).

### 5.3.9 Connaissance sur le virus de l'hépatite B

#### 5.3.9.1 Connaissance de la maladie

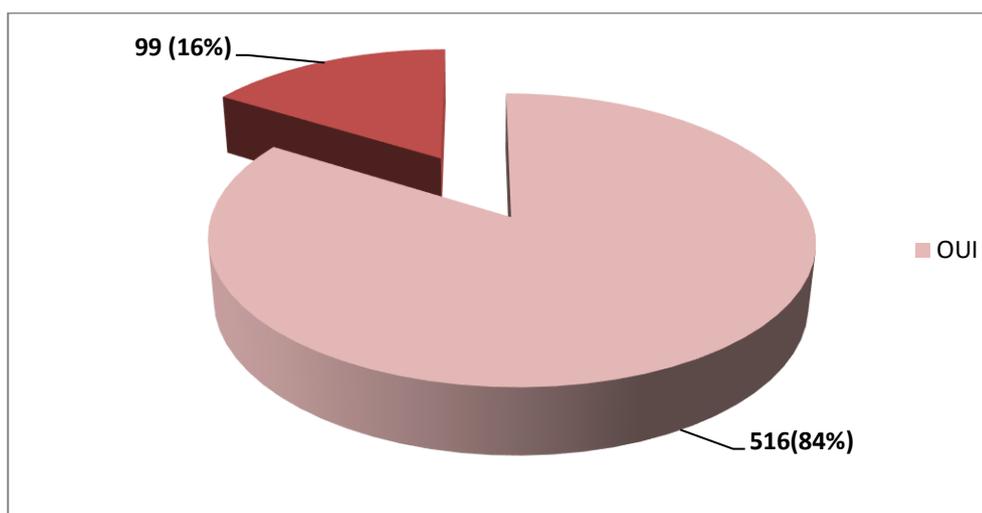


Figure 57: Répartition des étudiants selon leur connaissance de la maladie

La majorité des étudiants ont des connaissances sur l'hépatite B avec 516 étudiants (soit 84%) contre 99 étudiants (soit 16%) déclarent des méconnaissances concernant l'hépatite B.

### 5.3.9.2 Risque d'infection chez les étudiants

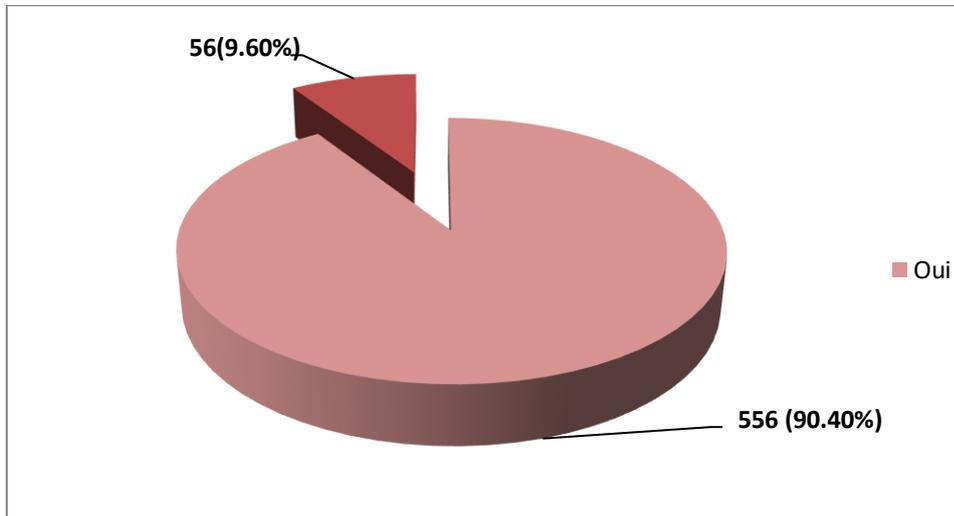


Figure 58: Répartition des étudiants selon leur connaissance du risque de l'infection hépatite B en milieu médical

La majorité des étudiants avec un nombre de 556 (90.40%) estiment bien le risque de contamination dans le milieu médical.

59 étudiants (9,60%), déclarent ne pas connaître le risque de contamination dans le milieu médical.

### 5.3.9.3 Modes de transmission

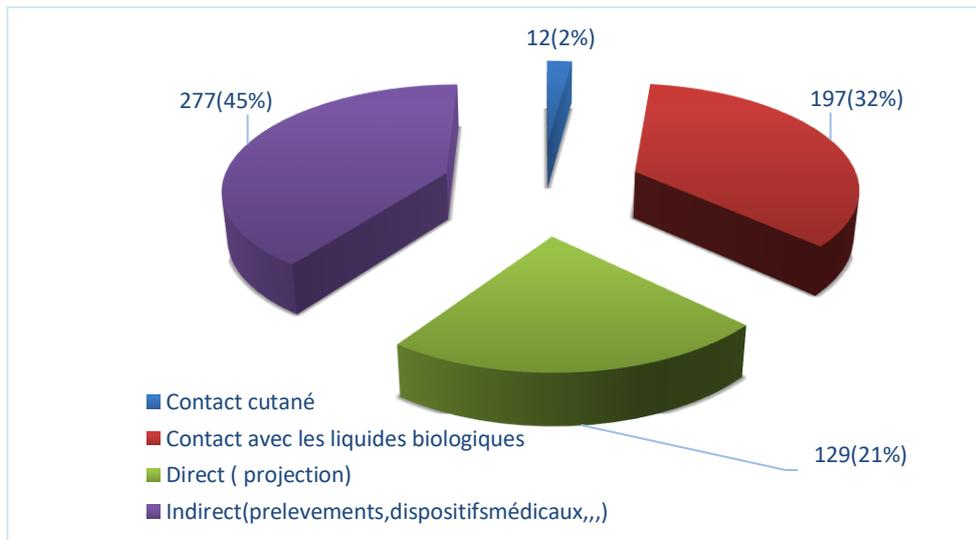


Figure 59: Répartition des étudiants selon leur connaissance des modes de transmission professionnelle

Les réponses sont diversifiées. Ainsi, 277 étudiants 45 % pensent que la transmission est indirecte, 197 (32%) déclarent que c'est par l'intermédiaire des liquides biologiques et 129 (21%) d'une manière indirecte (manipulation et transport des prélèvements et dispositifs médicaux...)

Il faut noter que 12 croient que la maladie se transmet par l'eau ou même par un contact tactile.

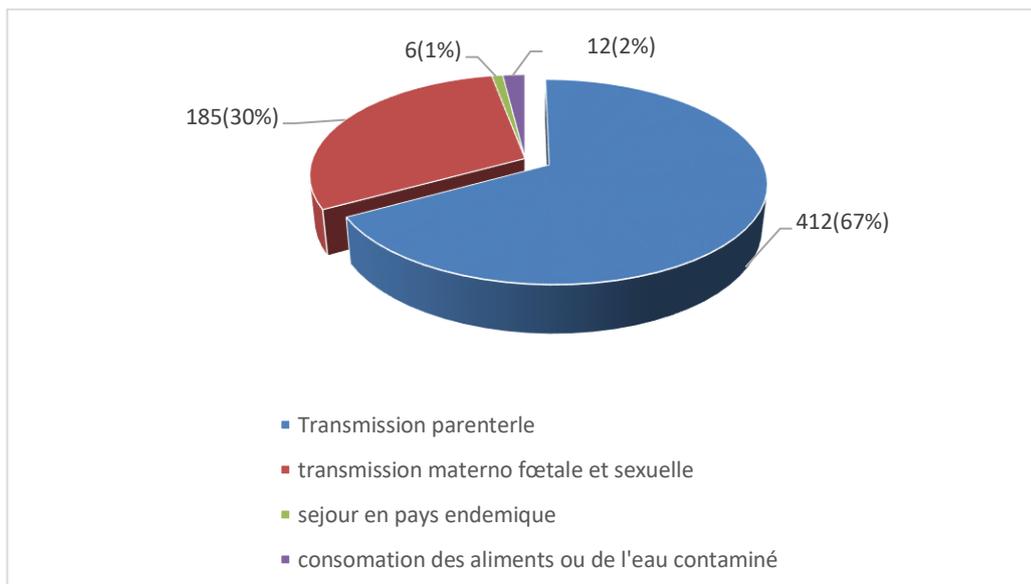


Figure 60: Répartition des étudiants selon leur connaissance des modes de transmission

Extraprofessionnelle : parentérale (67%), transmission sexuelle et materno-foetale (30%), transmission alimentaire (2%) et séjour en région endémique (1%).

#### 5.3.9.4 Complications de l'hépatite B

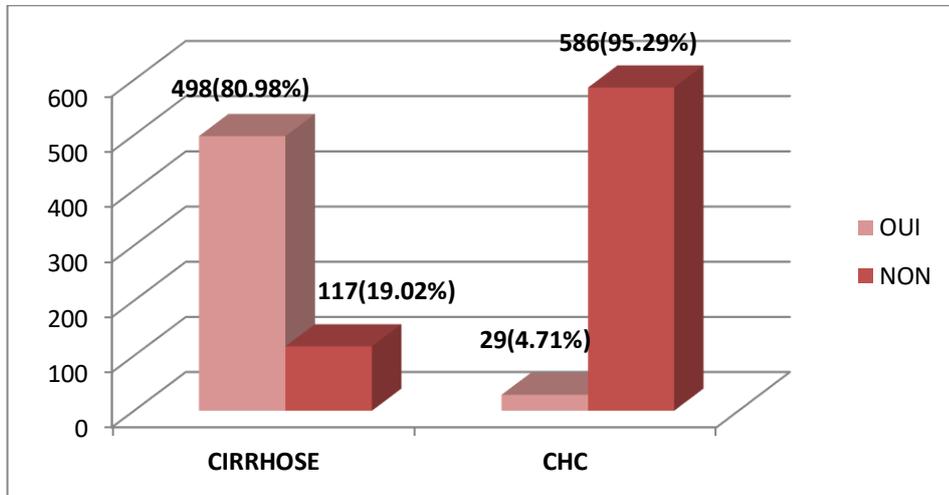


Figure 61: Répartition des étudiants selon leur connaissance des complications

Parmi les 615 étudiants, 498 (80.98%) savent que la cirrhose hépatique est une complication majeure de l'hépatite B.

Par contre, le carcinome hépatocellulaire (CHC) n'est pas connu comme complication de la maladie. Seuls 29 étudiants (4.71%) déclarent le savoir.

#### 5.3.9.5 Vaccination contre l'hépatite B

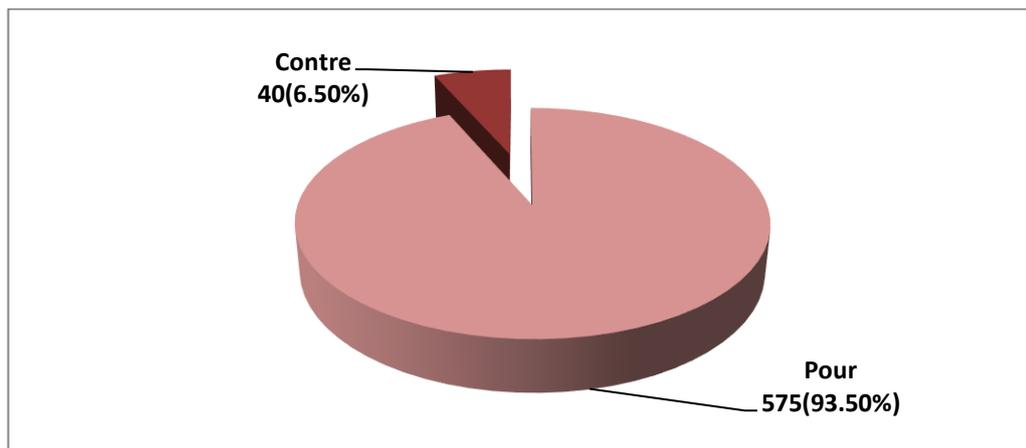


Figure 62: Résultats selon l'avis concernant l'obligation de la vaccination chez les étudiants

575 étudiants (93.50%) sont pour l'obligation de la vaccination contre l'hépatite B.

### 5.3.9.6 Intérêt de la vaccination

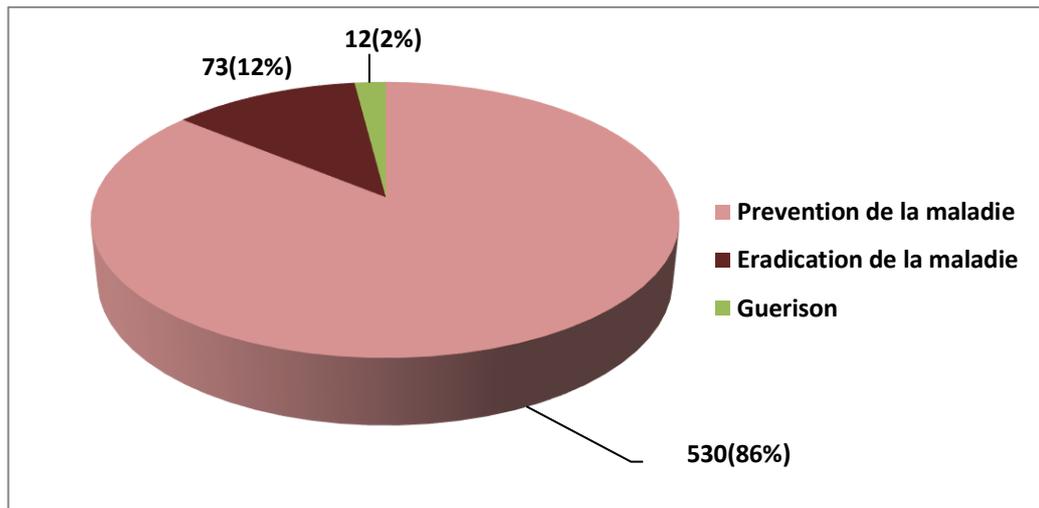


Figure 63: Répartition des étudiants selon leur connaissance de l'intérêt de la vaccination

Nous constatons que la majorité des étudiants (530, soit 86%) affirment que la vaccination est le seul moyen pour prévenir l'infection, 73 (12%) pensent qu'elle peut éradiquer la maladie alors que 12 (2%) croient qu'elle est la guérir.

### 5.3.9.7 Raison du non vaccination

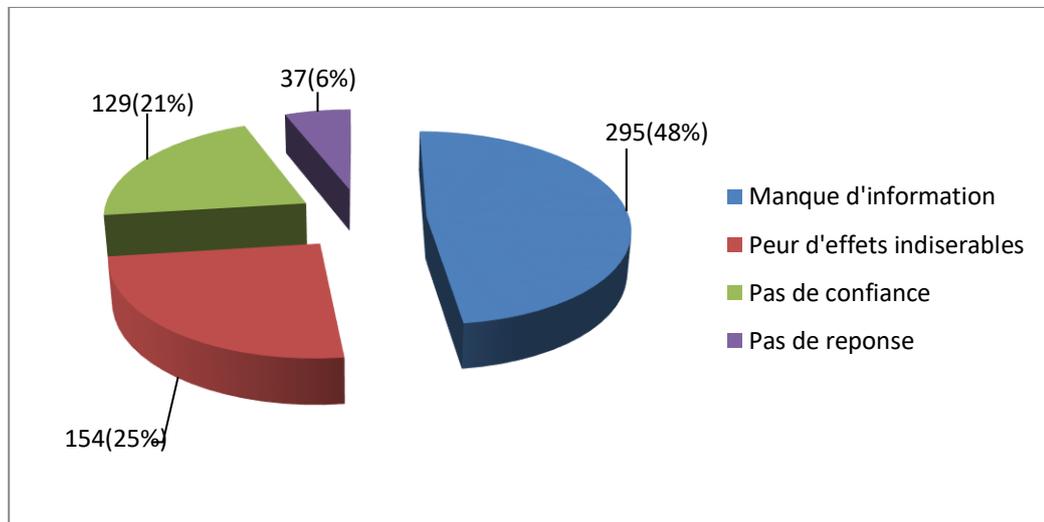


Figure 64: Répartition des étudiants selon l'avis concernant la raison du non vaccination

Les raisons les plus rapportées sont :

- 295 étudiants ont répondu que c'est le manque d'informations (48%).
- 154 ont répondu avoir peur des effets indésirables des vaccins (25%).

- 129 ont répondu que c'est le manque de confiance dans le vaccin (21%).
- 37 étudiants n'ont pas répondu (6 %).

## 5.4 Sous population enfants vaccinés (551 Enfants)

### 5.4.1 Caractéristiques sociodémographiques

#### 5.4.1.1 Âge

Tableau 46: Répartition des enfants vaccinés selon l'âge

Age	Effectifs	%
14 mois-3 ans	93	16.88
4-7 ans	142	25.77
8-10 ans	165	29.95
11-15 ans	151	27.40
<b>TOTAL</b>	<b>551</b>	<b>100</b>

Nous ne notons pas de grands écarts entre les tranches d'âges, mais la classe modale des enfants vaccinés est celle entre 8 et 10 ans avec 165 cas (29.95%).

Les enfants plus jeunes, dont l'âge est moins de 3 ans, représentent 93 cas de la population d'enfants étudiée (16.88%).

L'âge moyen est de : 7.2 ans  $\pm$  3.9.

#### 5.4.1.2 Sexe

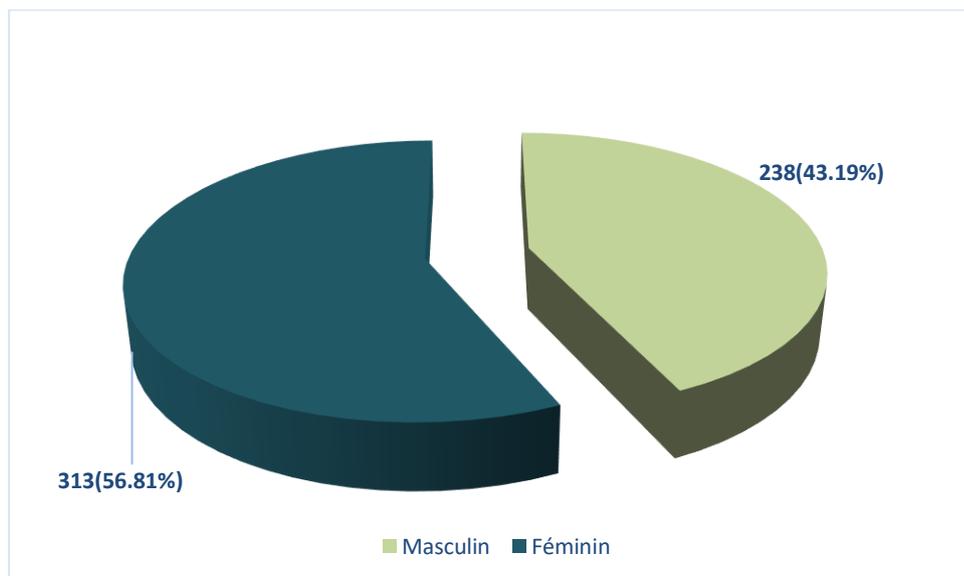


Figure 65: Répartition des enfants vaccinés selon le sexe

Sur les 551 enfants vaccinés, nous avons noté 238 cas de sexe masculin (43.19 %), 313 cas de sexe féminin (56.81 %), avec un Sex - ratio : = 0.76.

#### 5.4.1.3 Origine géographique

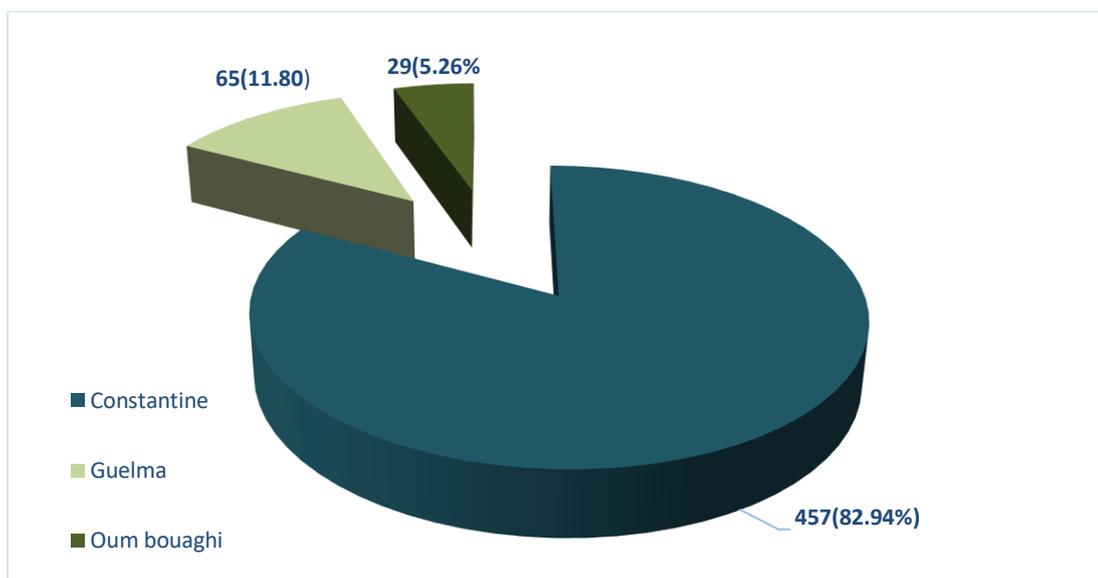


Figure 66: Répartition des enfants vaccinés selon l'origine géographique

Les 551 enfants vaccinés sont originaires de 3 wilayas différentes, 82.94% (457 cas) de Constantine, 11.80 % sont de Guelma (65 cas) et 5.26% sont d'oum el bouaghi (29 cas).

#### 5.4.1.4 Poids à la naissance

Tableau 47: Répartition des enfants vaccinés selon le poids à la naissance

Poids à la naissance	Effectifs	%
Prématuré < de 2500g	17	3.09
poids normale (2500-4000g)	526	95.46
Macrosomie > de 4000g	08	1.45
<b>Total</b>	<b>551</b>	<b>100.00</b>

Parmi notre population d'étude, 526 des enfants vaccinés ont un poids normal à la naissance (95.46%).

Et 17(3.09%) ont un poids inférieur à 2500 g. Alors que 8 cas ont un poids supérieur à 4000 g (1.45%).

#### 5.4.1.5 Mère antigène HBs positif

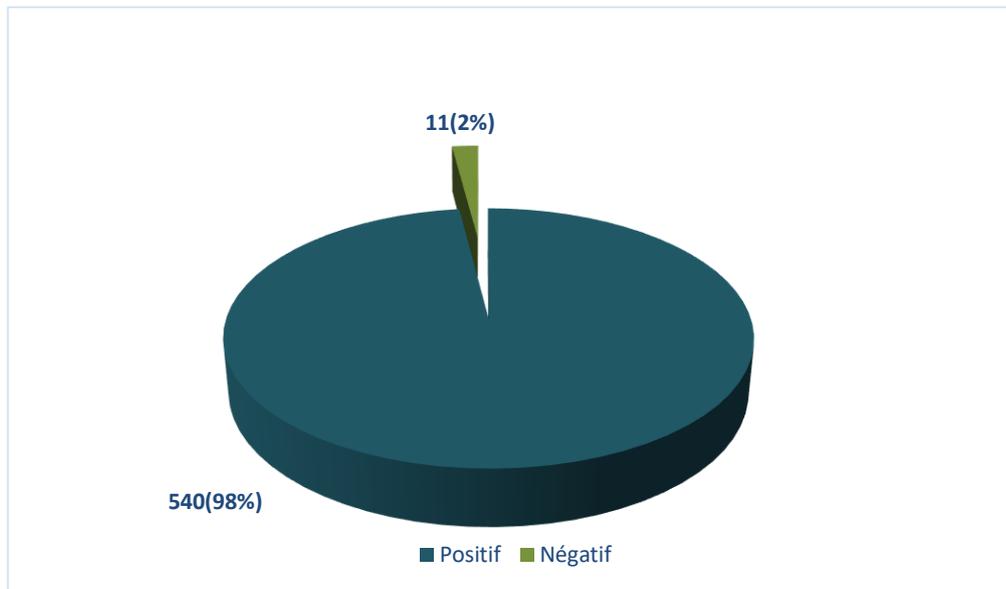


Figure 67: Répartition des enfants vaccinés selon le statut Ag HBs de leurs mères

11 Enfants (2%) parmi la population étudiée sont nés d'une mère qui présente une hépatite B chronique.

#### 5.4.1.6 Type d'allaitement

Tableau 48: Répartition des enfants vaccinés selon le type d'allaitement

Type d'allaitement	Effectifs	%
Allaitement maternel	155	28.13
Allaitement artificiel	191	34.66
Allaitement mixte	205	37.21
Total	551	100.00

Parmi les 551 enfants vaccinés, 155(28.13%) ont bénéficié d'un allaitement maternel exclusif, 205 (37.21%) ont bénéficié d'un allaitement mixte et 191(34.66%) ont bénéficié d'un allaitement artificiel.

## 5.4.2 Pathologies chroniques

### 5.4.2.1 Diabète

Tableau 49: Répartition des enfants vaccinés selon le diabète

Diabète	Effectifs	%
Oui	17	3.09
Non	534	96.91
Total	551	100.00

Sur 551 enfants vaccinés de notre série, nous observons que 17 sont diabétiques (3.09%).

### 5.4.2.2 Anémie biologique

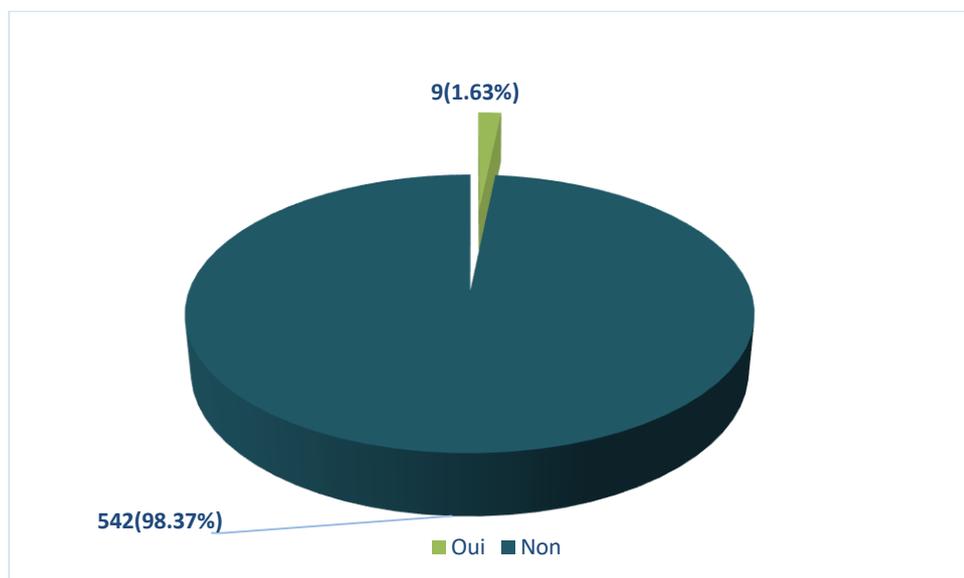


Figure 68: Répartition des enfants vaccinés selon l'anémie

Nous notons que 9 (1.63%) enfants présentent un tableau d'anémie biologique.

### 5.4.3 Données virologiques

#### 5.4.3.1 Sérologie VHC

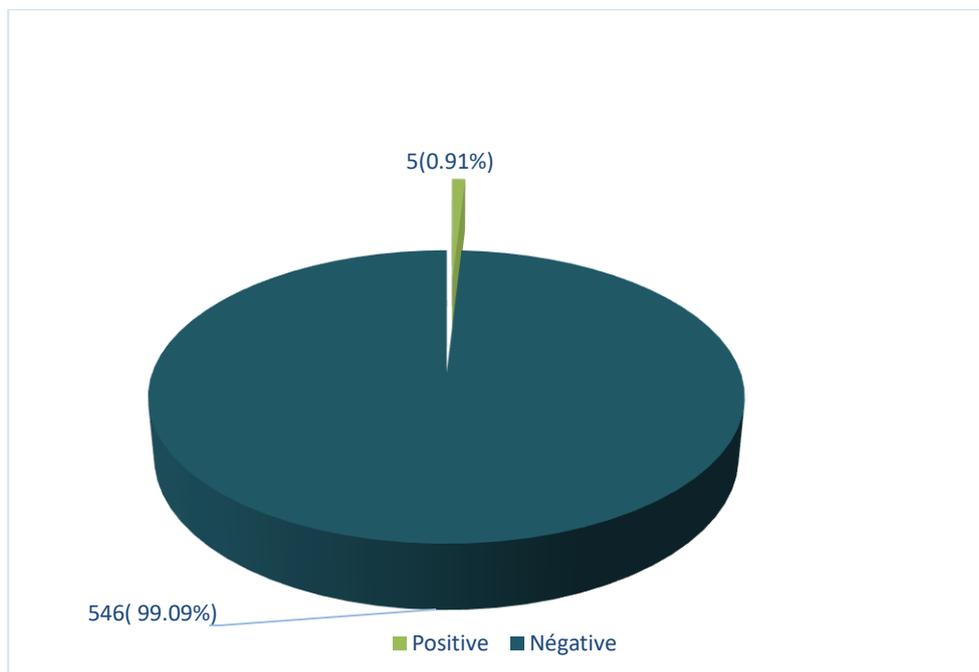


Figure 69: Répartition des enfants vaccinés selon l'infection par le VHC

Sur les 551 enfants vaccinés, nous observons que 5 ont une sérologie VHC positive (0.91 %).

#### 5.4.3.2 Marqueurs sériques de l'hépatite B

Tableau 50: Répartition des enfants vaccinés selon les marqueurs sériques de l'hépatite B

Sérologie	Positif		Négatif	
	n	%	n	%
Ag-HBs	07	1.27	544	98.73
Ac-anti HBc	12	2.18	539	97.82
Ag-HBe	05	0.91	546	99.64
Ac-anti HBe	02	0.36	549	99.09

Sur les 551 enfants vaccinés, 7 ont une sérologie positive pour l'antigène HBs (1.27%)

Nous notons que 12 enfants ont une sérologie Ac-HBc positive (2.18%).

Cinq (05) enfants ont une sérologie Ag HBe positive (0.91%) et 02 enfants (0.36%) ont une sérologie Ac-antiHBe positive.

### 5.4.3.3 Dosage de l'alanine Amino transférase ALAT

Tableau 51: Répartition des enfants vaccinés selon les ALAT

ALAT	Elevées	Normales	Total
Effectif	05	546	551
Moyenne	54.4 UI/L	10-35UI/L	

Sur les 551 enfants vaccinés, 05 ont des taux des transaminases (ALAT) élevées.

### 5.4.3.4 Étude de la réponse vaccinale

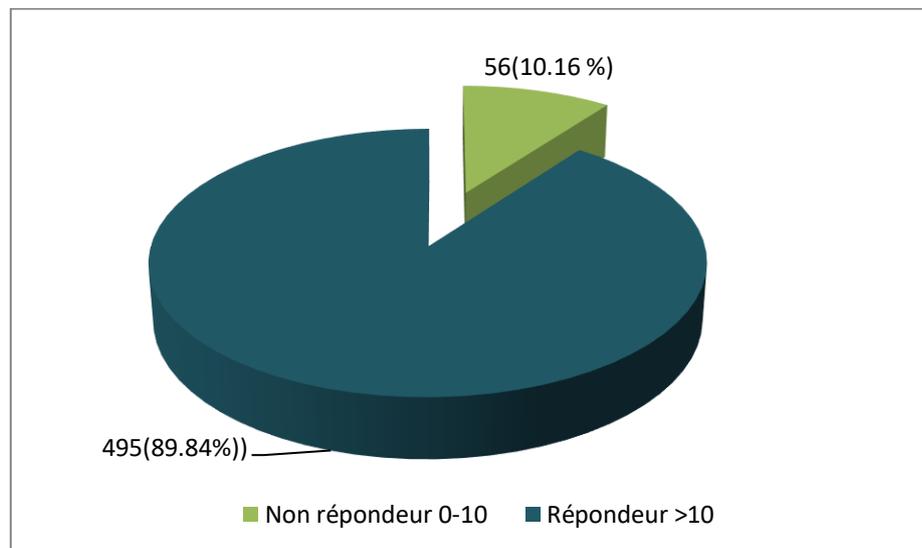


Figure 70: Répartition des réponses vaccinales chez les enfants vaccinés

Dans cette série, 56 enfants (10.16%) sont considérés comme non ou insuffisamment répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B.

#### 5.4.3.5 Répartition des titres des Ac-HBs

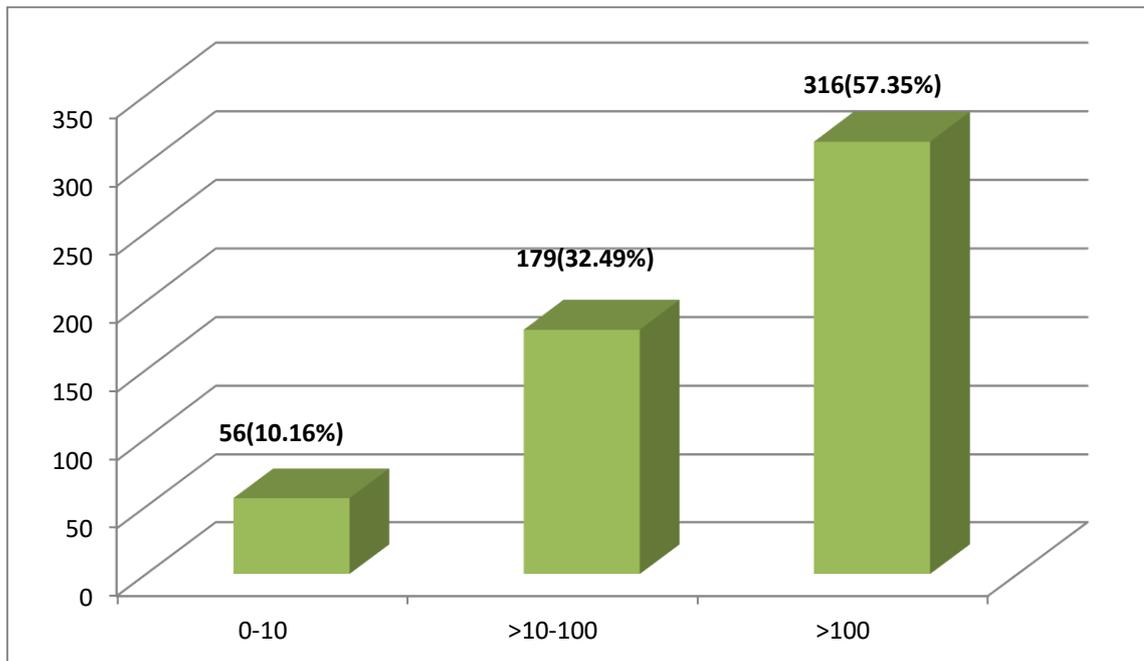


Figure 71: Répartition des titres des Ac-HBs chez les enfants vaccinés

Sur 495 enfants répondeurs, 316 (57.35%) ont un taux protecteur supérieur à 100 UI/l, et 179 (32.49%) ont un taux situé entre 10 et 100 UI/L.

#### 5.4.3.6 Nombre de dose

La totalité de la population recrutée des enfants vaccinés ont bénéficiés d'un schéma vaccinal de 03 injections. Selon le calendrier vaccinal suivi par un rappel.

**N.B :** La dose vaccinale utilisée chez tous les enfants de l'étude est de 5 microgrammes (0.5 ml).

**N.B :** Dans notre série, tous les enfants sont vaccinés au niveau de la face antérolatérale de la cuisse.

#### 5.4.3.7 Respect du calendrier vaccinal

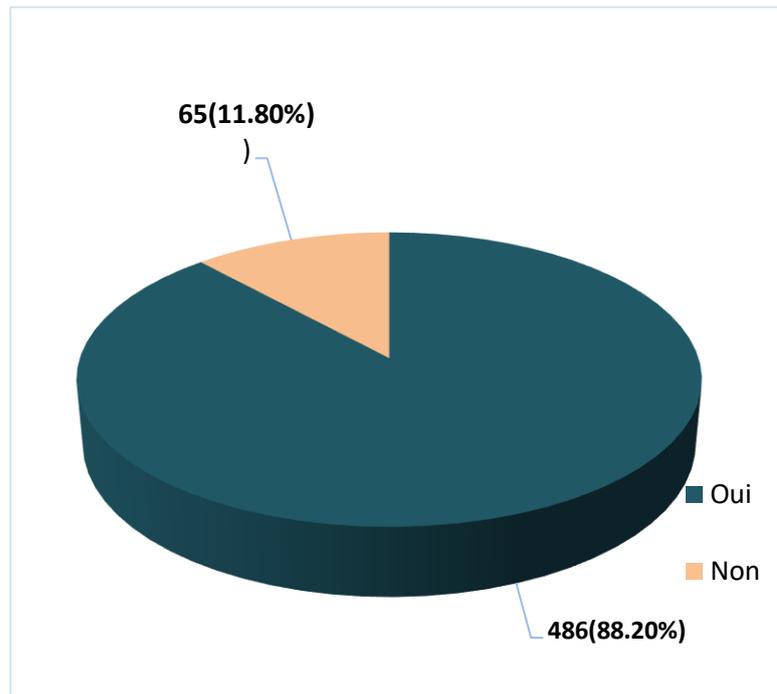


Figure 72: Répartition des enfants vaccinés selon le respect du calendrier vaccinal

Parmi la population d'étude, le schéma vaccinal n'a pas été respecté chez 65 enfants (11.80%). Ce manque de respect se traduit par retard de la prise du vaccin soit par négligence soit à cause des ruptures de la disponibilité des vaccins.

### 5.4.3.8 Ancienneté du vaccin

Tableau 52: Répartition des enfants vaccinés selon l'ancienneté du vaccin

Ancienneté du vaccin	Effectifs	%
2 ans	49	8.89
3 ans	44	7.98
4 ans	37	6.72
5 ans	32	5.81
6 ans	39	7.08
7 ans	34	6.17
8 ans	52	9.44
9 ans	58	10.53
10 ans	55	9.98
11 ans	31	5.63
12 ans	27	4.90
13 ans	29	5.26
14 ans	23	4.17
15 ans	41	7.44
<b>Total</b>	<b>551</b>	<b>100</b>

L'ancienneté de la vaccination est très étalée dans le temps, elle commence à 2 ans et va jusqu'à 15 ans.

## 5.4.4 Étude de la réponse vaccinale selon les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

### 5.4.4.1 Âge

Tableau 53: Répartition des enfants répondeurs et non répondeurs selon l'âge

Age/Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
14 mois-3 ans	4	7.14	19	10.61	70	22.15	93
4-7 ans	15	26.79	31	17.32	96	30.38	142
8-10 ans	17	30.36	33	18.44	115	36.39	165
11-15 ans	20	35.71	96	53.63	35	11.08	151
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>		<b>179</b>		<b>316</b>		<b>551</b>

La classe modale des non répondants est de 11-15 ans. Seulement 4 enfants dans la tranche d'âge de 14 mois à 3 ans sont non répondants pour le vaccin contre l'hépatite B (7.14%). Et 20 enfants âgés de 11 à 15 ans sont des non immunisés (35.71%).

Pour les autres tranches d'âge, le nombre des non répondants varié entre 15 et 17 cas.

(P=0.001).

#### 5.4.4.2 Sexe

Tableau 54: Répartition des enfants répondants et Non répondants selon le sexe

Sexe/ Titre des Ac-antiHBs (UI/L)	0-10		>10		Total
	n	%	n	%	
Masculin	31	55.36	207	41.82	238
Féminin	25	44.64	288	58.18	313
Total	56		495		551

Parmi les 56 enfants non immunisés, 31 sont du sexe masculin (55.36%) et 25 sont du sexe féminin (44.64%).

Soit un sex-ratio de 1.24.

Par ailleurs, Parmi les 495 enfants immunisés, on constate que 207 sont du sexe masculin (41.82%) et 288 sont du sexe féminin (58.18%).

Soit un sex-ratio de 0.72. (P=0.128).

#### 5.4.4.3 Origine géographique

Tableau 55: Répartition des répondants et non répondants selon l'origine géographique

Origine géographique/ Titre des Ac-anti HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Constantine	48	85.71	151	84.35	258	81.64	457
Guelma	06	10.72	17	9.50	42	13.29	65
Oum ElBouaghie	02	3.57	11	6.15	16	5.07	29
Total	56	100.00	179	100.00	316	100	551

Parmi les 56 non répondants, 48 sont originaire de Constantine (85.71%). (P=0.906)

#### 5.4.4.4 Poids à la naissance

Tableau 56: Répartition des enfants non répondeurs et répondeurs au vaccin selon leurs poids à la naissance

Poids (g)/ Titre des Ac-anti HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Poids <2500g	12	21.43	04	2.24	01	0.32	17
2500-4000g	37	66.07	174	97.20	315	99.68	526
>4000g	07	12.50	01	0.56	00	00	08
<b>Total</b>	<b>56</b>		<b>179</b>		<b>316</b>		<b>551</b>

Nous notons que parmi les 56 enfants non répondeurs, 37 ont un poids normal, 12 sont des hypotrophes et 7 ont une macrosomie à la naissance.

(P=0.001).

#### 5.4.4.5 Mère antigène HBs positif

Tableau 57: Répartition des enfants non répondeurs et répondeurs au vaccin selon leurs poids à la naissance

Mère Ag HBs+/Titre des Ac-AntiHBs( UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	08	72.73	03	27.27	00	00	11
Non	48	8.89	176	32.59	316	58.52	540
<b>Total</b>	<b>56</b>		<b>179</b>		<b>316</b>		<b>551</b>

Sur les 11 enfants nés de mères AgHBs positif, 8 sont des non répondeurs (72.73%) et 3 sont des répondeurs (27.27%). Nous notons aussi que 48 enfants nés de mères AgHBs négatif sont des non répondeurs (8.89%).

(P=0.040).

#### 5.4.4.6 Type d'allaitement

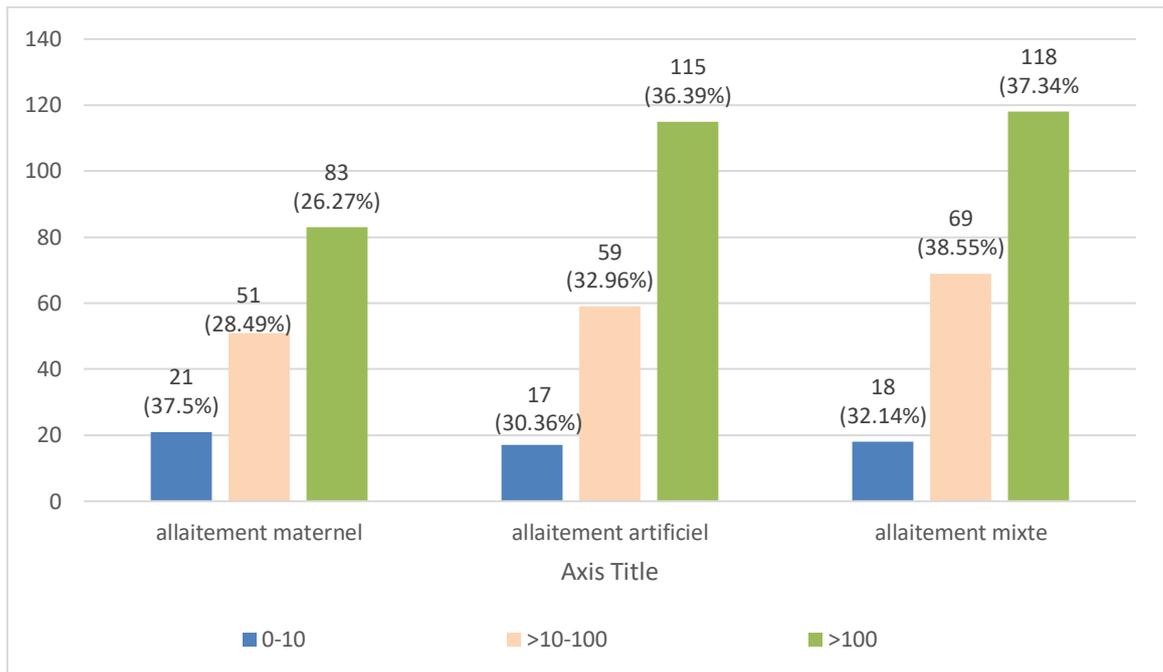


Figure 73: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de type d'allaitement

Les 21 enfants (37,5%) ayant bénéficié de l'allaitement maternel exclusif sont des non répondeurs, de plus, 17 (30,36%) enfants ayant bénéficié du l'allaitement artificiel, et 18 (32,14%) ayant bénéficié d'un allaitement mixte sont des non répondeurs aussi. (P=0.741).

#### 5.4.5 Étude de la réponse vaccinale selon les pathologies chroniques :

##### 5.4.5.1 Diabète

Tableau 58: Répartition des enfants diabétiques selon leur réponse vaccinale

Diabète/Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	15	88.24	02	11.76	00	00	17
Non	41	7.72	177	32.77	316	59.51	531
<b>Total</b>	<b>56</b>		<b>179)</b>		<b>316</b>		<b>551</b>

Sur les 17 enfants diabétiques, 15 sont des non répondeurs.

De plus, 41 des enfants non diabétiques parmi 551 sont des non répondeurs .

(P=0.009)

### 5.4.5.2 Anémie

Tableau 59: Répartition des enfants anémiques selon leur réponse vaccinale

Anémie/Titre des Ac-HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Oui	06	66.67	02	22.22	01	11.11	09
Non	50	9.23	177	32.65	315	58.12	542
Total	56		179		316		551

Sur les 09 enfants ayant une anémie biologique, 06 (66.67%) sont des non répondeurs.

(P =0.011).

### 5.4.6 Réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques

#### 5.4.6.1 Sérologie Ac-VHC

Tableau 60: Répartition des enfants VHC (+) selon leur réponse vaccinale

SérologieVHC/Titre des Ac-HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Oui	02	3.57	02	1.12	01	0.32	05
Non	54	96.43	177	98.88	315	99.68	546
Total	56		179		316		551

Sur les 56 enfants non répondeurs, 02 ayant une sérologie VHC positive (3.57%) .

D'autre part, 54 enfants sains sont ainsi non répondeurs (96.43%).

(P=0.057)

#### 5.4.6.2 Sérologie Ag- HBs

Tableau 61: Répartition des enfants AgHBs(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie AgHBs/Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	07	12.5	00	00	00	00	07
Non	49	87.5	179	100	316	100	544
Total	56		179		316		551

Tous les enfants (07 cas) qui ont une sérologie AgHBs positif sont des non répondeurs

(P=0.001)

### 5.4.6.3 Sérologie Ac- anti HBc

Tableau 62: Répartition des enfants Ac-antiHBc(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie Ac- antiHBC /Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Positive	07	12.50	00	00	05	1.58	12
Négative	49	87.50	179	100	311	98.42	539
Total	56		179		316		551

Sur les 56 enfants non répondeurs, 7 à sérologie Ac-anti HBc positive (12.50%) et 49 des enfants sains sont des non répondeurs (87.50%).

Nous notons aussi que 5 enfants bon répondeurs ont une sérologie Ac-antiHBc positive.

(P=0.801)

### 5.4.6.4 Sérologie AgHBe

Tableau 63: Répartition des enfants AgHBe(+) selon leur réponse vaccinale

Serologie AgHBe/Titre des Ac-HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Positive	05	8.93	00	00	00	00	05
Négative	51	91.07	179	100	316	100	546
Total	56		179		316		551

Tous les enfants à sérologie AgHBe sont des non répondeurs (5 cas).

(P=0.002).

### 5.4.6.5 Sérologie Ac- anti HBe

Tableau 64: Répartition des enfants Ac-antiHBe(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie Ac- antiHBe/Titre des Ac-HBs	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Oui	02	3.57	00	00	00	00	02
Non	54	96.43	179	100	316	100	546
Total	56		179		316		551

Parmi les 56 non répondeurs, 02 (3.57%) enfants ayant une sérologie Ac-HBe positive.

De plus, 54 enfants ayant une sérologie Ac-HBe négative sont aussi non répondeurs. (P=0.098).

## 5.4.7 Étude de la réponse vaccinale selon les taux des ALAT

Tableau 65: Répartition de la réponse vaccinale selon le taux des ALAT

Taux des ALAT /Titre des Ac-HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Normal	03	5.36	00	00	02	0.63	5
Élevé	53	94.64	179	100	314	99.37	546
Total	56		179		316		551

Sur les 05 enfants dont les transaminases sont élevées, 03 sont non répondeurs (60%).

De plus, 53 des enfants à transaminases normales sont des non répondeurs (9.71%).

P=0.002.

## 5.4.8 Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale

### 5.4.8.1 Réponse vaccinale selon le protocole vaccinal

Malgré le protocole vaccinal unifié (dose, nombre des doses, point d'injection), 56 enfants sont des non répondeurs.

### 5.4.8.2 Respect du calendrier vaccinal

Tableau 66: Répartition de la réponse vaccinale selon le respect du calendrier vaccinal

Respect des /Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Non	41	73.21	18	10.06	06	1.90	65
Oui	15	26.79	161	89.94	310	98.10	486
Total	56		179		316		551

Parmi les 56 enfants non répondeurs, 41 ayant un schéma vaccinal mal respecté (73.21%). De plus, 15 non répondeurs ont respecté le calendrier vaccinal (26.79%).

(P=0.010).

### 5.4.8.3 Ancienneté de la vaccination

Tableau 67: Répartition de la réponse vaccinale selon l'ancienneté du vaccin

Ancienneté du vaccin/ Titre des Ac-antiHBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
2 ans	02	4.08	03	6.12	44	89.80	49
5 ans	02	6.25	03	9.36	27	84.38	32
10 ans	03	5.45	05	9.09	47	85.46	55
15 ans	10	24.39	12	29.27	19	46.34	41

Chez les 49 enfants dont le dosage d'Ac anti-HBs a été effectué après 2 ans, 2 sont des non répondeurs (4.08 %).

Par ailleurs, les enfants ayant une durée d'ancienneté de vaccination de 15 ans présentent le taux le plus élevé de non réponse de 24.39 % (10 cas).

(P=0.004).

## 5.5 Sous population malades hémodialysés vaccinés (262 sujets)

Parmi 278 malades hémodialysés, seuls 262 (94.24 %) sont vaccinés.

### 5.5.1 Caractéristiques sociodémographiques

#### 5.5.1.1 Âge

Tableau 68: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'âge

Age	Effectifs	Pourcentage
18-30 Ans	30	11.45
31-40 Ans	39	14.88
41-50Ans	51	19.47
51-60 Ans	83	31.68
61-70 Ans	59	22.52
Total	262	100.00

La classe modale des patients vaccinés est celle de 50 à 60 ans avec 83 cas (31.68%). Elle est suivie par celle des 60-70 ans avec 59 cas (22.52%). Alors que 30(11.45%) ont un âge entre 18 et 30 ans.

L'âge moyen est de : 52.5 ± 10 ans.

### 5.5.1.2 Sexe

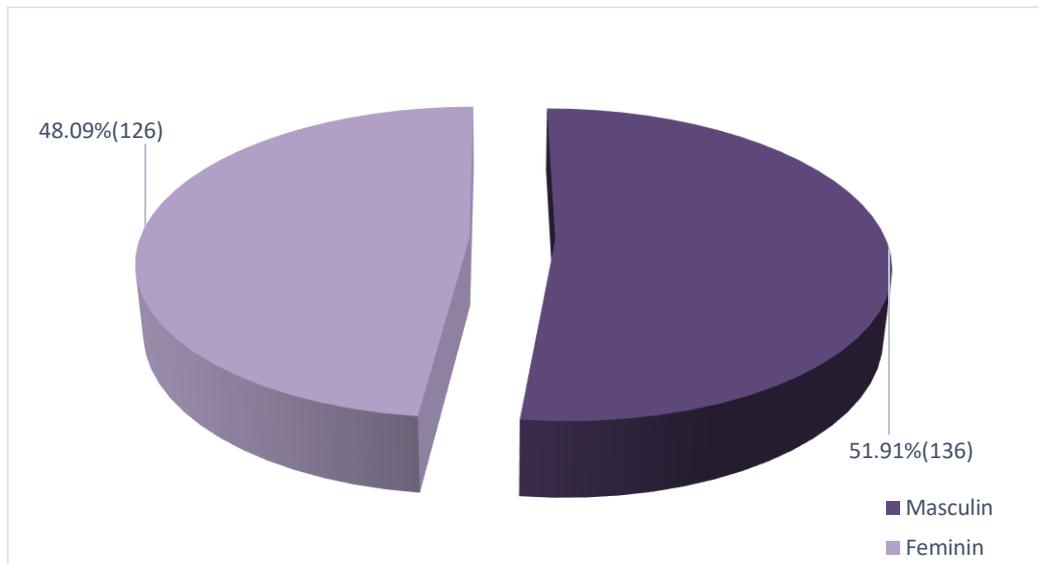


Figure 74: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le sexe

Sur les 262 patients vaccinés, nous avons retrouvé 136 cas de sexe masculin (51.91%). Et 126 cas de sexe féminin (48.09%). Sex ratio : =1,08.

### 5.5.1.3 Structure de santé

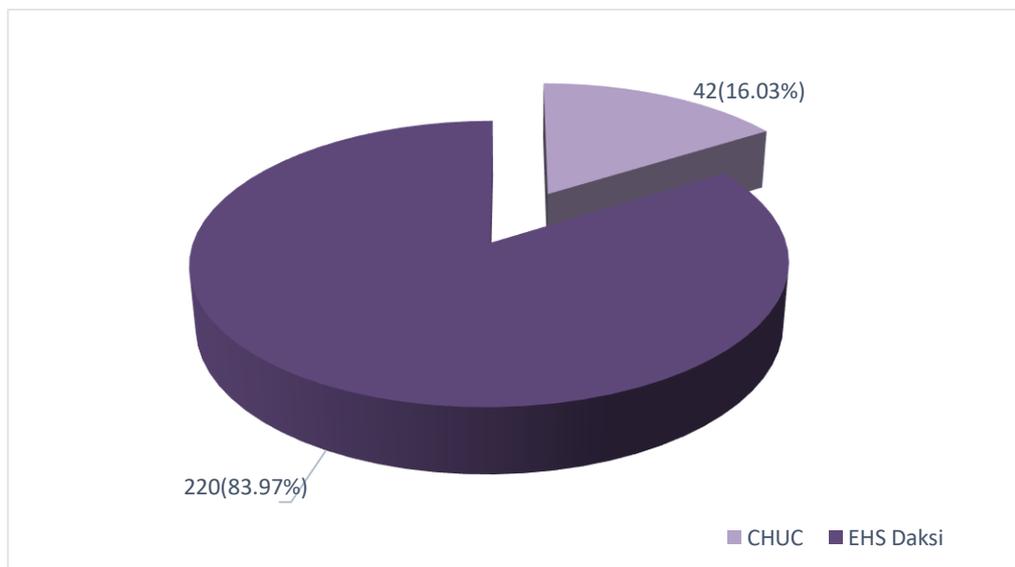


Figure 75: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la structure de santé

Au sein de cette population 220 (83.97%) malades sont hemodialysés et vaccinés au niveau de l' EHS Dakssi et 42(16.03%) au niveau du CHUC.

#### 5.5.1.4 Poids

Tableau 69: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le poids

Poids (Kg)	Effectifs	%
<50	37	14.12
50-70	173	66.03
>70	52	19.85
Total	262	100.00

Nous notons que la majorité des vaccinées ont un poids variant entre 50 et 70 kg (173 cas, soit 66.03 %).

37 cas des patients vaccinés ont un poids inférieur à 50kg (14.12%).

#### 5.5.1.5 Notion de tabagisme

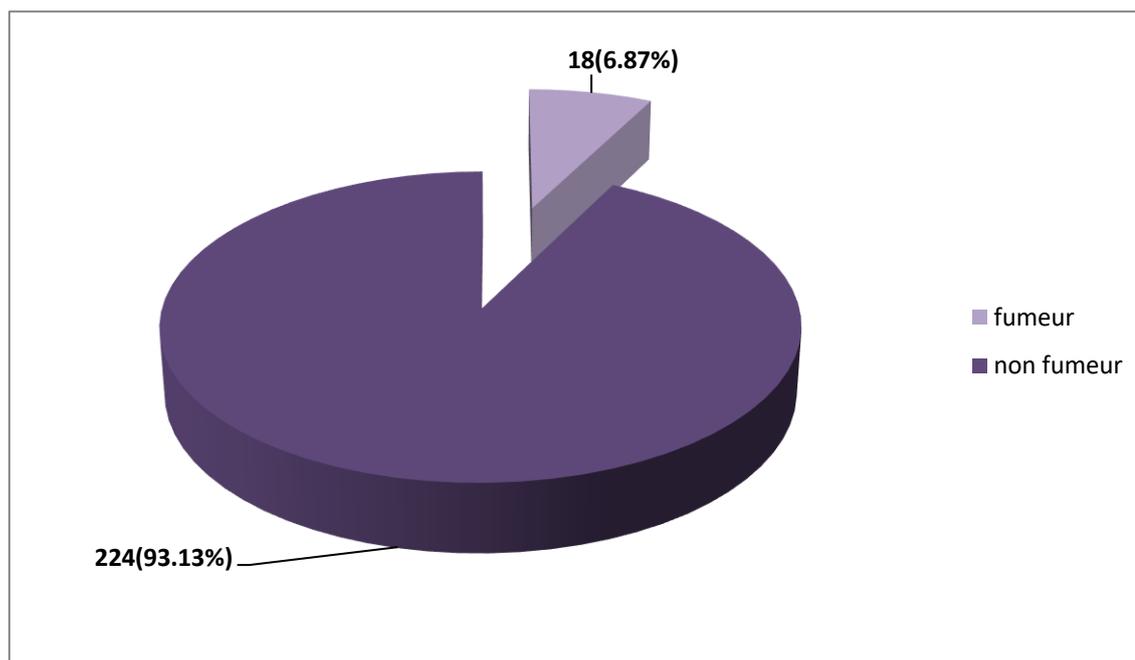


Figure 76: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la notion de tabagisme

18 (6.87%) dialysés vaccinés sont des tabagiques.

## 5.5.2 Comorbidités

### 5.5.2.1 Diabète

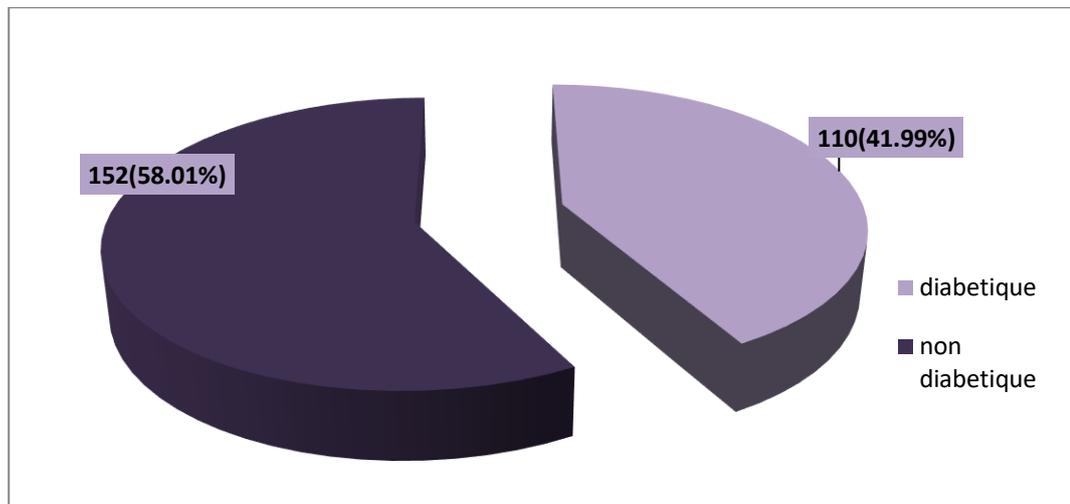


Figure 77: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le diabète

Sur 262 patients vaccinés de notre série, nous notons que 110 (41.99 %) sont diabétiques.

### 5.5.2.2 HTA

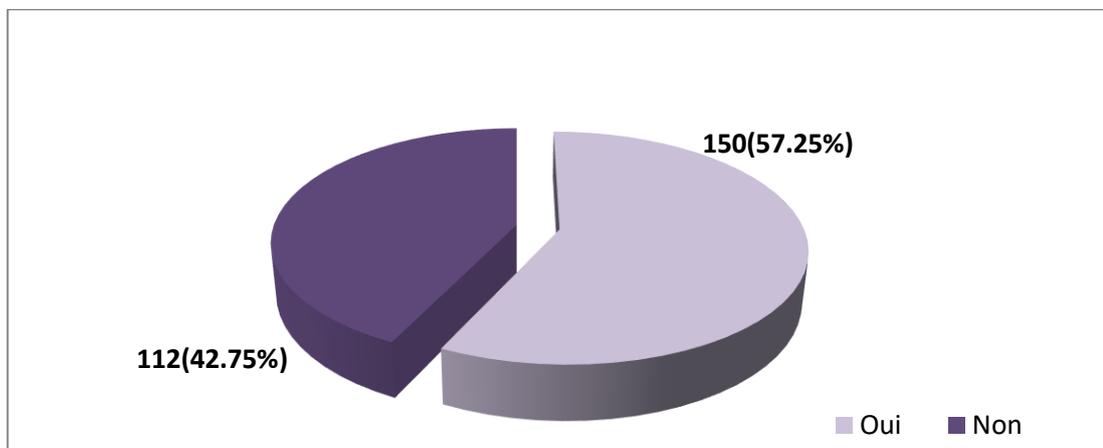


Figure 78: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'HTA

Nous notons que 150 patients (57.25%) sont hypertendus.

### 5.5.2.3 Anémie biologique

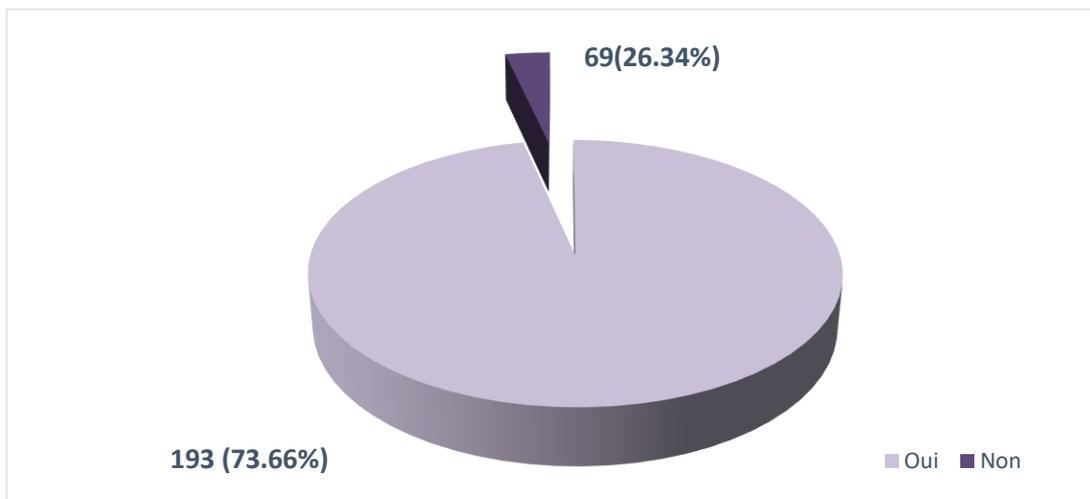


Figure 79: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'anémie biologique

Nous notons 193 cas (73.66%) de notre population présente un tableau d'anémie biologique.

### 5.5.2.4 Néphropathie

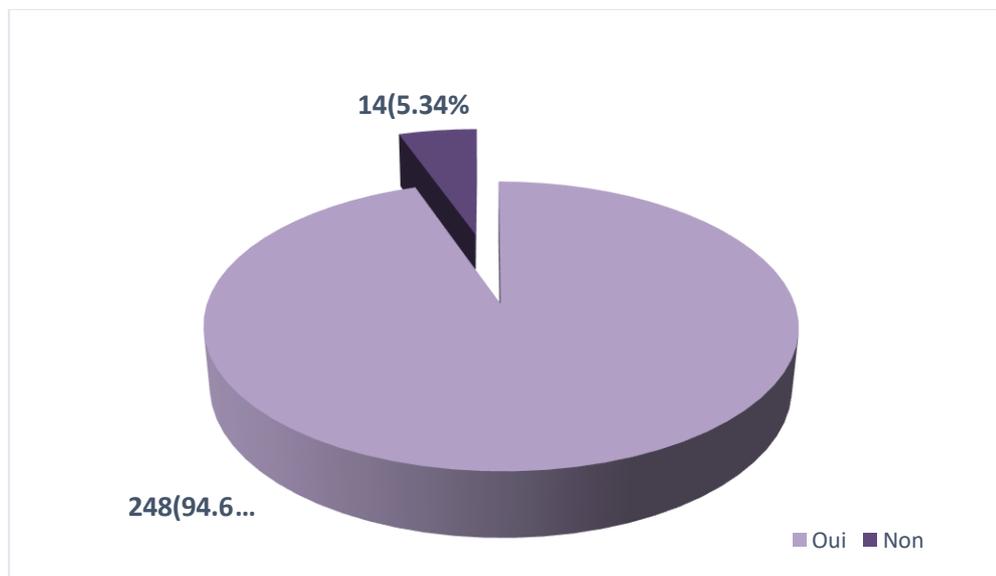


Figure 80: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la néphropathie

Nous notons que seuls 14 patients ne sont pas atteints de néphropathie (5.34%). Les causes des néphropathies sont diverses et sont dominées par les complications diabétiques.

C'est le cas de 110 patients des 248 (94.66%) atteints de néphropathies.

### 5.5.2.5 Transfusion sanguine

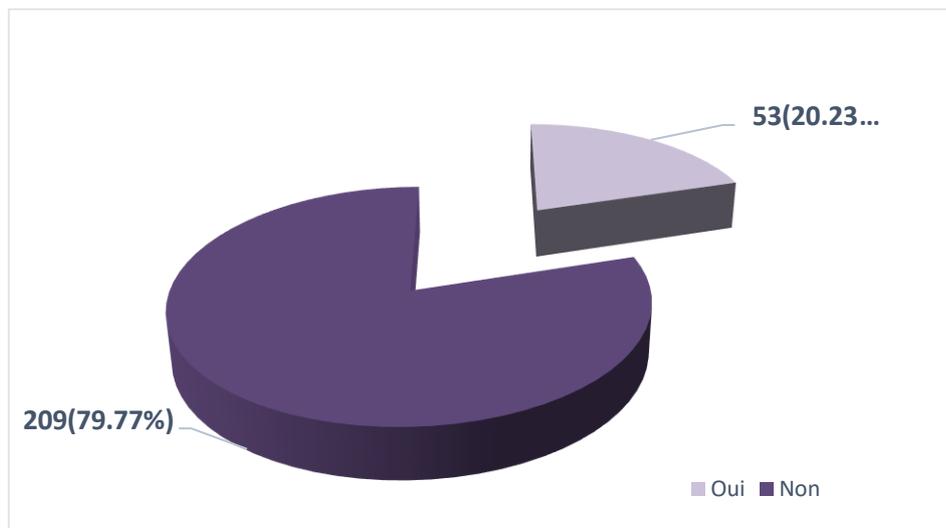


Figure 81: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la transfusion sanguine

53 hémodialysés (20.23 %) ont été déjà transfusés.

### 5.5.2.6 Antécédent d'intervention chirurgicale (AIC)

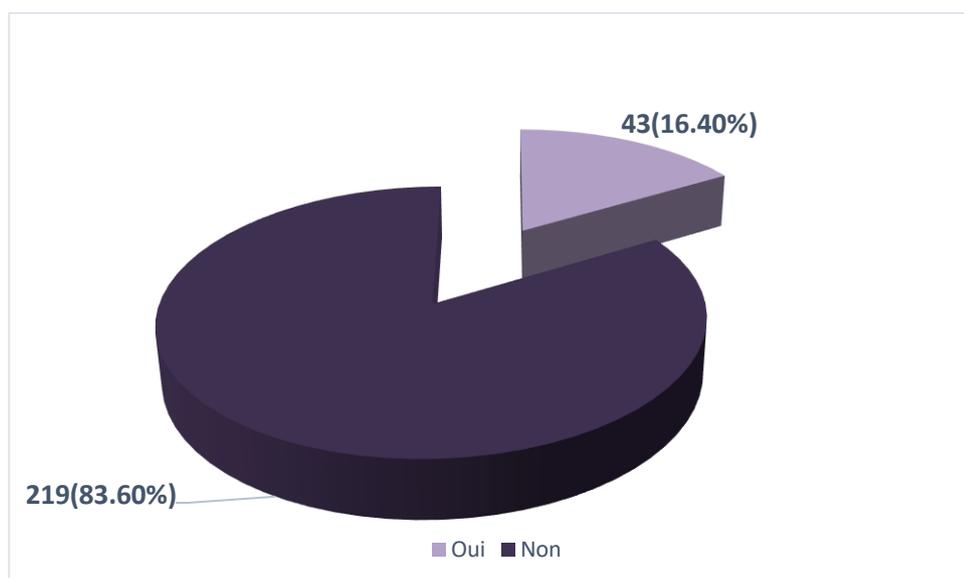


Figure 82: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'AIC

Près de 16% (43 cas) ont déjà subi une intervention chirurgicale.

### 5.5.2.7 Greffe rénale

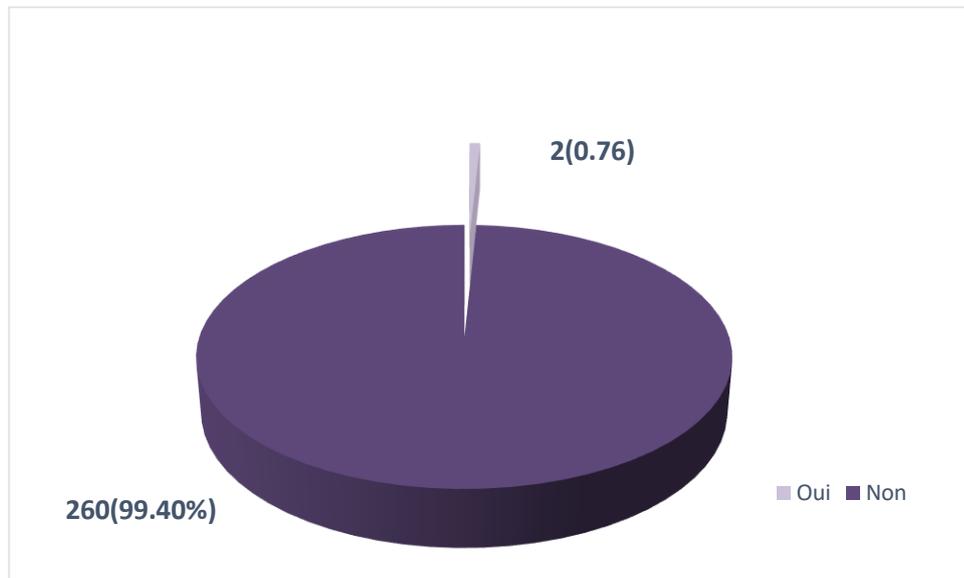


Figure 83: Répartition des hémodialysés vaccinés selon le greffe

Deux (02) soit 0.76 % patients ont été greffés.

### 5.5.2.8 Ancienneté de dialyse

Tableau 70: Répartition des hémodialysés vaccinés selon l'ancienneté de dialyse

Ancienneté de dialyse	Effectifs	%
< 5ans	39	14.88
5-10 ans	75	28.63
11-20 ans	108	41.22
>20 ans	40	15.27
Total	262	100.00

La période d'hémodialyse varie d'un patient à un autre. Nous observons qu'une proportion majeure des patients ont une durée de dialyse entre 11 et 20 ans (108 cas soit 41.22 %), suivie par la tranche de 5 à 10 ans (28.63 %).

### 5.5.3 Données virologiques

#### 5.5.3.1 Sérologie HCV

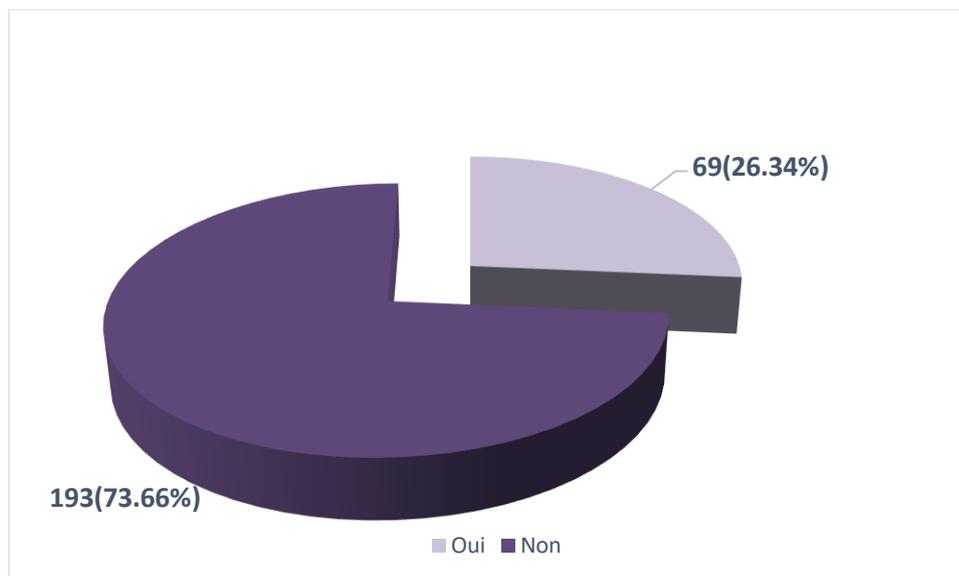


Figure 84: Répartition des hémodialysés vaccinés selon la sérologie HCV

Près de 26 % (69 cas) de nos patients ont une sérologie HCV positive.

#### 5.5.3.2 Marqueurs sériques de l'infection hépatite B

Tableau 71: Répartition des hémodialysés vaccinés selon les marqueurs sériques de l'hépatite B

Sérologie	Positive		Négative		Total
	n	%	N	%	
Ag-HBs	02	0.76	260	99.24	262
Ac-anti HBc	07	2.67	255	97.33	262
Ag-HBe	00	00	262	100.00	262
Ac-anti HBe	02	0.76	260	99.24	262

Deux hémodialysés (0.76 %) ont une sérologie Ag-HBs positive, ces deux patients sont aussi positifs en AC-HBc et AC-HBe.

La sérologie Ag HBe s'est révélée négative chez tous les patients.

## 5.5.4 Étude de la réponse vaccinale

### 5.5.4.1 Titre des anticorps anti Hbs

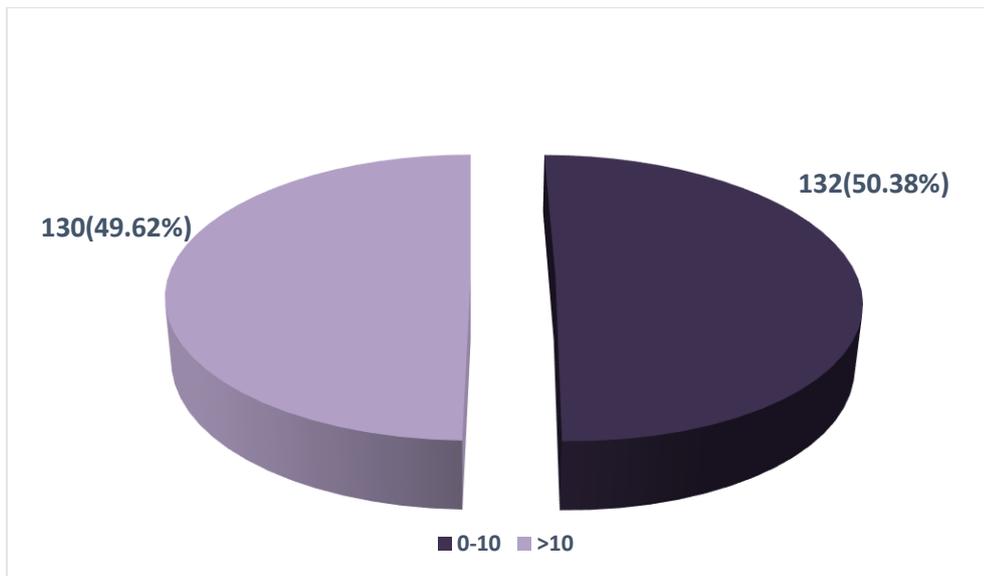


Figure 85: Répartition des réponses vaccinales chez les hémodialysés vaccinés

Sur les 262 hémodialyses vaccinées, on note que 132 (50.38%) sont des non répondeurs avec un taux des Ac-anti HBs inférieur à 10UI/L

Alors que 130 sujets (soit 49.62%) ont un taux protecteur > 10UI/L.

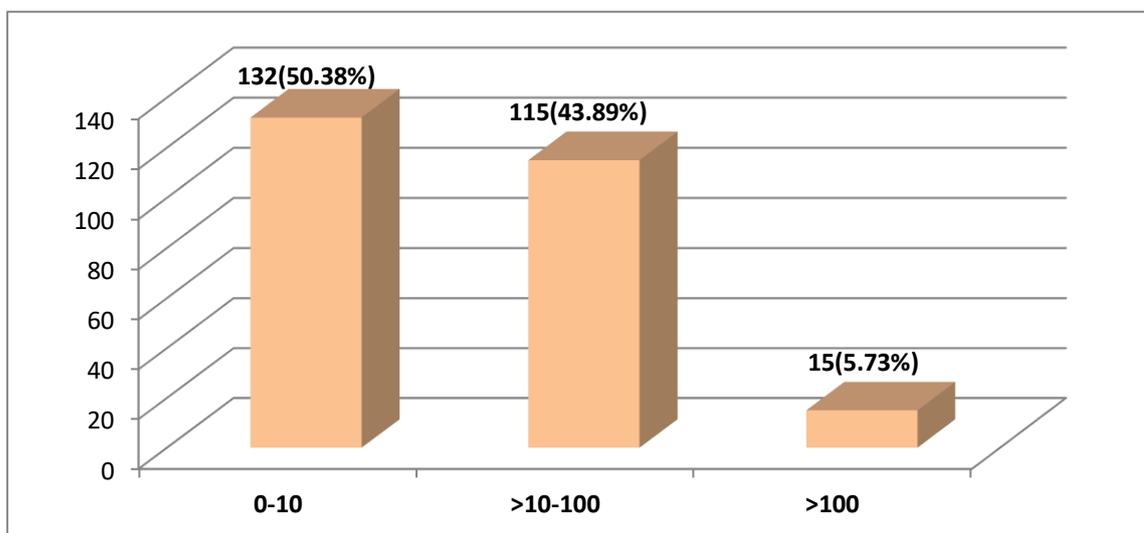


Figure 86: Répartition des titres des anticorps anti-HBs

Sur les 130 patients répondeurs, 15 (5.73%) sont des bons répondeurs et 115 (43.89%) sont moyennement répondeurs.

#### 5.5.4.2 Nombre de doses

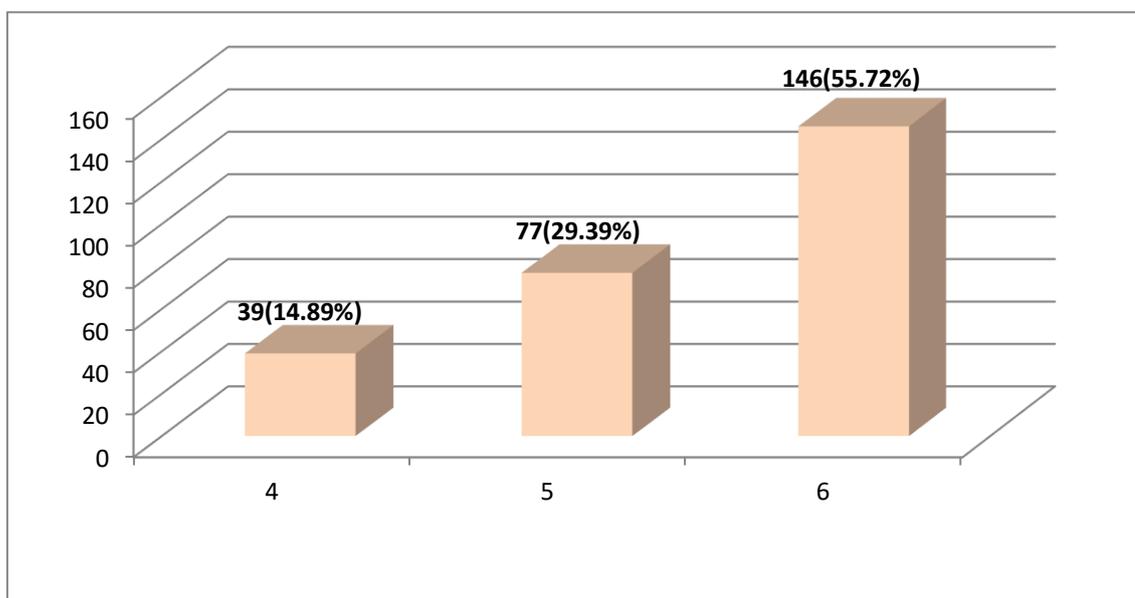


Figure 87: Répartition des patients hémodialysés selon le nombre de doses

Sur les 262 patients vaccinés, 146 (55.72 %) ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 06 doses, 77 (29.39 %) un schéma de 05 injections et 39 (14.89 %) un schéma de 04 doses.

#### 5.5.4.3 Dose d'injection

La dose d'injection 40 microgramme est utilisée dans 100 % dans l'administration du vaccin chez nos patients d'étude.

## 5.5.5 Étude de la réponse vaccinale selon Les caractéristiques sociodémographiques

### 5.5.5.1 Âge

Tableau 72: Répartition des patients répondeurs et non répondeurs selon l'âge

Tranche d'âge/Taux des anticorps AC-HBs	0-10 UI/L		10-100 UI/L		>100 UI/L		Total
	n	%	n	%	n	%	
18-30 Ans	11	8.33	14	12.17	05	33.33	30
31-40 Ans	19	14.39	16	13.91	04	26.67	39
41-50 Ans	21	15.91	27	23.48	03	20.00	51
51-60 Ans	33	25.00	47	40.87	03	20.00	83
61-70 Ans	48	36.37	11	9.57	00	00	59
<b>Total</b>	<b>132</b>		<b>115</b>		<b>15</b>		<b>262</b>

Chez les bons répondeurs on note 05 sujets ont un âge inférieur à 30 ans. Et 04 sujets ont un âge entre 31-40 ans.

Parmi les 132 non répondeurs, 48 patients ont un âge de 60-70 ans (36.37%), suivis par 33 patients dont l'âge est de 50-60 ans (25%).

(P=0.002).

### 5.5.5.2 Sexe

Tableau 73: Répartition des sujets répondeurs et Non répondeurs selon le sexe

Sexe/Titre des Ac-anti-HBs (UI/L)	Masculin		Féminin		Total
	n	%	n	%	
0-10	78	59.09	54	40.91	132
10-100	57	49.57	58	50.43	115
>100	01	6.67	14	93.33	15
<b>Total</b>	<b>136</b>		<b>126</b>		<b>262</b>

Sur 262 patients, 132 sont des non répondeurs dont :

- 54 du sexe féminin (40.91%).

- 78 du sexe masculin (59.09%).

Soit un sex-ratio de 1.44. (P=0.001)

### 5.5.5.3 Structure de santé

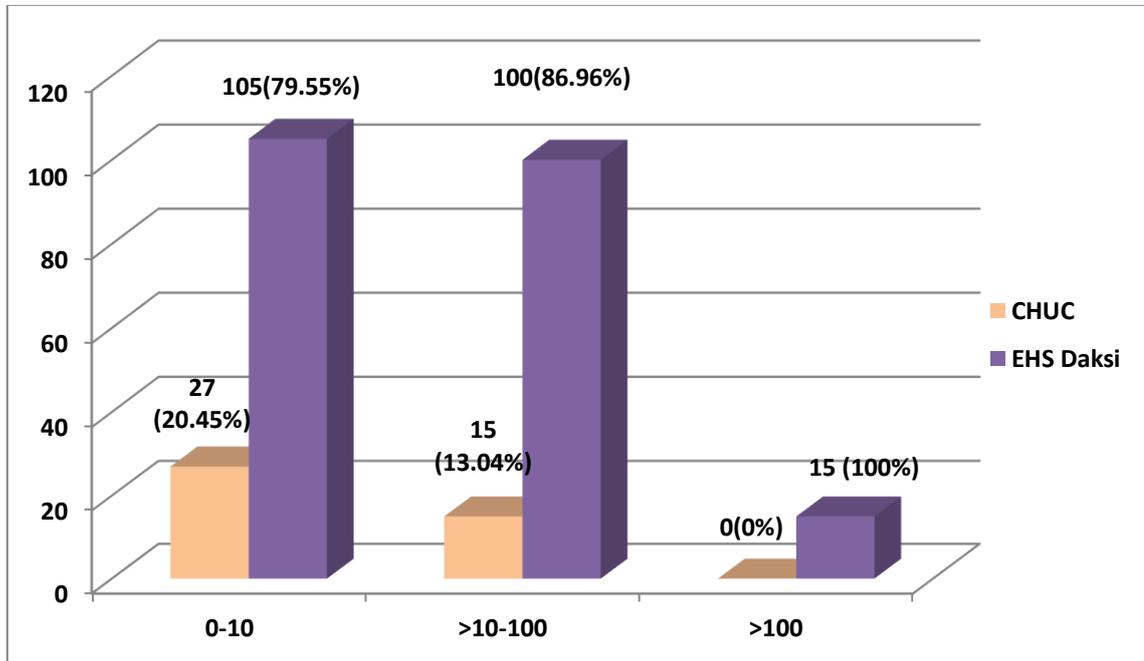


Figure 88: Répartition de la réponse vaccinale selon la structure de santé

Sur les 132 non répondeurs, 105 dialysent à l'EHS Daksi et 27 au CHUC.

Au niveau de CHU Constantine, on note que :

- 27 patients ont un taux non protecteur (20.45 %). Alors que 15 patients ont un taux variant entre 10 et 100 UI/L (13.04 %).
- Au niveau d'ESH Daksi, nous notons que 105 patients ont un taux non protecteur (79.55 %). D'autre part, sur les répondeurs, 15 sont de très bons répondeurs alors que 100 sujets sont moyennement répondeurs.

#### 5.5.5.4 Poids

Tableau 74: Répartition de la réponse vaccinale selon le poids

Poids (Kg)/Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
<50	17	12.88	17	14.78	03	20	37
50-70	89	67.42	75	65.22	09	60	173
>70	26	19.70	23	20	03	20	52
<b>Total</b>	<b>132</b>		<b>115</b>		<b>15</b>		<b>262</b>

Nous notons que parmi les 173 sujets dont le poids varie entre 50 et 70 Kg, 89 sont des non répondeurs et 75 sont moyennement répondeurs et 09 sont des bons répondeurs.

26 patients non répondeurs et 26 des répondeurs ont un poids supérieur à 70 kg.

17 des patients non répondeurs contre 20 ont un poids inférieur à 50kg pour les répondeurs.

(P=0.901).

#### 5.5.5.5 Notion de tabagisme

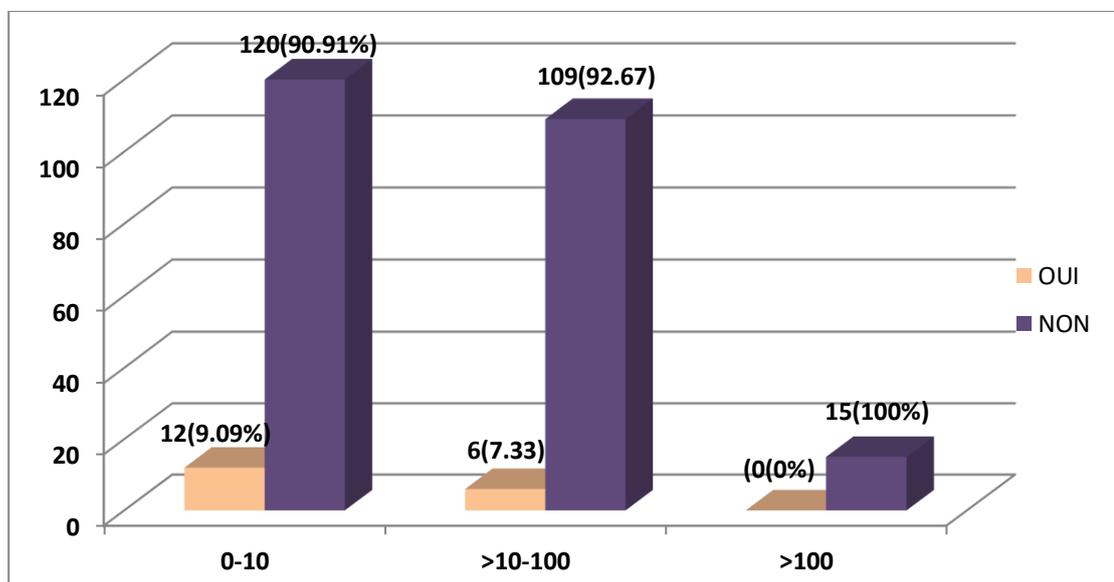


Figure 89: Répartition de la réponse vaccinale selon la notion de tabagisme

Parmi les 18 patients fumeurs, 12 sont des non répondeurs et 6 sont des répondeurs. (P=0.271)

### 5.5.5.6 Transfusion sanguine

Tableau 75: Répartition de la réponse vaccinale selon la notion la transfusion sanguine

Transfusion/ Ac-anti-HBs UI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
Oui	32	24.24	20	17.39	01	6.67	53
Non	100	75.76	95	82.61	14	93.33	209
Total	132		115		15		262

32 des patients transfusés n'ont pas répondu à la vaccination, et 21 patients sont des répondeurs. (P=0.165)

### 5.5.6 Etude de la réponse vaccinale selon les comorbidités :

#### 5.5.6.1 Diabète

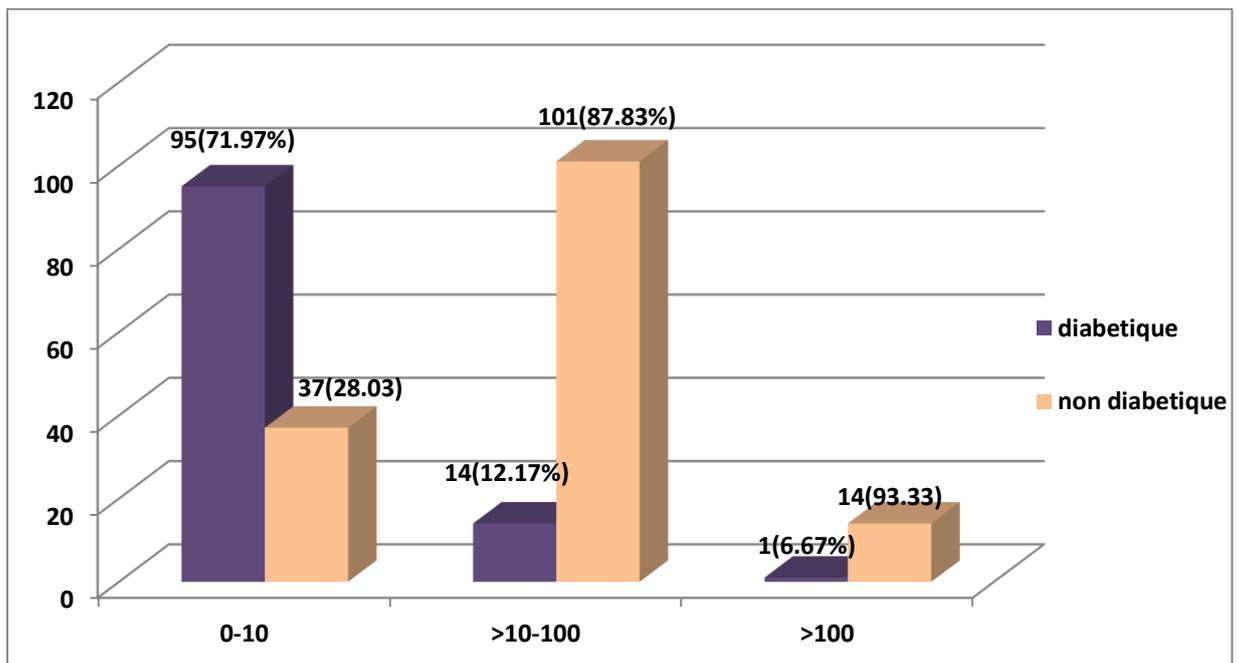


Figure 90: Répartition de la réponse vaccinale en fonction de diabète

Parmi les 132 non répondeurs, 95 sont des diabétiques (71.97 %)

On note aussi que seulement 15 patients hémodialysés diabétiques ont répondu à la vaccination. Parmi eux, un seul est bon répondeur et 14 sont des moyens répondeurs. (P=0.001).

### 5.5.6.2 HTA

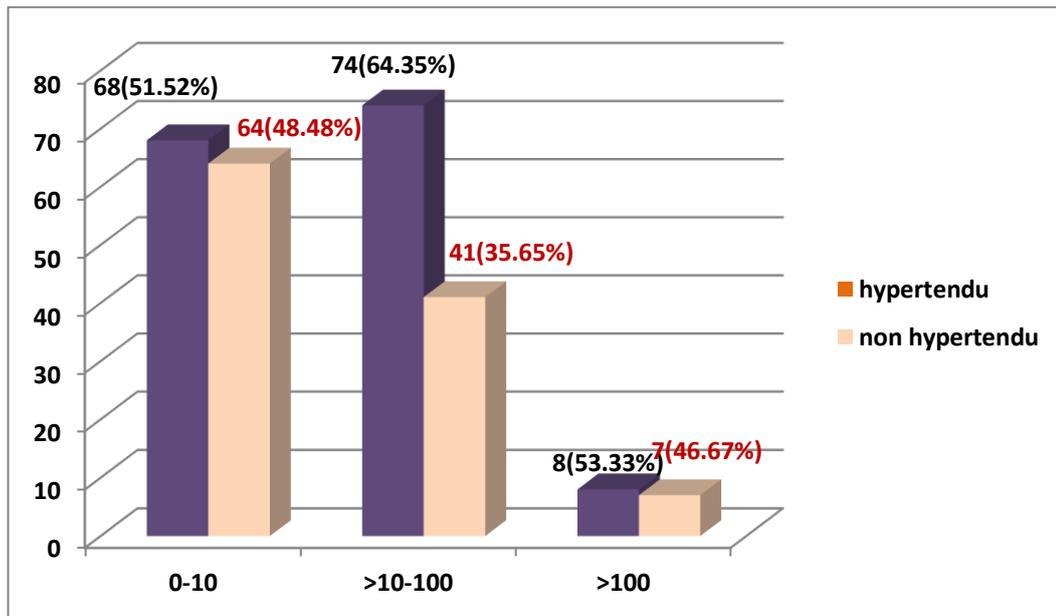


Figure 91: Répartition de la réponse vaccinale selon l'HTA

Nous notons que 68 (51.52%) des patients hypertendus n'ont pas répondu à la vaccination. Mais nous notons que 64 patients (48.48%) non hypertendus sont aussi non répondeurs. (P=0.112).

### 5.5.6.3 Anémie biologique

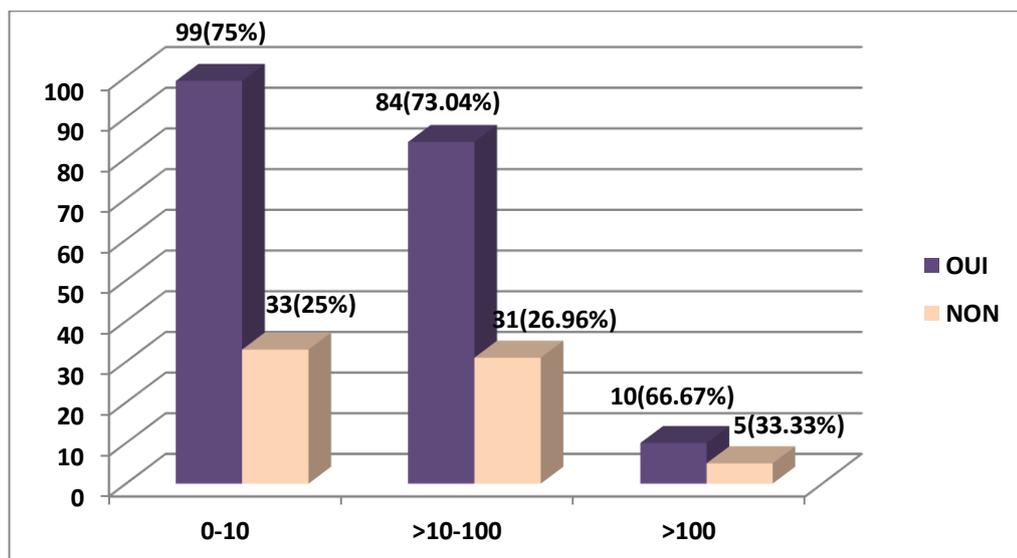


Figure 92: Répartition de la réponse vaccinale selon l'anémie biologique

99 (75%) des patients anémiques n'ont pas répondu à la vaccination, et 33 (25%) qui n'ont pas d'anémie sont aussi des non répondeurs. (p=0.374).

#### 5.5.6.4 Néphropathie

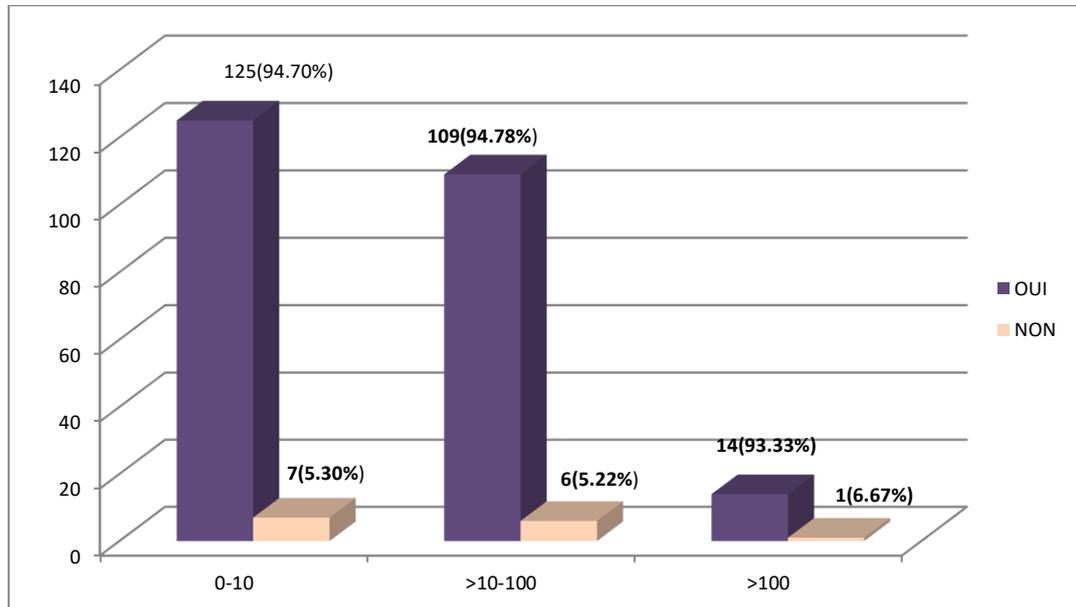


Figure 93: Répartition de la réponse vaccinale selon la néphropathie

125 des patients qui ont une néphropathie n'ont pas répondu à la vaccination (94.70%).

#### 5.5.6.5 Antécédent d'intervention chirurgicale (AIC)

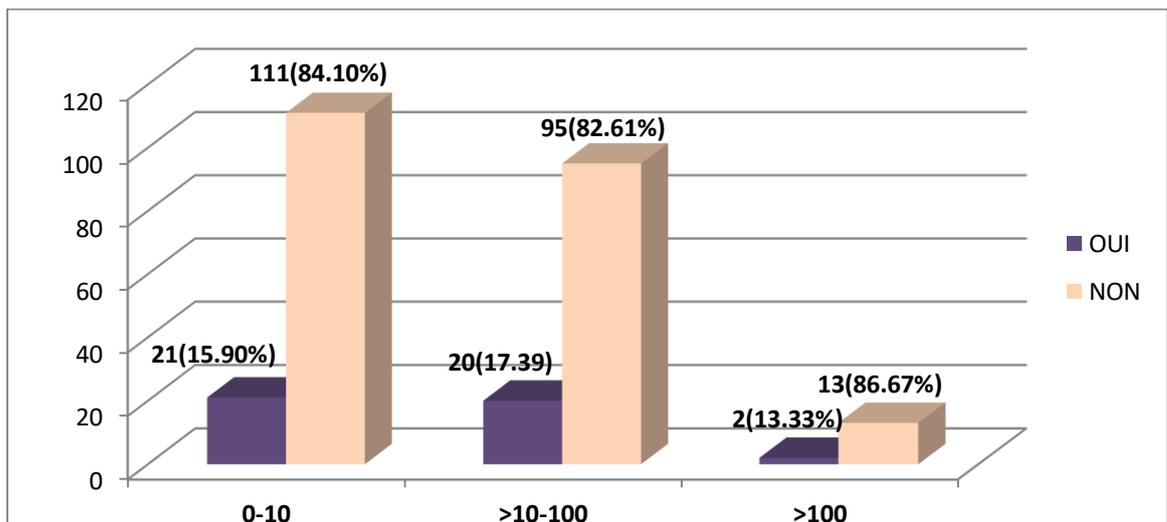


Figure 94: Répartition de la réponse vaccinale selon l'AIC

21 cas des patients hémodialysés qui ont subi une intervention chirurgicale n'ont pas répondu à la vaccination, et 111 cas des non répondeurs n'ont pas subi d'intervention chirurgicale. (P=0.900).

### 5.5.6.6 Notion de greffe rénale

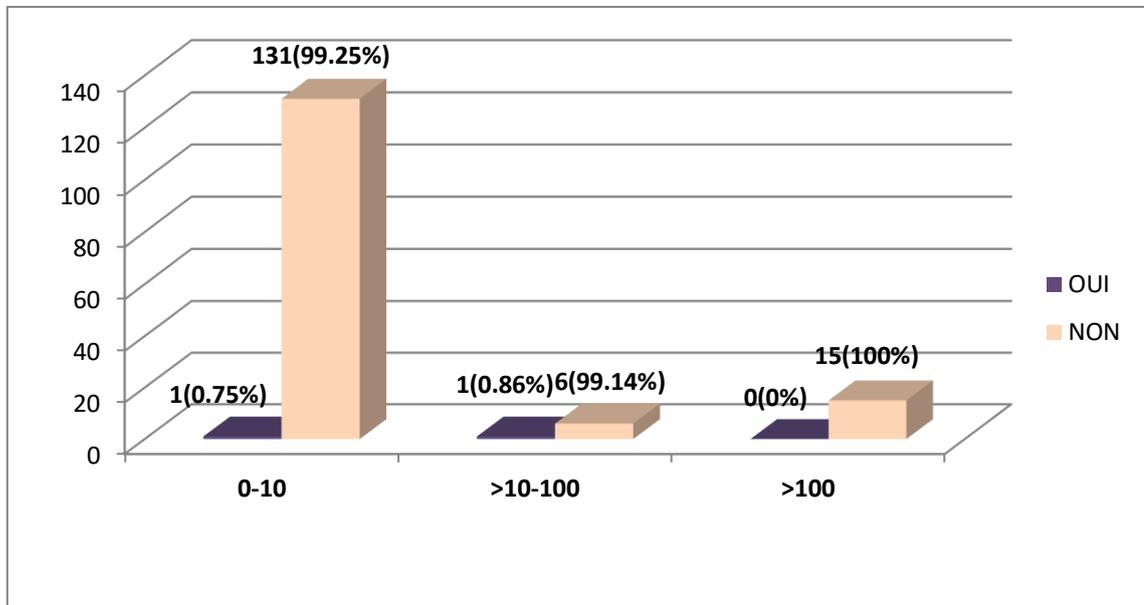


Figure 95: Répartition de la réponse vaccinale selon la greffe rénale

Dans notre série, un des deux patients greffés n'a pas répondu à la vaccination. (P=0.936).

### 5.5.6.7 Ancienneté de la dialyse

Tableau 76: Répartition de la réponse vaccinale selon l'ancienneté de dialyse

Ancienneté de dialyse/Titre des Ac-HBs (UI/L)	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	n	%	n	%	
<5 ans	14	10.61	16	13.91	09	60	39
5-10 ans	37	28.03	36	31.30	02	13.33	75
11-20 ans	55	41.67	49	42.61	04	26.67	108
>20 ans	26	19.70	14	12.18	00	00	40
<b>Total</b>	<b>132</b>		<b>115</b>		<b>15</b>		<b>262</b>

Nous notons que la majorité des patients vaccinés non répondeurs sont des malades qui ont une durée de dialyse entre 11 et 20 ans (55 cas, soit 41.67%).

Pour ceux qui ont une durée de dialyse entre 5 et 10 ans, 37 patients sont des non répondeurs soit 28.03 %. Les malades qui ont une durée de dialyse < 5 ans ne répondent pas dans 10.61 % (14 cas). (P=0.001).

## 5.5.7 La réponse vaccinale selon l'aspect des données sérologiques

### 5.5.7.1 Sérologie Ac-VHC

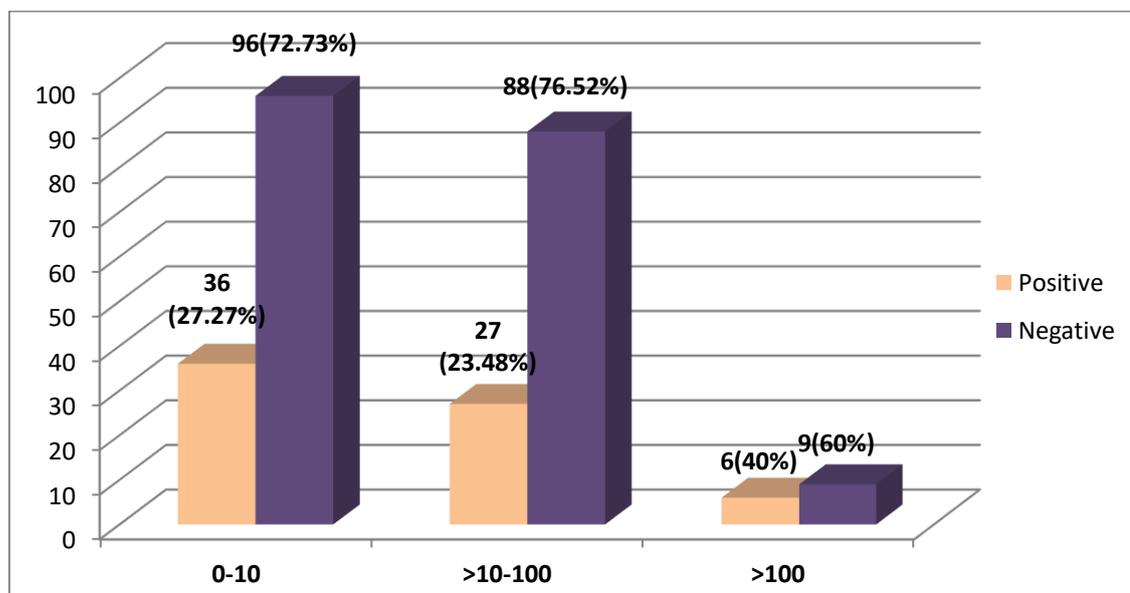


Figure 96: Répartition des patient VHC (+) selon leur réponse vaccinale

Parmi les 132 malades non répondeurs, 36 (27.27%) ont une sérologie anticorps HCV positive. Alors que 96 (72.73 %) ayant une sérologie HCV négative ne sont pas, aussi, répondeurs. (P=0.370).

### 5.5.7.2 Sérologie Ag- HBS

Tableau 77: Répartition des patient AgHBs(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie AgHBs/Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Positive	01	0.76	01	0.87	00	00	02
Négative	131	99.24	114	99.13	15	100	260
Total	132		115		15		262

Sur les 02 malades Ag-HBS positif, 1 est non répondeur.

Et parmi les 260 malades ayant une sérologie Ag HBS négative, 131 sont des non répondeurs soit 99.24 %. (P=0.936).

### 5.5.7.3 Sérologie Ac- anti HBC

Tableau 78: Répartition des patient Ac-antiHBC(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie Ac-antiHBC/Titre des Ac-HBsUI/L	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Positive	02	1.52	00	00	05	33.33	07
Négative	130	98.48	115	100	10	66.67	255
Total	132		115		15		262

Dans notre série, 07 malades ont une sérologie anticorps HBC totaux positive : 02 sont des non répondeurs et 5 sont des répondeurs.

D'autre part, sur les 255 malades ayant une sérologie anticorps HBC totaux négative, 130 sont des non répondeurs. (P=0.311).

### 5.5.7.4 Sérologie Ac- anti HBe

Tableau 79: Répartition des patient Ac-antiHBe(+) selon leur réponse vaccinale

Sérologie Ac-antiHBe/Titre des Ac-HBs	0-10		>10-100		>100		Total
	n	%	N	%	n	%	
Positive	01	0.76	01	0.86	00	00	02
Négative	131	99.24	114	99.13	15	100	260
Total	132		115		15		262

Parmi les 132 non répondeurs, un seul patient est Ac-HBe positif.

De plus, 131 ayant une sérologie Ac-HBe négative sont aussi non répondeurs.

(P=0.936).

## 5.5.8 Étude de la réponse vaccinale selon la stratégie vaccinale

### 5.5.8.1 Nombre des doses vaccinales

Tableau 80: Répartition de la réponse vaccinale selon le nombre des doses vaccinales

Nombre des doses / Titre des AC- HBs(UI/L)	0-10	>10-100	>100	Total
04 doses	223	33	06	262
05 doses	146	68	09	223
06 doses	132	14	00	146

Sur les 262 sujets vaccinés, 223 n'ont pas un taux des anticorps protecteur après l'injection de 04 doses doubles. Parmi ces 223 sujets, 77 patients ont répondu après l'addition de la 5<sup>-ème</sup> dose.

Sur les 146 patients qui ont subi un schéma de vaccination de 06 doses, 132 cas, n'ont pas un taux d'anticorps protecteurs. et restent non répondeurs, alors 14 patients ont répondu.

Tous les non répondeurs ont bénéficié d'un schéma de 06 injections à doses doublés. et tous les patients qui ont bénéficié de 04 et 05 doses sont des répondeurs.

# **DISCUSSION**

## 6 DISCUSSION

### 6.1 Description de la population globale

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'immunité post vaccinale induite contre le virus de l'hépatite B (VHB) (titre des anticorps anti-HBs) chez la population étudiée et de connaître les facteurs influençant la réponse vaccinale.

La population globale de l'étude est composée de 1947 personnes vaccinées, majoritairement des femmes (66.67 %. Sex-ratio =0.5). La moyenne d'âge est de 20.7 ans  $\pm$  14.7, la tranche d'âge la plus représentée était celle des 18 à 30 ans (40.83 %).

Nous notons que 11.50 % de notre population sont des diabétiques, 14.84 % présentaient une anémie biologique.

Parmi notre population, 0.77 % ont une sérologie Ag Hbs positive, 2.21% ont une sérologie anticorps Hbc positive et 3.95% sont positifs pour la sérologie HVC.

Parmi les 1947 sujets vaccinés, 519 (26.66 %) sont du personnel médical, 615 (31.45 %) sont des étudiants, 551 (28.30 %) sont des enfants, et 262 (13.45 %) sont des malades hémodialysés.

Un titre d'anticorps anti-HBs  $>10$  UI/l, mesuré 4 à 8 semaines après la 3ème dose de primo-vaccination (ou après le rappel en cas de schéma accéléré), est retenu internationalement comme seuil d'immunisation. Il est obtenu chez environ 95 % des adultes immunocompétents et considéré comme protecteur [69, 73].

Les sujets répondeurs au vaccin sont répartis en deux catégories, ceux fortement immunisés dont les anticorps anti HBs sont supérieurs à 100UI/L et ceux modérément immunisés dont les anticorps sont compris entre  $>10$  et 100UI/L [69, 73].

La non-réponse à la vaccination contre le VHB est définie par un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 UI/L, 4 à 8 semaines après la dernière injection du schéma vaccinal complet [74].

A notre connaissance, aucune étude concernant l'état de vaccination n'a été menée auparavant en Algérie. Il n'existe pas de données relatives à la réponse à la vaccination contre l'hépatite B en Algérie.

Au terme de notre étude, nous avons retrouvé que la vaccination anti VHB a conféré une immunité protectrice chez 79.04 % des sujets recrutés, contre 20.96% qui étaient non immunisés (taux d'anticorps anti-HBs  $< 10$ UI/L).

Selon le rapport de l'OMS 2017, et d'après les dernières estimations, la série vaccinale complète induit la constitution de titres d'anticorps protecteurs chez plus de 90-95 % des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes. La protection acquise dure au moins 20 ans et probablement toute la vie, 5 à 10 % des individus vaccinés échouent à développer une réponse au vaccin de l'hépatite B. Des prédispositions génétiques et la faiblesse de l'activation lymphocytaire sont impliquées dans cette non réponse [75].

Dans notre étude, nous avons trouvé un taux plus élevé des non immunisés, ceci peut être expliqué par le non suivi du schéma complet de vaccination chez une partie des sujets recrutés (étudiants). Le dosage des anticorps anti-HBs a montré que 408 (20.96 %) ont un taux d'Ac anti-HBs < à 10 UI/l (non immunisés), 680 (34.92 %) ont un taux d'Ac anti-HBs compris entre 10 et 100 UI/l (modérément immunisés) et 859 (44.12 %) ont un taux d'Ac anti-HBs > à 100 UI/L (fortement immunisés).

Le taux des anticorps anti-HBs chez le personnel médical est de 97.50 % suivi par les enfants avec un taux de 89.48%. Les étudiants possèdent un taux de 66.34%. Les malades hémodialysés ayant le taux le plus faible de 49.62 %.

Les facteurs de moins bonne réponse à la vaccination sont nombreux notamment : l'âge (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, l'existence d'une comorbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, parfois c'est lié seulement à un état d'immuno-suppression (infection VIH, traitement immunosuppresseur, hémodialyse), et aussi chez les porteurs de phénotype HLA-DR3 ou DR7 [74].

Dans notre étude, nous notons que 60.54 % (247 cas) des sujets non immunisés sont du sexe féminin contre 39.46 % (161 cas) du sexe masculin, avec une sex-ratio de 0.65. (P=0.008). Cette prédominance féminine peut être expliquée par la nature de la population d'étude qui est dominée par les étudiants en médecine et le personnel médical au CHUC.

Cette différence tient au fait que les sciences médicales semblent être les plus attirantes parmi les formations proposées notamment chez les filles, qui pensent nouer des rapports spécifiques avec cette discipline parce que soigner signifie entre autres répondre à des besoins. Compte tenu des données culturelles, les filles sont mieux préparées au moyen de l'éducation à répondre à des besoins, en position de rendre service, et parallèlement, elles ressentent très fortement le besoin d'être valorisé [76]. Ceci peut s'expliquer aussi par le fait de la forte proportion de femmes dans la profession infirmière. Ces résultats sont en rapport avec ceux de F. Braka qui a trouvé une proportion du genre féminin de 57 % en **Ouganda** [77] et de D. Noah au **Cameroun** [78] qui a trouvé une proportion de 69 % du genre féminin proche de notre étude.

Le système immunitaire est fonctionnel dès la naissance et persiste tout au long de la vie. Des différences dans la réponse immunitaire existent selon l'âge, particulièrement chez les très jeunes enfants et les personnes âgées.

Une réponse immunitaire insuffisante chez 10 % de la population mondiale est associée à un âge plus avancé. Dans notre étude, les sujets âgés de plus de 40 ans ont un taux de non immunisation contre le virus de l'hépatite B de 28.18 %.

Une étude menée chez 102 volontaires (âge supérieur à 40 ans) dont aucun marqueur de l'HVB n'est détecté chez eux, et qui ont reçu 03 doses de 20 µg de vaccin suivant le schéma 0-1-6 mois, ont montré un taux de non réponse vaccinale de 21 % [79].

La mauvaise réponse avec l'âge peut être expliquée par plusieurs facteurs : le défaut de la réponse innée et le déficit d'une réponse adaptative et la persistance de la mémoire immunitaire, réduite chez le sujet âgé. Le vieillissement altère ces réponses adaptatives par plusieurs mécanismes, le défaut de régénération hématopoïétique des progéniteurs lymphoïdes affecte les lymphocytes T et B [80], du fait de défauts de réparation de l'ADN et d'altérations du microenvironnement des tissus médullaire et lymphoïde. De plus, l'involution thymique sensible dès la puberté et très significative après 40 ans, aboutit à la baisse de production de lymphocytes T matures à partir de ces progéniteurs et donc à la diminution de lymphocytes T CD8+ et CD4+ naïfs circulants [48].

Le phénomène de « Inflammaging » ou l'augmentation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires et l'influence des coinfections (Cytomegalovirus) et la présence de comorbidités, favorisent la dérégulation immune et l'augmentation des manifestations auto-immunes avec l'âge [80].

Parmi les 1947 sujets de notre étude, 56.91 % (1108 cas) ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 03 doses, 17.82 % (347 cas) ont bénéficié de 02 doses et 8.27 % (161 cas) ont bénéficié de 06 doses vaccinales.

La conduite à tenir en cas de non réponse comporte l'injection de doses supplémentaires avec contrôle après chaque dose. Au maximum, 3 doses en plus de la primo-vaccination sont possibles. D'autres alternatives se sont révélées efficaces mais sont sujettes à discussion selon les cas. Il peut s'agir de l'injection d'immunoglobulines spécifiques en cas d'exposition [81].

Selon la littérature, l'administration d'une à trois doses additionnelles de vaccin permet d'obtenir une réponse dans 38 % des cas après une dose supplémentaire et dans 75 % des cas après un schéma de renforcement complet (06 doses) [75].

## 6.2 Étude de la réponse vaccinale selon les sous populations

### 6.2.1 Sous population personnel médical

#### 6.2.1.1 Taux des anticorps anti-HBs

La couverture vaccinale contre l'hépatite B a été analysée parmi les travailleurs de la santé ayant des antécédents de vaccination connus. Les tests HBsAg auto déclarés étaient négatifs.

Notre étude a évalué le statut vaccinal contre le VHB dans une population de 519 professionnels de santé, associé à une recherche quantitative des anticorps anti-HBs, marqueurs d'immunisation contre le VHB et des anticorps anti-HBc, marqueur du contact naturel avec le virus. Ce marqueur permet de différencier une immunisation vaccinale d'une immunisation naturelle par contact avec le virus.

Les personnels de la santé sont considérés comme immunisés contre l'hépatite B s'ils produisent une attestation médicale comportant un résultat, même ancien, indiquant la présence, dans le sérum, d'anticorps anti-HBs à une concentration supérieure à 100 UI/L [75].

Le risque de contact avec le VHB est plus élevé pour les professionnels de santé, il est entre 03 à 05 fois supérieur à celui de la population générale [68].

Le dosage des anticorps anti-HBs a montré que 13 (2.5%) ont un taux d'Ac anti-HBs < à 10 UI/L(non immunisés), 150 (28.90%) ont un taux d'Ac anti-HBs compris entre 10 et 100 UI/L(modérément immunisés) et 356 (68.59%) ont un taux d'Ac anti-HBs > à 100 UI/L (fortement immunisés).

Les taux de couverture vaccinale contre le VHB chez les soignants est variable d'un pays à l'autre. En effet, les études réalisées en France, et aux États-Unis rapportent des taux élevés bien que ces pays fassent partie de la zone de faible endémie. Alors que dans les pays de moyenne à forte endémie (Afrique par exemple), la couverture vaccinale des personnels de soins reste insuffisante [68].

Le taux d'immunisation par vaccination contre l'hépatite B chez le personnel médical dans notre étude est de 97.50 %. Ce taux élevé est similaire à une étude réalisée en **France** en 2009 (97.0 %) [82] et proche du taux retrouvé dans une étude faite dans six villes de **Chine** (86.4%) [83]. Il est proche aussi de celui d'autres pays : **Brésil** 2009 (82,4 %) [84]. **Belgique** 2004 (84,9 %) [85].. **Italie** 2006 (85,3 %) [86]. **Japon** 2016 (83,7 %) [87].

Des résultats très différents sont retrouvés en **Ethiopie** [88] et en **Côte d'ivoire** [89] qui ont détecté des taux très bas : 30.30 % et 47.42 % respectivement.

## 6.2.1.2 Aspects sociodémographiques

### 6.2.1.2.1 Âge

L'âge des sujets de notre étude varie entre 19 et 66 ans avec une moyenne de 37.9 ans  $\pm$  10 ans. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Ouédraogo H et al. (37.9 ans  $\pm$  10 ans) [90].

Ils se rapprochent de ceux obtenus au **Cameroun** par D. Noah et al. avec 40.69 ans  $\pm$  9.29 [78], et des résultats obtenus par K.Djeriri et al. avec 41,4  $\pm$  7ans [91]. Mais ils sont plus faibles que ceux de F. Barka et al. avec 45.7  $\pm$  8 ans [77].

La tranche d'âge majeure des sujets vaccinés est celle des 31-40 ans, suivie par la tranche d'âge des 19-30 ans. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par l'étude de D. Noah et al. dont la tranche d'âge majoritaire était de 41-50 ans, suivie de celle des 31- 40 ans [78] mais similaire aux résultats de H. Ouédraogo et al. [90] et O. Aydemir et al. [92] dont la tranche d'âge majoritaire était de 20-30 ans.

La moyenne d'âge est en rapport avec la nature de l'étude et l'âge de recrutement de la majorité des sujets de notre population qui sont des praticiens hospitalo-universitaires.

La faible couverture vaccinale chez les travailleurs de la santé âgés de plus de 50 ans est, en partie, attribuée à la réticence des cadres supérieurs à recevoir le vaccin contre l'hépatite B avant 1992. Depuis cette date, la vaccination est plus acceptée.

L'analyse des caractéristiques associées au statut vaccinal montre que l'âge du personnel influence la réponse. Chez les répondus, on note que 150 ont un âge jeune de moins de 30 ans, 157 entre 31-40 ans. Par contre, parmi les 13 non répondus, 06 sujets ont un âge de 61-70 ans (46.15 %) et 04 ont un âge de 51-60 ans (30.77 %). Il existe donc une relation significative entre l'âge avancé et le non ou mal réponse vaccinale ( $P = 0.002$ ).

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus en **Chine** par Q. Yuan et al. [93] et proches de ceux de H.Tatsilong et al. au **Cameroun** ( $P=0.004$ ) [94]. Ils ne concordent pas avec l'étude d'O. Aydemir et al. en **Turquie** [92] qui ne trouvent aucune relation entre l'âge avancé et la réponse vaccinale ( $P=0.880$ ).

Une étude réalisée au **Portugal** par C. Osti et J. Marcondes-Machado a rapporté que les personnels les plus âgés ont également montré une non-réponse plus élevée : l'âge moyen des travailleurs avec des anti-HBs de 0 U/L était de 52.3 ans, et ceux avec des anti-HBs de plus de 100 UI/L était de 38.4 ans,  $P < 0.02$  [95]. Une étude réalisée en **Iraq** par H. Sagvan et al. a rapporté que la bonne réponse vaccinale est corrélée avec l'âge moins de 40 ans ( $P = 0.03$ ) [96].

#### 6.2.1.2.2 Sexe

Selon le sexe, la population de notre étude est majoritairement féminine avec 363 cas (69.94%). Ceci peut s'expliquer par la forte proportion des femmes dans la profession médicale et paramédicale.

Sur les 13 non-répondeurs, 07 sont du sexe féminin et 06 du sexe masculin, soit une sex-ratio de 0.85. Et une  $P = 0.437$ .

Ces résultats sont similaires à ceux de D. Noah et al. (69%) et proches de ceux de F. Braka et al. qui ont trouvé une proportion du personnel féminin de 57% en **Ouganda** [77, 78] et aussi de ceux de H. Ouédraogo et al. qui ont trouvé une proportion féminine de 59.8% au **Burkina Fasso** [90].

#### 6.2.1.2.3 Profession

L'échantillon était constitué majoritairement du personnel médical (46.82%, 243 cas) et paramédical (39.50 %, 205 cas), et à moindre degrés des administrateurs et agents du corps commun (13.68 %, 71 cas). On peut expliquer l'importance du nombre des vaccinés par le fait qu'au cours de ces dernières années, les jeunes personnels médicaux reconnaissent mieux les risques professionnels de contracter l'hépatite B en milieu hospitalier et ont une bonne tendance à se faire vacciner contre l'hépatite B après la preuve de son innocuité et de son efficacité.

Il est également apparu que le personnel médical est significativement mieux vacciné ( $p = 0,005$ ) que les autres catégories professionnelles, à savoir les infirmiers, les aides-infirmiers, les techniciens de laboratoire et le personnel de soutien. Ce résultat pourrait s'expliquer par un niveau de connaissances plus élevé chez le personnel médical sur l'hépatite B et sur la nécessité du respect du calendrier vaccinal. Certains auteurs avaient déjà rapporté des résultats similaires notamment au **Pakistan** [97], au **Sénégal** [98], et en **Afrique de Sud** [99].

Ces résultats sont aussi similaires aux résultats rapportés par Pj. Lu et al. aux **États-Unis** [100] et par H.Ouédraougo et al. [90] au **Burkina Fasso** et sont différents des résultats obtenues par G. Abeje et M. Azage en **Etiopie** [101] et D.Noah et al. au **Cameroun** [78] qui ont rapporté que les infirmiers présentent la majorité des vaccinés (61.9 %).

#### 6.2.1.2.4 IMC

Dans notre étude, nous avons trouvé une étroite relation entre l'obésité et la non réponse vaccinale : 10 des 13 non répondeurs sont obèses . $P = 0.001$ .

Notre résultat est proche de celui rapporté dans l'étude de Z. Karacaer et al. en **Turquie** avec une  $P = 0.003$  [102].

Le surpoids, exprimé dans la plupart des études sous forme d'indice de masse corporelle (poids corporel en kilogrammes/taille en mètres carrés), a été suggéré comme facteur de risque d'échec vaccinal. Ce fait est principalement observé chez les personnes très obèses [72].

L'obésité est généralement associée à des formes d'inflammation chronique, l'inflammation systémique et intrinsèque des lymphocytes B induite par la leptine produite par les cellules adipeuses peut moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives. L'incubation des cellules B d'individus maigres avec de la leptine a augmenté le transducteur de signal phospho-AMP et l'activation du facteur de transcription (STAT) -3, crucial pour la production de TNF- $\alpha$ , et a diminué la protéine kinase activée par phospho-AMP, l'enzyme de détection d'énergie qui pourrait influencer les réponses immunitaires aux infections virales ou aux vaccins [103].

Les perturbations endocriniennes et métaboliques qui sont liés à l'obésité ont des conséquences très variées sur la santé [104].

Ces dernières années, plusieurs études ont démontré que ces perturbations métaboliques avaient des conséquences sur le système immunitaire. Les chercheurs estiment ainsi que l'abondance de tissus adipeux affaiblit et perturbe le fonctionnement des leucocytes, cellules impliquées dans la réponse immunitaire. En conséquence, les personnes en situation de surpoids sont plus facilement affectées par les bactéries et les virus et guérissent moins facilement. Mais cela affecte aussi leur capacité à développer des anticorps, notamment lorsqu'elles se font vacciner [103-105]. A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes de 18 ans et plus, étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses [106]. Près de 13% de la population mondiale est obèse, et le chiffre monte à près de 30% dans certains pays (Mexique, États-Unis ...). La question n'est donc pas anodine. Si les vaccins contre l'hépatite B s'avèrent moins efficaces sur les personnes souffrant de surpoids, c'est une problématique de santé publique fondamentale [107].

#### **6.2.1.2.5 Notion de tabagisme**

Dans notre étude, parmi les 13 non répondants, 08 (61.54 %) sont des fumeurs ( $P=0.001$ ). Plusieurs études ont montré l'influence du tabagisme sur le système immunitaire. Une étude faite à **Bangladesh** par M. Shaha et al. a rapporté des résultats similaires aux nôtres [108].

L'altération de la formation des anticorps anti-HBs s'est avérée significativement élevée chez les fumeurs. La fréquence de développement des anticorps anti-HBs protecteurs ( $\geq 10$  UI / L) parmi une population vaccinée était presque neuf fois inférieure chez les fumeurs. Ces données suggèrent que le développement des anticorps-anti-HBs, soit naturellement après l'infection, soit après la vaccination, est significativement plus faible chez les fumeurs. Il est nécessaire de vérifier le statut

anti-HBs chez les fumeurs après la vaccination, une vaccination de rappel doit être administrée si le titre d'anticorps anti-HBs diminue en dessous du niveau protecteur (10UI/L) [108].

Les pathologies associées à l'usage du tabac sont nombreuses et bien connues, en particulier les cancers des interfaces épithéliales bronchiques, ORL et vésicales. Mais d'autres anomalies à composante immunitaire lui sont aussi reliées. Les mécanismes physiopathologiques reliant exposition tabagique et pathologies sont paradoxalement encore mal connus, en particulier ceux concernant le système immunitaire et plus encore ceux mettant en jeu le système immunitaire. Au niveau de l'immunité systémique, l'exposition tabagique induit un déficit immunitaire acquis, au moins partiel, qui peut favoriser le développement de phénomènes d'hypersensibilité et de pathologies auto-immunes. En ce qui concerne le système immunitaire humorale, l'exposition à la fumée de tabac induit des anomalies acquises de l'immunité innée aussi bien que de l'immunité adaptative, auxquelles s'ajoutent des phénomènes inflammatoires locaux [109].

Le tabagisme a un impact à la fois sur l'immunité innée et adaptative et joue un double rôle dans la régulation de l'immunité soit en exacerbant les réponses immunitaires pathogènes, soit en atténuant l'immunité défensive. Les cellules immunitaires adaptatives affectées par le tabagisme comprennent principalement les cellules T auxiliaires (Th1/Th2/Th17), les cellules T régulatrices (CD4+ et CD25+), les cellules T CD8+, les cellules B et les lymphocytes T/B mémoires tandis que les cellules immunitaires innées affectées par le tabagisme sont principalement des DC, des macrophages et les cellules *Natural Killer* (NK) [110].

#### 6.2.1.2.6 Accident d'exposition au sang

Dans notre étude, les 13 non réponders n'ont aucun antécédent d'exposition au sang et les 23 sujets exposés sont des réponders. On peut expliquer ce statut par une meilleure prise en charge des personnes exposées.

Sukriti et al. ont rapporté dans une **étude indienne** que 30 personnels ayant subi un accident d'exposition au sang parmi 150 n'ont pas répondu à la vaccination contre l'hépatite B [111].

Par ailleurs, le risque de contacter l'HVB par le personnel de santé est quatre fois plus élevé que dans la population générale [68]. Pour une personne non immunisée, le taux de transmission du VHB, après une piqûre, varie de 6 à 30 % en fonction de la virémie du patient source. D'autre part, le traitement de l'HVB très avancé actuellement dans les pays occidentaux, associe les antiviraux et les immuno-modulateurs. Il n'est pas toujours accessible dans tous les pays. C'est pourquoi l'OMS recommande la vaccination contre l'hépatite B comme seul moyen efficace de lutte contre cette maladie, associée aux mesures d'hygiène hospitalière [68].

### 6.2.1.3 Pathologies cliniques

Certaines maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale, cardiopathies...) s'accompagnent de déficits immunitaires et d'une susceptibilité accrue aux infections.

#### 6.2.1.3.1 Diabète

Dans notre étude, le diabète est significativement lié à une mauvaise réponse à la vaccination, 69.23 % (09 cas) des non répondeurs (13 cas) sont des diabétiques avec une  $P=0.001$  proche d'une étude menée à Dhaka, **Bangladesh** par M. Shaha et al. [108]. Par contre, W.Qiang He et al. aux **États-Unis** ne trouvent aucune relation significative entre le diabète et la mauvaise réponse vaccinale [112].

La réponse vaccinale est liée à une réponse immunitaire efficace caractérisée par l'activation des lymphocytes NK, un sous-type de lymphocytes impliqué dans l'élimination des agents infectieux et des cellules tumorales par l'activation des lymphocytes T et B, similaire aux cas d'infection naturelle [113].

Pour clarifier ce lien, une équipe de recherche, de J. Berrou et al. s'est intéressée aux cellules NK [113]. L'étude a comparé les échantillons de sang de 51 diabétiques et de témoins. Ils ont constaté que deux sous-types de cellules NK (NKG2D+ et NKp46+) étaient sous-représentés dans le sang des patients diabétiques. Ils y étaient en outre moins fonctionnels : « La dégranulation ne se fait pas correctement. Cela signifie que ces cellules NK libèrent moins d'enzymes destinées à éliminer les cellules cibles ». Par ailleurs, il est apparu que plus la glycémie est élevée, plus la quantité de cellules NKG2D+ est diminuée, suggérant un lien de cause à effet entre la maladie et l'altération du système immunitaire. Cela pourrait également expliquer pourquoi le risque septique est plus élevé en cas de diabète déséquilibré ou d'hyperglycémie aiguë [113].

Ensuite, une étude menée dans des modèles murins (2018) a montré que les cellules NK jouaient un rôle dans le contrôle de la réponse anticorps. Ce rôle régulateur des cellules NK n'ayant pas été étudié chez l'homme, les chercheurs du Duke Human Vaccine Institute ont cherché à répondre à cette question. Leurs analyses montrent bien que les cellules NK humaines ont la capacité de contrôler le nombre de lymphocytes T auxiliaires ainsi que la réponse anticorps [114].

#### 6.2.1.3.2 HTA

Notre étude a trouvé que l'HTA n'influence pas la réponse immunitaire vaccinale car 1 seul cas (7.69 %) des non répondeurs est hypertendu. Ceci est constaté aussi dans une étude en **Inde** [111].

#### **6.2.1.3.3 Anémie**

Les sujets souffrant d'anémie peuvent être à risque accru de complications issues de maladies évitables par la vaccination. Dans notre étude, tous les non répondeurs ne souffrent pas d'anémie. Le même résultat est rapporté par l'étude menée par L. Coppeta et al. en **Italie** [115].

#### **6.2.1.3.4 Maladies auto-immunes**

Six (06) sujets parmi les 13 non répondeurs ont une maladie auto-immune avec une relation significative  $P=0.004$ , similaire aux résultats obtenus dans l'étude réalisée par Q.Yuan et al. en **Chine**.  $P < 0.05$  [93].

Les maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques (SEP), le lupus et les maladies rénales à médiation immunitaire ne sont pas des contre-indications à la vaccination anti-hépatite B. L'efficacité de la vaccination chez ces patients a été démontrée, mais beaucoup moins que celle observée chez des personnes saines [116].

Plusieurs études ont également permis de démontrer la bonne tolérance à la vaccination des patients atteints de maladies auto-immunes. A ce jour, aucune donnée n'indique que la primo-vaccination ou le rappel accroissent le risque de rechutes ou de développement de maladies auto-immunes de *novo*. En particulier, dans le cas de la sclérose en plaque, plusieurs études ont démontré que la vaccination n'induit pas de risque de poussées de SEP. Il faut noter que d'autres études visant à démontrer l'efficacité et la sécurité des vaccins pour les personnes atteintes de maladies auto-immunes sont en cours [117].

Si les études démontrent que les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et soumis à des traitements peu immunosuppresseurs ont une réponse immunitaire post-vaccination satisfaisante, il existe toutefois un risque de mauvaise ou non réponse pour les patients atteints de maladies auto-immunes et recevant un traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites<sup>17</sup>, ou du Rituximab<sup>18</sup>. Une étude récente estime que près d'une personne sur 10, atteinte d'une maladie auto-immune inflammatoire à médiation immunitaire ne développerait pas de réponse satisfaisante à la vaccination anti hépatite B [118].

#### **6.2.1.3.5 Infection HCV**

Parmi Les 13 sujets non répondeurs, un (01) présente une sérologie HCV positive. Diverses études ont montré que les patients cirrhotiques ou les patients souffrant d'une hépatite C peuvent bénéficier d'une double dose du vaccin (deux fois 40 microgrammes chez les adultes) pour une séroconversion du fait de la mauvaise réponse à la vaccination [119].

L'atteinte hépatique entraîne un déficit immunitaire en fonction de l'âge de l'infection et de la gravité des lésions évolutives liées à cette infection. Les patients souffrant d'une hépatopathie chronique ont un système immunitaire cellulaire mais aussi humoral compromis. Par ailleurs les patients cirrhotiques ont une fonction hépatocellulaire réduite [120].

Cependant, l'immunogénicité de la vaccination de personnes saines (comme la capacité d'obtenir une réponse d'anticorps en-dessus d'une valeur considérée comme limite) n'est pas la même que celle des patients immunodéprimés. Ce concept est important parce que l'efficacité d'une immunisation est encore élevée au début de la maladie hépatique, lorsque le système immunitaire n'est pas encore compromis. Plus tard, avec la progression de la maladie, le taux de séroconversion s'abaisse progressivement [121].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la réponse immunitaire réduite chez le patient atteint de cirrhose, comme une lymphopénie, une altération des sous-populations de lymphocytes T, une altération de l'interaction entre les antigènes et les cellules T et enfin une prolifération anormale des lymphocytes T activés.

La réponse est encore plus défavorable chez les patients immunodéprimés après transplantation. Ainsi, les patients en attente de transplantation devraient être vaccinés dès que possible puisqu'après la transplantation, la réponse risque d'être inefficace [121].

#### **6.2.1.4 Réponse selon la stratégie vaccinale**

##### **6.2.1.4.1 Nombre des doses**

L'analyse des données relatives au statut vaccinal des sujets étudiés montre que 97.50 % des professionnels de santé sont vaccinés contre le VHB suivant un schéma vaccinal.

De nos résultats, il ressort que 54.14 % (281 cas) de l'échantillon de professionnels de santé ont reçu 03 doses et 35.83 % (186 cas) ont bénéficié de 02 doses. Nous notons que des sujets ont reçu jusqu'à 7 doses (un cas) et même 8 doses (02 cas).

Le respect du calendrier vaccinal avec 03 doses est faible, 35.83 % ont reçu 02 doses seulement. Une étude montre un taux similaire à 32 % en Iran menée par M.Moghadami et al [122].

Ce taux des anticorps anti HBs satisfaisant après 02 doses est en relation avec le caractère du vaccin de l'hépatite B qui est très immunogène.

Nous avons noté que 186 personnes (35.84 %) sont bien immunisées avec un taux >100UI/L après 2 doses vaccinales, et 65 cas (12.52 %) sont moyennement immunisés avec un taux entre 10

et 100UI/L. Par ailleurs, 268 cas (51.63 %) ne sont pas immunisés avec un taux <10UI/L après le schéma de 02 doses vaccinales.

Après injection de 03 doses, 52 (10.02 %) personnes ne sont pas immunisées, en revanche 178 (34.30 %) sont moyennement immunisés et 289 (55.68 %) sont fortement immunisées.

L'administration d'une à trois doses additionnelles de vaccin a permis d'obtenir une réponse dans 50 % des cas après une dose (26 cas) et dans 75 % (39 cas) des cas après 3 doses. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude au **Sud Est de l'Asie** menée par L. Childs et al. avec 68 % de réponse après 03 doses [123] ; et sont loin de ceux de l'étude de H.Tatsilong et al. au **Cameroun** qui ont rapporté un taux d'immunisation de 24 % après 03 doses [94].

Les trois doses (ou plus) du vaccin devraient toutes être administrées afin d'atteindre une protection optimale des personnels vaccinés, car la production d'anticorps induite après la vaccination dépend en partie du schéma vaccinal. En effet, la forte immunogénicité du vaccin anti-VHB est bien connue, mais elle se manifeste moins lorsque le vaccin est administré à l'âge adulte que lorsqu'il l'est au plus jeune âge.

Afin de pouvoir faire bénéficier les professionnels exposés de doses additionnelles en cas de non-réponse à la vaccination, un contrôle des anticorps anti-HBs post-vaccinaux est donc préconisé. Ce contrôle a un deuxième intérêt : il permet de dépister les porteurs chroniques du VHB. En effet, lors de sa réflexion sur la prévention de la transmission soignant-soigné, le rapport de l'OMS [68] a souligné que parmi les soignants impliqués dans des transmissions soignant-soigné du VHB, certains avaient été vaccinés alors qu'ils étaient porteurs d'une infection chronique.

Ce rapport a conduit à une modification de la réglementation, qui impose désormais la vérification de l'immunisation et de l'absence d'infection par le VHB pour tous les étudiants et personnels de santé relevant de la vaccination obligatoire contre le VHB. En pratique, un sujet ayant un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 100 UI/L est considéré comme immunisé et non porteur du virus, même en l'absence de documentation d'une vaccination antérieure. Lorsque le titre des anticorps est entre 10 et 100 UI/L, il est possible, bien qu'exceptionnel, que la personne soit malgré tout porteuse concomitamment de l'antigène HBs. Cette hypothèse doit être éliminée par la recherche de l'anticorps anti-HBc. Si elle est négative, la personne est considérée comme immunisée sous réserve que le schéma vaccinal soit complet, il sera donc complété s'il est incomplet [68]. Lorsque le titre des anticorps est inférieur à 10 UI/L, la vaccination doit être réalisée ou complétée. Si la négativité persiste après un schéma de 3 doses, des doses additionnelles sont possibles. Un dosage des anticorps anti-HBs sera réalisé un à deux mois après chacune des injections.

L'HVB pourrait être éliminée par la mise en place d'une vaccination universelle, avec comme avantage d'éliminer la principale cause du carcinome hépatocellulaire (CHC). Le succès des programmes de vaccination est documenté dans les pays à forte endémie tels que Taïwan et la Gambie où la prévalence du VHB est passée de 10 à 1,1 et 0,6% respectivement après introduction des programmes de vaccination [68].

#### **6.2.1.4.2 Ancienneté de la vaccination**

Le nombre de non répondeurs le plus élevé est retrouvé chez les sujets dont la vaccination date de 5-10 ans ,06 cas, suivi par ceux dont la date dépasse 15 ans (04 cas ), (P = 0.001).

D'après les données de la littérature, il est évident que les taux d'anticorps diminuent avec le temps : l'atteinte du titre maximal d'anticorps se fait généralement environ un mois après la dernière dose de vaccin. Une chute progressive du titre des anticorps se produit au fil des mois, mais la tendance à la baisse de la concentration d'anticorps ralentit dans le temps[68].

Une étude prospective réalisée chez des personnels de santé vaccinés, par S. Heidari et al. a démontré que le taux des anticorps anti HBs diminuait significativement depuis la dernière vaccination [124]. De plus, le taux de réponse au vaccin contre l'hépatite B est significativement plus élevé chez les personnes ayant une durée courte entre la date de vaccination et le test sérologique par rapport aux personnels vaccinés depuis plus des 15 ans.

L'étude a montré que les taux des anticorps anti-HBs diminuent selon une moyenne géométrique, de 516 UI/L après la vaccination à 24 UI/L 18 ans après. Les personnes vaccinées depuis 18 ans ont le taux le plus bas des anticorps anti-HBs [124].

Une autre étude japonaise [87] a rapporté que les niveaux des anticorps anti-HBs diminuent après 10 à 31 ans et tombent en dessous d'un niveau considéré comme protecteur dans environ 25 % des cas .

Enfin, la réponse rapide et forte à un vaccin de rappel suggère une réponse amnésique de longue durée. La vaccination contre l'hépatite B offre une protection à long terme contre l'hépatite B [125].

### **6.2.2 Sous population étudiants**

Les étudiants des professions médicales doivent être protégés contre l'hépatite B au début de leurs études, ou au moins au début de leurs stages.

Le recueil des données par envoi du questionnaire en ligne, à l'aide d'un lien web, est rapide, facile d'utilisation et adapté à une population étudiante jeune.

Le nombre d'étudiants recruté est de 615, reparti entre les trois spécialités en sciences médicales (Médecine, Pharmacie et Chirurgie dentaire).

### 6.2.2.1 Taux des anticorps anti HBs

Tous les étudiants ont été testés pour la détection des anticorps anti-HBs. Sur les 615 participants, plus du tiers, soit 207 (33.66 %) sont non immunisés (titre des anticorps anti-HBs <10 UI/L), Et 408 (66.34 %) sont immunisés. Parmi eux, 236 (38.37 %) sont moyennement immunisés (anticorps anti-HBs = 10-100 UI/L) et 172 (27.97 %) sont bien immunisés (anti-HBs > ou =100 UI/L).

Ces résultats définissent le taux des anticorps anti-HBs et non un statut de non réponse vaccinale concernant cette sous population car le schéma vaccinal et le nombre des doses sont mal respectés. Cette étude vise à évaluer l'état réel de la vaccination contre l'hépatite B chez nos étudiants.

L'occasion la plus importante de se faire vacciner reste les campagnes de vaccination à l'université.

Le vaccin contre l'hépatite B suscite la formation d'anticorps protecteurs chez plus de 90 % des personnes vaccinées immunocompétentes. Son efficacité contre la maladie et l'infection chronique est du même ordre. Environ 5 à 10 % des sujets vaccinés sont des non-répondeurs (anti-HBs < 10 UI/L) ou des faibles répondeurs (anti-HBs < 100 UI/L) [126].

Plusieurs études ont été menées chez les étudiants en sciences médicales mais la plupart visent le niveau de connaissances concernant la vaccination ou la persistance des titres des anticorps anti-HBs chez des étudiants vaccinés à la naissance. Peu d'études ont visé l'évaluation de l'état d'immunisation de ces étudiants, population à haut risque surtout durant les premières années de stage et d'exposition au risque d'infection par le VHB.

Dans notre étude, 33.66 % (207) des étudiants sont non immunisés, ce résultat est proche de celui obtenu par A. Trevisan et al. en **Italie** [127], et de W. Mahallawi en **Arabie saoudite** [128], qui ont rapporté des taux de non immunisation de 31.4 % et 32 % respectivement ; mais loin de ceux de H. Srour et M. Mashlah à **Damas** qui ont rapporté un taux de non immunisation seulement de 10 % [129].

Nous avons noté que 66.34 % des étudiants sont immunisés. Ce taux est plus élevé que celui retrouvé dans une étude de Mj. Lohouè Kouacou et al. en **Côte d'Ivoire** (estimé à 38.4 %) [130].

Une autre étude faite par E. Servais. au **Cameroun** avait révélé un résultat encore plus faible avec 30.20 % des étudiants immunisés, seulement [131].

Notre résultat est inférieur à celui de A. Beurenaut et al. en **Bourgogne (France)** en octobre 2012, avec un taux d'immunisation très élevé, de 82.86 % des étudiants en Médecine et en Pharmacie [132].

Ce niveau des anticorps anti-HBs chez nos étudiants est insuffisant pour assurer une immunité de groupe protectrice, de par leur présence dans les services cliniques et biologiques des hôpitaux. Ils sont donc exposés au risque d'infection par ce virus.

Ce niveau bas de couverture vaccinale pourrait s'expliquer sur le fait de l'absence des recommandations vaccinales auxquelles tous les étudiants en santé doivent être soumis avant de commencer à exercer dans les structures sanitaires, avec contrôle sérologique des anticorps anti-HBs, mais aussi à l'absence de programme de vaccination organisé par les facultés de médecine et les hôpitaux. Les étudiants vaccinés en 2014 présentent la tranche la plus élevée des étudiants vaccinés avec un titre < 10 UI/L. à l'occasion d'une campagne de vaccination. Chez les 408 sujets répondeurs (172 très bons et 236 moyennement), c'est l'année 2019 qui est en première position (avec 65 et 75 cas respectivement) après un effort de sensibilisation mené en ligne dans les groupes des étudiants.

### **6.2.2.2 Aspects socio-démographiques**

L'étude des données socio-démographiques de la population des étudiants vaccinés montre une différence au niveau du genre, de la tranche d'âge et de la spécialité.

#### **6.2.2.2.1 Âge**

La tranche d'âge la plus représentée est celle des 23-25 ans avec 479 cas (77.89%), ce résultat est différent de l'étude faite par A Beurenaut et al. en **Bourgogne** où la tranche d'âge 19-21 ans était la plus représentée [132].

La tranche d'âge peut dépendre de l'âge des internes (6ème année Pharmacie et Chirurgie Dentaire et 7ème année Médecine). En effet, c'est pendant l'internat que l'intention de se faire vacciner est la plus importante en comparaison avec les autres étudiants des autres années universitaires, à cause de leur pratique pendant les stages de fin de cycle dans les hôpitaux.

Nous avons trouvé que la même tranche d'âge est non immunisée (79.23%) ce qui se rapproche avec l'étude de W. Mahallawi (71%) [128].

#### **6.2.2.2.2 Sexe**

Nos résultats montrent un nombre plus élevé des étudiantes, 80.65% (496 cas) par rapport aux étudiants. Cette différence s'explique par la répartition globale des étudiants inscrits à la faculté où

la majorité sont des étudiantes. Le recrutement dans l'étude dépend de la nature de la population inscrite en sciences médicales dans notre Faculté de Médecine qui est majoritairement féminine. Et ce type de recrutement influence systématiquement le taux d'immunisation qui est plus élevé chez le genre le plus recruté.

Ce taux des anticorps anti-HBs est de 83.72% (144 cas) chez les étudiantes et de 16.28% (28 cas) chez les étudiants. La différence entre le sexe et la séropositivité des anticorps anti-HBs est statistiquement non significative ( $P=0.342$ ).

Ce résultat concorde avec d'autres études qui ont rapportées une tendance en termes de titres d'anticorps anti-HBs inférieurs chez les hommes par rapport aux femmes. Telles l'étude de Y. Chen et al. avec une  $P=0.008$  [133] Et W.Mahalawi [128], avec des taux d'anti-HBs plus élevés chez les étudiantes que chez les étudiants ( $P=0.001$ ). Ce qui indique une réponse immunitaire humorale plus forte au vaccin chez les femmes.

D. Noah et al. au **Cameroun** [78] ont fait la même observation concernant le sexe des réponders avec 58,40 % de participantes.

A. Beurenaut et al. en **Bourgogne** [132] ont réalisé une étude sur la couverture vaccinale des étudiants en science médicale, parmi les étudiants réponders en médecine et pharmacie (63,40 %) sont des femmes.

La différence de sexe est un facteur affectant la réponse vaccinale, les femmes expriment généralement des niveaux plus élevés d'anticorps et de cytokines Th2 stimulant les anticorps [128].

Les femmes ont également une réponse immunogène plus forte au vaccin contre le VHB avec une séropositivité anti-HBs plus élevée et un risque réduit d'infection par l'hépatite B.

Les différences de réponse vaccinale entre les deux sexes pourraient être dues aux effets opposés des hormones sexuelles androgènes et œstrogènes [134, 135].

#### 6.2.2.2.3 Spécialité

La majorité des étudiants vaccinés est représentée par les étudiants en Médecine : 262 cas (42.60%), puis par les étudiants en Pharmacie : 209 cas (33.98%) suivis par les étudiants en Chirurgie Dentaire : 144 cas (23.41%), nos résultats sont similaires à ceux de l'étude d'A. Beurenaut et al. [132] qui rapporte aussi que les étudiants en Médecine sont les plus vaccinés (83%). Ainsi qu'à l'étude de MP.Chingle et al. au **Nigeria** en 2017 [136]. qui rapporte un taux de vaccination chez les étudiants en Médecine et en sciences infirmières de 36,2 % et 36,0 % respectivement, mais plus faible chez les étudiants en administration publique (27,8 %),  $P < 0,001$ .

Dans notre étude nous notons que les étudiants en Médecine sont les plus nombreux.

La majorité des étudiants non immunisés de notre travail sont aussi des étudiants en Médecine avec 109 cas (52.66%), 62 cas d'étudiants en Pharmacie (29.95%) et 36 cas seulement sont des étudiants en Chirurgie Dentaire (17.39%).

Cette couverture vaccinale des futurs praticiens médicaux reste faible bien qu'elle soit plus élevée que celle obtenue par W. Yerbanga au **Burkina Faso** en 2016 [137] qui rapporte dans son étude que la couverture vaccinale est de 22,44% chez les étudiants en médecine suivie par celle des pharmaciens. Les étudiants en médecine et en pharmacie ont la même couverture vaccinale ( 15.2%) pour chaque filière dans l'étude de E. Servais au **Cameron** en 2014 [131].

Une étude faite par I. Khoudour et al. au niveau de Université Ferhat Abbas – Sétif 1 en **Algérie** en 2018 [138] avait révélé un résultat de 21,7% des étudiants vaccinés dans les 3 première années en pharmacie, cette proportion est très faible à cause du manque de connaissances de la population étudiée sur le risque d'infection d'hépatite B.

#### **6.2.2.2.4 Contact Ag-HBs positif**

Parmi les 207 étudiants non immunisés, 14 ont mentionné la présence d'un contact positif avec un sujet atteint par l'HBV de nature familiale. Parmi eux, 07 présentent un taux non immunisant des anticorps anti-HBs, 04 sont porteurs de l'AgHBs, 01 réside en cité universitaire. Ce résultat ouvre une parenthèse concernant deux volets de dépistage :

- L'obligation du dépistage familial fait dans l'entourage proche d'un sujet porteur de l'AgHBs. La transmission intrafamiliale est importante. Ce mode de contamination peut se produire à travers des contacts quotidiens entre membres d'une même famille sur une longue période. Les mécanismes précis de la contamination restent inconnus.
- Le dépistage est fortement recommandé dans les résidences universitaires, qui restent un milieu de contact étroit et de collectivité.

Les 07 autres étudiants présentent un taux des anticorps anti-HBs qui dépasse 10UI/L. Parmi eux, 05 sont moyennement immunisés et 02 sont fortement immunisés. Ce taux peut être expliqué par la démarche à temps pour la protection vaccinale après un dépistage familiale.

Pour les 05 moyennement immunisés, la couverture vaccinale reste insuffisante vu que la population des étudiants en sciences médicales est une population à risque élevé d'exposition, et nécessite un taux d'immunisation > à 100 UI/L.

#### 6.2.2.2.5 Tabagisme

Parmi les 615 étudiants, 13 sont fumeurs. Parmi les 207 non immunisés, nous avons trouvé 08 fumeurs (3.86%). Il n'existe pas de relation statistiquement significative dans notre étude entre le tabagisme et la réponse vaccinale avec une  $P=0.082$ .

Le tabac est inclus dans les mécanismes de non réponse vaccinale contre l'hépatite B mentionnée dans la littérature.

Une étude à Damas [129] a rapporté que la fréquence de non-réponse était nettement supérieure chez les étudiants consommant du tabac ( $P = 0,012$ ) et de l'alcool ( $P = 0,014$ ). Cette étude a montré que les non-fumeurs sont plus sensibles à la vaccination que les fumeurs. Une étude chinoise réalisée par S. Yang et al. a rapporté un risque relatif de 1.53 concernant le tabagisme comme facteur de non réponse vaccinale [104] .

Le tabagisme augmente la survenue des mauvaises réponses immunitaires, ces incidences pourraient être dues en partie à des modifications dans les fonctions immunitaires induites par l'inhalation chronique de fumée de cigarette.

L'inhalation répétée de tabac peut entraîner des changements dans les deux types de réponses immunitaires, aussi bien l'innée que l'adaptative, l'exposition au tabac peut considérablement altérer la différenciation, l'activation et la fonction des cellules dendritiques, des cellules T et des cellules B, il s'agit d'altération du rapport cellules auxiliaires/cellules suppressors (causé par augmentation des lymphocytes T) [139].

Plusieurs études démontrent que la fumée de cigarette provoque des changements morphologiques, physiologiques, biochimiques et enzymatiques sur les macrophages [110, 139-141].

La fumée de cigarette provoque le recrutement des neutrophiles vers les espaces aériens grâce à la libération par les macrophages de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 ou l'IL-8 [140].

Il a été démontré que la fumée de cigarette annule les fonctions des cellules Natural Killer qui jouent un rôle particulièrement important dans la réponse innée. Ceci pourrait expliquer pourquoi les fumeurs courent un risque plus élevé de développer une mauvaise réponse vaccinale [139].

Une étude prospective des réponses immunitaires à une vaccination standard contre l'hépatite B a été réalisée dans une cohorte appariée de 9 étudiants fumeurs (F) et 9 non-fumeurs (NF) [142]. Avec une consommation régulière de quatre cigarettes a été réalisée sous surveillance le jour de chaque vaccination. Des échantillons de sang ont été prélevés au fil du temps pour évaluer le développement de l'immunité spécifique à l'hépatite B. La majorité des sujets du groupes NF (8

sujets) et F (6 sujets) ont développé des titres d'anticorps anti-HBs > 10 UI/L, 6 NF et 5 F ont été classés comme de bons répondeurs avec un taux d'anticorps anti-HBs > 100 UI/L. Le développement d'une bonne réponse était corrélé à la présence d'une prolifération de lymphocytes T et de la production de cytokines, entraînant une distinction claire concernant le statut immunitaire des bons répondeurs par rapport aux non-répondeurs. Cependant, même s'il y avait un peu plus de non-répondeurs dans la cohorte F, il n'y avait pas de différences significatives entre la F et la NF en ce qui concerne les phénotypes des cellules sanguines périphériques ou les changements liés à la vaccination dans les réponses à l'hépatite B. Bien qu'une cohorte plus importante puisse être nécessaire pour exclure un léger effet suppresseur, ces résultats ne suggèrent pas que le tabagisme exerce un impact majeur sur le développement de l'immunité systémique à la vaccination contre l'hépatite B [142].

### **6.2.2.3 Pathologies chroniques**

#### **6.2.2.3.1 Diabète**

Dans notre étude, nous avons constaté une liaison significative entre le diabète et le taux d'immunisation contre l'hépatite B : 17 diabétiques sont non immunisées parmi 21. Le diabète est un déficit immunitaire secondaire, il peut entraîner un déficit immunitaire par dysfonctionnement des globules blancs consécutif aux taux élevés de sucre dans le sang [143].

Une étude menée en **Égypte** par HF. Hetta et al. ayant pour objectif l'évaluation de la réponse immunitaire au vaccin chez les patients diabétiques qui avaient reçu la vaccination complète contre le VHB[144]. Des échantillons de sang ont été prélevés chez des étudiants universitaires (22 diabétiques et 20 témoins). Le pourcentage de patients diabétiques ayant des titres protecteurs d'anti-HBs était significativement inférieur à celui des témoins. En conclusion, les patients diabétiques avaient une réponse immunitaire plus faible au vaccin contre le VHB au fil du temps, ce qui souligne la nécessité d'une dose de rappel [144].

#### **6.2.2.3.2 Traitement immunosuppresseur**

Il existe un risque de maladie grave et de décès si des sujets immunodéprimés sont sous-immunisés. Tous les efforts devraient être déployés pour assurer une protection adéquate par l'intermédiaire de l'immunisation [118].

Cependant, la portée et la durée de l'immunité acquise par une telle vaccination sont souvent réduites.

Bien que la réaction puisse être sous-optimale, le vaccin doit être administrée au moins 2 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur ou lorsque le traitement

immunosuppresseur est au niveau le plus bas, à moins que le risque d'exposition imminente à l'agent pathogène soit élevée. Le vaccin contre l'hépatite B devrait être administré au double de la dose habituelle et selon un calendrier à 3 ou 4 doses [118].

Dans notre étude, nous avons constaté que 04 étudiants sont sous traitement immunosuppresseur et 03 sont insuffisamment immunisés parmi les 207 non immunisés. Ce traitement n'a pas d'effet significatif ( $P=0.187$ ).

La plupart de ces traitements ont surtout une incidence sur l'immunité à médiation cellulaire, bien que la production d'anticorps liée aux lymphocytes T puisse également subir des effets négatifs., ces effets peuvent durer plusieurs mois ou plusieurs années après la fin du traitement [118].

#### **6.2.2.4 Statut sérologique des hépatites B.C**

L'AgHBs est le plus souvent découvert à l'âge adulte. Cette découverte est fortuite. Les sujets étant asymptomatiques.

Les 06 étudiants Ag HBs positif ont un taux d'anticorps-antiHBs non protecteur, qui peut être en relation avec une infection chronique avant la primovaccination.

Les 06 étudiants positifs pour l'AgHBs possèdent des anticorps anti-HBc. Nous trouvons aussi 18 étudiants présentant une cicatrice sérologique par la présence des Ac anti HBc totaux et qui sont aussi des bons répondeurs avec des taux d'anticorps Anti-HBs >100UI/L.

Une durée de 26 à 28 ans, après la vaccination primaire, constitue la période de risque plus élevée d'exposition au VHB. Selon la littérature, ce risque est plus élevé vu l'exposition professionnelle. Les tests anti-HBc pour déterminer les percées d'infection ne sont pas faits régulièrement. Y. Poovorawan et al. ont rapporté que sur 109 sujets ayant reçu la primovaccination, 24 (22%) présentaient de fortes preuves sérologiques d'exposition au VHB sur une période de suivi de 20 ans., chez 10.7 % des participants au cours de la première décennie et 11,7 % des sujets au cours de la deuxième décennie, il y a eu une augmentation de la concentration d'anti-HBs, cela n'était pas lié à une vaccination supplémentaire contre le VHB [145].

Un seul étudiant HCV positif a été identifié dans notre travail et il est moyennement immunisé. Cette réponse à la vaccination peut être due l'infection aiguë ou récente sans atteinte hépatique, ce qui peut influencer la qualité de la réponse immunitaire.

Une étude prospective réalisée par S. Hiva et al. inclue tout patient atteint de cirrhose alcoolique et/ou post hépatique C, en attente ou non de transplantation hépatique. Le schéma de vaccination utilisé est une double dose d'antigène Hbs (ENGERIX B® 40 microg) à J0, M1 et M2. Le

contrôle des anticorps anti-Hbs est réalisé à 6 mois et à 1 an. Cette étude a rapporté un taux de couverture vaccinale de 45% après 3 injections à double dose. Il existe une perte des anticorps Hbs au fur et à mesure du temps suggérant la nécessité du contrôle de leur taux avec possibilité de rappel vaccinal, comme cela est préconisé chez les patients insuffisants et/ou greffés rénaux [119].

### 6.2.2.5 Stratégie vaccinale

#### 6.2.2.5.1 Nombre de doses

Parmi les 615 étudiants vaccinés, la majorité n'a pas bénéficié des trois doses du vaccin, 28.94% (178 cas) ont reçu une seule dose, 26.18 % (161 cas) ont reçu deux doses et 44.88 % (276 cas) ont reçu les trois doses du vaccin.

Le taux des étudiants non immunisés le plus élevé est constaté d'une manière significative chez les étudiants qui ont reçu une seule dose de vaccin ( $P=0.001$ ).

En comparant avec l'étude de E. Servais au **Cameron** en 2014 [131], on constate que l'administration de 3 doses de vaccin est mieux suivie par les étudiants en pharmacie et médecine (58,27%) que celle de notre étude.

Une autre étude menée en **Iran** par N. Momeni et al. a rapporté que 3,7 %, 8,4 % et 87,9 % avaient reçu respectivement une, deux et trois doses complètes de vaccin [146].

La moitié des étudiants en science médicale de l'étude de D. Kouassi au **Côte d'Ivoire** en 2017 [89] ont reçu les trois doses.

Z. Wang et al. dans une étude en **Chine**, ont rapporté que 122 participants (53.0%) avaient reçu un cycle complet de vaccination. Une corrélation significative ( $p = 0.008$ ) a été trouvée entre le niveau d'immunité et l'achèvement d'un calendrier de vaccination correct [147].

Dans une étude en **Iran**, menée chez des étudiants en chirurgie dentaire, 67 % des participants ont déclaré qu'ils n'avaient pas été vaccinés, 4 % avaient reçu deux doses et seulement 26 % avaient reçu les trois doses recommandées de vaccin. Une corrélation significative a été trouvée entre le nombre des doses vaccinales et le taux d'immunisation contre l'hépatite B [148].

La majorité des étudiants n'ont pas complété le schéma de vaccination par manque de connaissances, par négligence, par manque de temps et même par oubli.

#### 6.2.2.5.2 Ancienneté de la vaccination

Les taux d'anticorps anti-HBs après la vaccination ont une tendance de diminuer avec le temps.

Dans notre étude, les étudiants vaccinés depuis 2014 représentent 68.12 % des non immunisés. (141 cas).

Plusieurs études ont trouvé une corrélation négative entre les titres des anticorps anti-HBs et le temps. D'autres ont révélé que le taux le plus élevé de perte d'anticorps qui était de 72 % chez les personnes ayant une durée plus longue depuis la vaccination (> 5 ans) par rapport à celle des sujets ont une durée plus courte (< 5ans) depuis la vaccination (48.3 %) [149].

Une étude menée par S. Shen et al. a rapporté que la durabilité de la réponse anti-HBs était également liée à l'âge au moment de la vaccination et de la réponse maximale en anticorps atteinte. À 18 ans après la vaccination, 16 % des personnes vaccinées à l'âge < 1 an ont des anticorps détectables, contre 74 % des ceux vaccinés à l'âge > 1 an [150].

Nos résultats peuvent s'expliquer par l'association de plusieurs facteurs : le nombre de doses et le non-respect du schéma vaccinal.

Dans notre étude, les participants dont l'intervalle le plus long est de 5 ans entre la date de l'administration de la dernière dose de vaccin et de la date de contrôle sérologique ont révélé un niveau d'immunité inférieur à ceux dont la vaccination a été achevée moins de cinq ans auparavant. GA. Ghorbani et al. ont également démontré une corrélation significative entre l'administration du vaccin moins de huit ans avant leur étude et un niveau d'immunité plus faible [151].

On peut considérer que ces deux caractéristiques (vaccination de plus de cinq ans et vaccination incomplète) ont une influence négative sur la réponse immunitaire.

S. Shen et al. ont rapporté que les adultes perdaient leur protection immunitaire dans une proportion élevée. Les taux de séroprotection des adultes vaccinés contre l'hépatite B ont diminué rapidement après la vaccination, 29.0 % et 46.0 % des sujets perdant leur protection après 10 et 5 ans, respectivement [150].

Beaucoup de travaux ont étudié la persistance des anticorps Anti HBs chez les étudiants vaccinés car c'est une population qui fait partie du programme élargi de vaccination (PEV). Une étude réalisée par W.Ren et al. a rapporté que le taux de séroprotection était supérieur à 60 % après cinq ans et a diminué à 58.3 % après huit ans [152].

Le taux de séroprotection dans nos résultats est plus faible (31.88%). Plusieurs facteurs sont incriminés comme : le schéma mal respecté et/ou incomplet.

En **Chine**, une grande étude de cohorte a montré que le taux d'adultes âgés de 18 à 25 ans avec des anti-HBs  $\geq$  10 UI/L était de 98.3 % après deux ans, avec un cycle complet de vaccin contre l'hépatite B suivant un calendrier 0-1-6 [153].

Une autre étude similaire menée par W. Wu et al. a souligné que le taux de séroprotection chez les adultes était de 92.3 % après cinq ans [154]. De plus, selon des études en **Belgique** et en **Alaska**, la vaccination des adultes contre l'hépatite B a fourni une protection durable jusqu'à 30 ans, avec des taux de séroprotection de 89.3 % et 51.0 % respectivement [155, 156].

À partir de ces conclusions, nous avons supposé que le nombre des années dans notre étude pour observer la durabilité de la protection du vaccin contre l'hépatite B chez nos étudiants étaient plus courtes que celles des autres études. Des recherches supplémentaires doivent être menées sur la nécessité d'une vaccination de rappel chez eux comme moyen d'explorer les stratégies de vaccination.

Certaines études ont démontré que l'effet immunitaire du vaccin contre l'hépatite B diminuait progressivement avec l'âge. Ainsi, certains auteurs ont rapporté que 85 à 90 % des personnes vaccinées à l'adolescence avaient des taux d'anticorps anti-HBs > 10 UI/L lorsqu'ils étaient mesurés 10 ans après la vaccination. Ce pourcentage était de 40 à 60 % pour les personnes vaccinées en tant que nourrissons, mesuré 15 à 20 ans après la vaccination [157, 158].

Les causes possibles des faibles titres d'anticorps anti-HBs chez les sujets adultes vaccinés pendant la petite enfance pourraient être une interaction plus faible entre les cellules B et T chez les bébés et, dans certains cas, la présence d'anticorps anti-HBs sériques chez les mères pourrait affecter la réponse vaccinale [159, 160].

L'étude de M. Lamberti et al. en **Italie** a rapporté que 87.7 % des étudiants vaccinés pendant l'adolescence avaient un titre anti-HBs > 10 UI/L, tandis que seulement 77.4 % de ceux vaccinés pendant la petite enfance avaient un titre > 10 UI/L [161].

Une autre étude en **Italie**, a retrouvé un taux de séroprotection de 77 %, 17 ans après la vaccination contre l'hépatite B. Les taux de séroprotection chez les adultes étaient significativement inférieurs à ceux des nouveau-nés ou des enfants. De plus le taux annuel moyen de diminution de la séroprotection (environ 5.0 %) était supérieur à celui des nouveau-nés (1.9 %) [162].

De plus, par rapport aux effets de la vaccination selon les différentes tranches d'âge chez l'adulte, avec une extension de temps, il a été constaté que les adultes perdaient leur protection immunitaire dans une proportion élevée. Les taux de séroprotection des adultes vaccinés contre l'hépatite B ont diminué rapidement après la vaccination [150].

Dans une des études de longue durée ayant suivi, en **Chine**, des sujets à risque élevé, immunisés dès la naissance, l'efficacité protectrice au cours des 15 années suivantes a été mesurée à 96 % (28 porteurs chroniques dans le groupe témoin, 1 seul dans le groupe vacciné). Aussi, chez des sujets adultes à risque élevé, un suivi a été fait (cliniquement et sérologiquement), il a monté

que malgré la disparition des anticorps vaccinaux : sur 34 sujets infectés après la disparition de leurs anticorps de vaccination, 33/34 sont restés asymptomatiques ; seul 1 / 34 présentant une virémie et une inflammation hépatique transitoire, sans passage à la chronicité [163]. Mais à l'opposé plusieurs études italiennes ont démontré la persistance à long terme de la protection du vaccin contre le VHB, plus de 20 ans après la primovaccination [115, 164, 165].

Pour faire la distinction entre les sujets non répondeurs et ceux dont les titres ont diminué avec le temps mais qui sont toujours protégés, une dose de « challenge » ou de « rappel » doit être administrée et les titres revérifiés 1 à 2 mois plus tard. Ceux qui présentent des titres  $\geq 10$  UI/L peuvent être considérés comme protégés et n'ont pas besoin de tests ou de vaccination supplémentaires, tandis que ceux qui présentent des titres toujours  $< 10$  UI/L après la dose de provocation doivent être orientés vers un programme de vaccination. En effet, des études antérieures sur de jeunes sujets qui avaient été vaccinés dans la petite enfance ont indiqué qu'un rappel à dose unique peut ne pas induire de manière fiable une réponse anti-HBs, suggérant que l'immunité de la mémoire humorale diminue avec le temps.

CY. Lu et al. ont démontré que la réponse immunitaire des lymphocytes T spécifiques de l'HBsAg était négative chez 27.2 % des sujets ayant reçu un rappel 15 à 18 ans après la vaccination contre le VHB dans la petite enfance [166].

Une étude portant sur de jeunes adultes (âgés de 18.6 à 20.5 ans) qui avaient été vaccinés contre le VHB alors qu'ils étaient nourrissons a rapporté que près de 20 % des sujets ayant un taux des anticorps antiHBs  $< 10$  UI/L n'ont pas répondu à une injection de rappel [167]. Des auteurs chinois ont démontré que l'anticorps protecteur persiste environ 11 ans après l'immunisation des non-répondeurs chinois avec 3 doses de 60  $\mu$ g de vaccin HBV [168].

L'immunité induite par le vaccin a persisté jusqu'à 15-17 ans chez 89.3 % (158/177) des participants dans une étude après une primo-vaccination contre l'HB pendant la petite enfance. L'administration d'une dose de rappel de 20  $\mu$ g de vaccin HB a provoqué une réponse immunitaire anamnétique chez la majorité des individus avec un anti-HBs de base  $< 10$  UI/L. [147]. Une étude similaire en Arabie Saoudite a rapporté que la plupart des participants (98.3 %) présentaient des taux d'anti-HBs supérieurs ou égaux à 10 UI/L après rappel [128].

### 6.2.3 Connaissance concernant l'hépatite B

La prévention contre l'hépatite B nécessite une formation continue qui doit toucher toutes les spécialités médicales et le personnel soignant, ancien comme nouveau, antérieurement formé ou non.

Dans notre étude, les formations en vaccination ne figuraient pas comme moyen de sensibilisation.

L'enquête a montré que 516(84 %) étudiants avaient entendu parler de l'hépatite B. Ce chiffre est plus faible que celui issu des études faites par D. Kouassi et al. en Côte d'Ivoire et al. [89], avec 98.5 % des étudiants connaissant l'hépatite B.

Parmi nos étudiants, 99 (16 %) ne connaissent pas l'hépatite B, cela témoigne de la nécessité de mener des campagnes de sensibilisation dans les universités.

Le niveau de connaissances (concernant le risque d'infection, modes de transmissions, les complications de la maladie) des étudiants était moyen. La plupart des étudiants (90.4 %) estiment que le risque de contracter l'hépatite B est élevé à cause de leur pratique médicale.

Les modes de transmissions les plus fréquemment connus par les étudiants étaient les transmissions parentérales (toute exposition au sang directe ou indirecte professionnelle ou extraprofessionnelle) et sexuelles qui sont effectivement les deux modes les plus souvent en cause de l'hépatite B dans le monde, vient ensuite la transmission verticale (materno-foetale).

45 % des étudiants pensent que la transmission est indirecte, 32 % déclarent que c'est par l'intermédiaire des liquides biologiques et 21 % d'une manière indirecte (manipulation et transport des prélèvements et dispositifs médicaux...), parentérale (67%), transmission sexuelle et materno-foetale (30%) et horizontale (1%).

Notre résultat concernant la connaissance des modes de transmission est nettement plus élevé que celui rapporté par D. Kouassi et al. en Côte d'Ivoire [89], concernant la transmission sexuelle et sanguine et nous notons une méconnaissance du mode de transmission materno-foetale.

Un bon niveau de connaissances des modes de transmissions de l'hépatite B est plus souvent retrouvé chez les étudiants de fin de cycle que les étudiants des autres années.

Les participants ont répondu de manière adéquate à la question relative aux complications de l'hépatite B qui sont la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire.

### **6.2.3.1 Connaissances concernant la vaccination contre l'hépatite B**

#### **6.2.3.1.1 Vaccin**

Dans notre étude, 93.5 % de l'ensemble des étudiants disent se sentir concernés par la vaccination contre l'hépatite B.

Nous notons que 86 % des participants affirment que le rôle du vaccin est de prévenir l'hépatite B, alors que 12 % des étudiants estiment l'éradication possible de la maladie par le vaccin et 2% croient que le vaccin peut guérir la maladie.

#### **6.2.3.1.2 Raisons du schéma incomplet**

Les principales raisons freinant la vaccination complète de l'hépatite B sont les mêmes chez les étudiants ; c'est le manque d'informations (48 % ne savaient pas que le schéma comporte trois doses), la peur des effets secondaires (25 %) et aussi le manque de confiance de l'efficacité vaccinale (21 %).

Ce manque d'informations peut être attribué, au fait que les cours portant sur l'hépatite B ne figurent dans le programme des sciences médicales à la faculté qu'à partir de la quatrième année.

Ces freins peuvent être considérés comme de la négligence et non pas une réelle intention des étudiants de ne pas se faire vacciner. Ils se sentent en majorité concernés par la vaccination mais la proportion des étudiants qui complètent leur schéma vaccinal, reste faible.

L'étude faite par I.Khoudour et al. au niveau de l'Université Ferhat Abbas Sétif 1 en **Algérie** en 2018 rapporte que la cause principale de la non vaccination chez les étudiants est la négligence [138]. On peut cependant observer que l'argument du manque d'efficacité du vaccin soit peu mentionné dans nos populations d'étudiants, car il est connu que ce vaccin a, en fonction des années, une bonne efficacité.

Les étudiants représentent le risque professionnel le plus élevé d'infection par le VHB, avec environ 66 000 infections par an dans le monde. Par conséquent, il est justifié de tester les étudiants en sciences médicales pour évaluer leur taux d'anticorps anti-HBs, car ils représentent une population à haut risque [169, 170].

Une étude, réalisée par C. Hommel et al. en **France** a rapporté que malgré un intervalle de temps en moyenne de plus de 7 ans entre la 2ème et la 3ème dose vaccinale contre le VHB, 91.5 % des étudiants mis à jour et contrôlés sérologiquement obtenaient un résultat positif en anticorps anti-HBs. Pour trois quarts d'entre eux, le taux d'anticorps dépassait les 500 UI/L. Au vu de ces résultats, un délai de retard important entre les deux premières doses et la 3ème dose de vaccin contre l'hépatite B ne doit pas être un frein à la mise à jour de cette vaccination [171].

#### **6.2.4 Sous Population enfants**

La couverture vaccinale contre l'hépatite B a été analysé parmi les enfants vaccinés à la naissance selon le calendrier vaccinal.

Notre étude a évalué le statut vaccinal contre le VHB dans une population de 551 enfants.

#### 6.2.4.1 Taux des anticorps anti-HBs

Au terme de notre étude, nous avons noté que la vaccination anti VHB a conféré une immunité protectrice chez 89.84 % (495 cas) des enfants contre 10.16 % (56 cas) qui sont non immunisés (taux d'anticorps anti HBs < 10 UI/L)

Parmi les enfants immunisés, 57.35 % (316 cas) sont fortement immunisés (taux des anticorps anti HBs >100 UI/L) et 32.49 % (179 cas) des enfants sont modérément immunisés (taux des anticorps anti HBs compris entre 10 et 100UI/L).

Une étude conduite au **Canada** a retrouvé un taux des anticorps anti HBs de 90 %, similaire à celui de notre étude [172].

Une étude **Iranienne** a objectivé un taux plus faible que celui de notre série (80.8 %) réparti en 29.2% des enfants fortement immunisés et 51.6 % modérément immunisés contre 19.2 % qui étaient non immunisés [173].

Un taux des anticorps anti HBs de 92.5 % a également été noté dans une étude réalisée aux **États-Unis** chez des enfants âgés d'01 ans à 16 ans [174].

Une étude menée au **Cameroun** rapporte que sur les 161 nourrissons inscrits, 159 (98.8 %) ont développé des anticorps anti-HBs, 1.24 % sont non répondeurs. 40 enfants (24.84 %) et 117 (72.7 %) ont développé des titres d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L et  $\geq 100$  UI/L respectivement [175].

Une étude menée en **Malaisie** durant 8 ans (de 2002 à 2010) touchant des nourrissons âgés d'environ un an et vaccinés contre HVB avec un schéma de trois doses (à la naissance, à un mois et à six mois) , a rapporté que le taux d'immunisation était de 96.7 % [176].

Une étude multicentrique conduite dans neuf provinces de l'**Afrique du Sud** chez des enfants âgés de 18 mois a objectivé un taux protecteur d'anticorps anti-HBs de l'ordre de 93 % [177].

D'autres études, notamment celle conduite dans la **Province de Limpopo** (Afrique du Sud), et celle à **Gauteng** ( Afrique du Sud) ont objectivé un taux d'immunisation proche aussi de celui de notre étude, de l'ordre de 86.8 % et 85.7 % respectivement [178].

Dans une étude **Lybienne**, les résultats recueillis auprès des 277 enfants ont montré que 32.1% (89 cas) avaient des anticorps anti-HBs < 10 UI/L qui est considéré comme non protecteur et que 67.90 % (188 cas) des enfants avaient un titre  $\geq 10$ UI/L, qui est considéré comme protecteur [179].

D'autres études ont rapporté des taux d'immunisation loin de celui retrouvé dans notre étude. Une étude faite en **Égypte** a rapporté un taux de séroprotection après vaccination de 60.7 % [180].

En **Iran**, une étude menée chez des enfants âgés d'un an à 18 ans a prouvé que le vaccin anti HBV était immunisant dans 55.2 % des cas y compris 21.9 % des enfants qui étaient fortement immunisés contre 33.3 % modérément immunisés et 44.8 % non immunisés [181].

À **Taiwan**, une étude a rapporté un taux de séroprotection après vaccination de 34.7 % [182]. Une autre, conduite en Hsinchu et Hualien à **Taiwan** a retrouvé un taux d'immunisation de 16.5 % des enfants (46/278) qui étaient fortement immunisés (Ac >100UI/L) contre 26.9 % (75/278) modérément immunisés (Anticorps anti-HBs entre 10 et 100UI/L) et 56.6 % des non immunisés [133].

## 6.2.4.2 Aspects sociodémographiques

### 6.2.4.2.1 Sexe

Dans notre étude, réalisée chez des enfants âgés de 1 à 15 ans, le taux d'immunisation est de 58.18 % chez les filles contre 41.82 % chez les garçons. Nous ne notons pas de différence significative du taux d'immunisation entre les deux sexes ( $p > 0.05$ ). Ce qui est en accord avec d'autres études dont une étude en **Iran** en 2011 a rapporté un taux d'immunisation de 46.1 % chez les garçons contre 53.9 % chez les filles avec une différence non significative avec une  $P = 0.20$  [183].

Par contre, certains auteurs rapportent une meilleure réponse chez les filles que chez les garçons [75]. Une étude faite à **Taiwan** a rapporté que les filles ont un risque moindre que les garçons d'attraper une HVB grâce à leur immunisation anti-HBs (OR=0,6 ; 95% CI 0,4-0,9) [133]. Cette différence de réponse entre les deux sexes a également été rapportée par une **étude égyptienne** chez des enfants (avec 59.4% des répondeurs de genre masculin). Aucune différence significative n'a été détectée entre les garçons et les filles [183].

Aussi, une étude en **Italie** a retrouvé que le pourcentage des garçons avec un taux d'anticorps anti-HBs  $\geq 10$  UI/L était plus élevé que celui des filles (26.10 % contre 21.80 %), mais cela n'était pas statistiquement significatif ( $p = 0.346$ ) [184].

On peut expliquer ces résultats par le fait que la production d'anticorps anti-HBs n'est pas influencée par des facteurs sexuels telles que les hormones féminines. D'autres ont signalé des différences significatives entre les niveaux d'anticorps anti-HBs chez les garçons et les filles [75, 174].

#### 6.2.4.2.2 Âge

Dans notre étude, nous ne notons pas de grands écarts entre les tranches d'âges, mais la tranche d'âge majeure des enfants vaccinés est celle entre 8 et 10 ans avec 29.95 % (165 cas).

Les enfants plus jeunes, dont l'âge est moins de 3 ans, représentent 16.88 % de la population d'enfants étudiée (93 cas).

L'âge moyen est de 7.2 ans  $\pm$  3.9 ans.

Les enfants non immunisés sont les plus âgés, 20 cas entre 10 et 15 ans (35.71 %). Par contre, les plus jeunes (04 entre 14 mois et 3 ans) représentent seulement 7.14 % des non immunisés.

Une différence significative a été détectée entre les groupes d'âge et le niveau de protection anti-HBs avec une  $P = 0.001$ . L'analyse par groupe d'âge a montré que le titre des anticorps anti-HBs a diminué dans le groupe d'âge 10 à 15 ans.

Dans notre étude, la comparaison du taux d'immunisation selon l'intervalle de temps entre la date de vaccination à la naissance et celle du dosage d'anticorps anti-HBs a montré un taux d'immunisation de 95.92 %, 93.75 %, 94.55 % puis 75.61 %, respectivement à 2 ans, 5 ans, 10 ans, et 15 ans après la vaccination.

Une étude menée par L. Gomes et al. dans 43 unités de soins de santé et jardins d'enfants à Cruzeiro do Sul, Acre, **Brésil**, a rapporté une relation significative entre l'intervalle de l'âge et la date de l'examen sérologique et le taux d'immunisation [185].

Le taux d'immunisation a tendance à diminuer avec l'âge, ceci a été rapporté par plusieurs études, notamment celle faite en **Afrique du Sud** qui a trouvé une séroprotection initiale de 93 %, ayant passé à 76.8 % après 3 ans [173]. L'étude **Iranienne** a étudié le taux d'immunisation chez des enfants 5 et 10 ans après leur vaccination, et a constaté une diminution de la réponse immunitaire anti-HBs avec l'âge, passant de 90 % à un an, à 63.6 % à 5 ans, puis à 54.2 % à 10 ans et à 48.9 % à 15 ans [173].

Des recherches menées en **Égypte** ont montré une vitesse de décroissance du titre plus rapide que le nôtre : 5 ans après la vaccination, le titre anti-HBs était de 53.3 % [183]. Une corrélation négative significative a été trouvée entre l'âge et les niveaux d'anti-HBs ( $p < 0,005$ ). La non-séroprotection a atteint un maximum dans les tranches d'âge 10–15 par rapport aux âges plus jeunes.

De plus, une étude réalisée aux **États-Unis** a rapporté que le titre tombait à  $< 10$  UI/L chez 33 % des enfants au cours de la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> années de vie et les auteurs ont recommandé l'introduction d'un rappel (4<sup>ème</sup> dose) après 5 ans afin de maximiser l'effet de la vaccination [174].

L'étude **Lybienne** a rapporté que la réponse au vaccin contre le VHB chez les enfants de 1 à 3 ans était de 93.2 %, mais elle diminuait avec l'âge et à 7-9 ans après la vaccination initiale, seuls 53.1 % des enfants avaient des titres protecteurs (> 10 UI/L) [179].

L'analyse par groupe d'âge a montré que les réponses au vaccin décline dans le groupe d'âge de plus de 10 ans, indiquant une diminution de l'efficacité de la vaccination avec le temps. La baisse du titre observée dans notre étude est en accord avec une étude menée en **Italie**, qui a rapporté que la vaccination au début de la vie peut fournir une efficacité plus élevée [184].

#### **6.2.4.2.3 Poids à la naissance**

Nous avons noté dans notre étude que les enfants hypotrophes ont un taux des anticorps anti-HBs plus faible par rapport aux enfants de poids normal, 21.43 % (12 cas) des non répondeurs sont des hypotrophes.

Il a été rapporté par plusieurs auteurs que le poids représente un facteur influençant la réponse immunitaire au vaccin anti-HVB, certains considèrent l'obésité parmi les facteurs diminuant cette réponse immunitaire [75].

Dans notre série, le taux des anticorps anti-HBs des enfants obèses à la naissance (macrosomie) est faible, 07 cas (12.5 %) de ces enfants sont non immunisés avec un taux des anticorps- anti-HBs < à 10UI/L. Nous avons constaté que les enfants de faible poids à la naissance (PDN) et ceux macrosomes ont un taux des anticorps anti-HBs moindre que ceux ayant un PDN normal. Une différence significative a été détectée entre le poids à la naissance et le niveau de protection anticorps anti-HBs (P = 0.002).

Il existe une discordance dans la littérature quant à l'impact du PDN sur la qualité de la réponse immunitaire au vaccin anti-HVB. A titre d'exemple, H. Salehi et al. ont rapporté que les enfants avec un poids de naissance inférieur à 2.5 kg représentaient la majorité des non répondeurs au vaccin anti-HVB [186]. Par contre, Gold et al. n'a pas objectivé de corrélation entre le poids de naissance des enfants et leurs taux d'immunisation [187]. Un schéma à quatre doses (une dose à 0, 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 000 grammes [187].

#### **6.2.4.2.4 Taux des anticorps anti -HBs chez les enfants nés des mères Ag HBs positif**

Dans notre étude, nous notons que parmi 11 enfants nés des mères Ag HBS (+) : 8 cas sont des non répondeurs (72.73 %) et 3 enfants sont des répondeurs (27.27 %).

Par ailleurs, parmi les 540 enfants nés des mères Ag HBS (-), 48 cas sont des non répondeurs (8.89 %).

Il faut noter que ce taux faible des anticorps antiHBs chez ces enfants peut être expliqué par plusieurs facteurs comme l'infection révélée après plusieurs mois après la naissance par le VHB et le faible poids à la naissance, aussi que le retard de dépistage des mères porteuses de VHB.

La présence d'une infection par le VHB chez une femme enceinte comporte un risque important de transmission à son enfant, les enfants contaminés en période néo-natale deviennent porteurs chroniques dans 90 % des cas [126]. En l'absence de mesure préventive, le risque de transmission verticale est de 20 % si la mère est AgHBe négatif, et 80 % si l'AgHBe est positif. Le dépistage de l'hépatite B est obligatoire chez toutes les femmes enceintes au 6ème mois de grossesse et une sérovaccination doit être réalisée chez tous les nouveau nés issus de mère AgHBs positif. Cependant, le risque de transmission néonatal persiste car il est apparu que, même lorsqu'elle bien faite, cette sérovaccination laisse persister un risque de transmission de 5 à 10 % [126].

Des études ont démontré que les facteurs prédictifs du risque de transmission étaient : la présence d'une charge virale élevée chez la mère, attestée soit indirectement par la présence ou non de l'AgHBe (transmission 9 % vs 0.2 %), soit directement par la présence d'un DNA  $> 2 \times 10^5$  UI. Ce risque de transmission atteint 28 à 50 % pour une charge virale  $> 2 \times 10^8$  UI. La présence de l'AgHBs ou du DNA viral dans le sang du cordon témoigne d'un passage probable du virus *in utero*. L'existence d'une durée de travail longue suggère son rôle dans le passage transplacentaire du virus au moment de l'accouchement. Un traitement par analogues nucléotidiques ou nucléosidiques réduirait le risque de transmission mère - enfant chez ces femmes à forte charge virale [126].

Une meilleure protection contre l'hépatite B chez les descendants de mères porteuses a été suggéré en raison d'un effet de rappel par contact maternel étroit. Les preuves empiriques, cependant, ne sont pas concluantes. Les marqueurs immunologiques de protection contre l'hépatite B sont les anti-HBs  $> 10$  UI/L ou la réponse au rappel, si les anti-HBs sont tombés en dessous de 10 UI/L [126].

Une méta analyse réalisée afin d'identifier toutes les études portant sur la progéniture de mères porteuses et non porteuses d'AgHBs. Au total 19 études ont été colligées chez 3245 enfants de mères porteuses et 4602 enfants de mères non porteuses. Des titres d'anticorps  $> 10$  UI/L ont été détectés chez 75,8 % des enfants de mères porteuses et 63,6 % des mères non porteuses. Un modèle à effets aléatoires suggère une probabilité nettement plus élevée d'anticorps anti-HBs  $> 10$  UI/L chez les descendants de mères porteuses par rapport aux mères non porteuses [188].

La distribution des proportions d'individus présentant une augmentation post-rappel des titres d'anti-HBs > 10 UI/L selon l'âge au moment du rappel ( $\leq 10$  ans et  $> 10$  ans) n'a montré aucune différence entre les descendants de mères porteuses et non porteuses jusqu'à l'âge de 10 ans et seulement des différences marginales par la suite [188].

En conclusion, les taux d'anticorps anti-HBs > 10 UI/L étaient nettement plus élevées chez les descendants de mères porteuses des années après la vaccination, mais il ne semble pas y avoir de différence cliniquement pertinente en réponse au rappel. On ne sait pas dans quelle mesure des proportions plus élevées de percées d'infections contribuent aux taux plus élevés de titres d'anticorps protecteurs chez les descendants de mères porteuses [188].

Une autre méta-analyse a identifié le statut de mère porteuse (odds ratio [OR] : 2.37 [1.11 : 5.08]) comme déterminant de la persistance des anticorps anti-HBs > 10 UI/L [189].

Le vaccin contre l'hépatite B est disponible dans le monde entier depuis le milieu des années 1980. Ce vaccin a été évalué dans un essai clinique mené sur des sujets nés de mères positives à l'antigène de surface de l'hépatite B vaccinés selon un schéma de 4 doses à 0, 1, 2 et 12 mois d'âge et une dose unique d'immunoglobuline de l'hépatite B en concomitance à la naissance. Tous les sujets inscrits ont eu une séroconversion. Ils ont été suivis pendant 20 ans pour évaluer la persistance des anticorps anti-HBs. À 20 ans, 64 % des sujets avaient des concentrations d'anticorps anti-HBs > 10 U/L et 92 % des sujets avaient des taux détectables ( $\geq 3,3$  UI/L) d'anticorps anti-HBs [190].

Une étude faite en **Malaisie** a rapporté que les enfants nés des mamans porteuses de l'Ag HBs étaient immunisés après la vaccination anti-HVB, et aucun d'eux n'était positif pour l'Ag HBs [176]. Ce qui est en accord avec d'autres études faites à **Taiwan** et en **Arabie saoudite** [133, 191].

### 6.2.4.3 Pathologies chroniques

Parmi les enfants de notre étude, 17 étaient suivis pour un diabète et 09 pour une anémie.

On note seulement 02 enfants vaccinés diabétiques (11.76 %) qui possèdent un taux protecteur supérieur à 10 UI/L et 15 (88.24 %) qui ont un taux non protecteur. D'autre part, 06 enfants (66.67 %) présentant une anémie n'ont pas répondu à la vaccination, 22.22 % (02 cas) sont moyennement immunisés et 11.11 % (01 cas) a bien répondu.

Les taux des anticorps anti-HBs chez ces enfants est plus faible que ceux des enfants sains avec une différence non significative et une  $P = 0.009$  concernant le diabète et une  $P = 0.011$  concernant l'anémie.

Une étude **Iranienne** a rapporté que les enfants porteurs de pathologies chroniques avaient un taux d'immunisation moindre que les enfants sains [173].

Les enfants atteints du diabète de type 1 sont supposés avoir une réponse immunologique altérée aux vaccins. Une étude récente réalisée par DMA Elsharkawy et al. a rapporté que 72.6 % des diabétiques et 82.1 % des témoins avaient des anticorps anti-HBs (+) ( $p = 0.04$ ), même s'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'étude et de contrôle. Le début du diabète était plus précoce chez les sujets anti-HBs (-) que chez les témoins ( $p = 0.038$ ) [192].

Une autre étude réalisée par H. Elrashidy et al. a démontré que parmi les 107 enfants en bonne santé, 43 (40 %) n'avaient pas de taux protecteur d'anti-HBs (anti-HBs < 10 UI/L) et 64 (60 %) avaient un taux protecteur (anti-HBs > 10 UI/L). En revanche, parmi les enfants qui ont un diabète type 1 (Insulin diabète mellitus dependent IDDM), 44 (69,8 %) n'avaient pas et 19 (30,2 %) avaient des niveaux protecteurs d'anti-HBs. Cette différence de concentration d'anti-HBs entre les enfants sains et diabétiques était hautement significative ( $p < 0,001$ ) [193].

Nos données ont montré un taux de séroprotection réduit pour la vaccination contre le VHB chez les enfants diabétiques. Des études plus importantes devraient être encouragées pour confirmer l'efficacité du vaccin chez les enfants diabétiques et pour élucider les mécanismes possibles.

YL. Zhao et al. ont, de leur côté, rapporté que les enfants présentant une pathologie chronique avaient un risque six fois plus important d'être non répondeurs par rapport aux autres enfants [194].

#### **6.2.4.4 Type d'allaitement**

Dans notre étude, le type d'allaitement n'avait aucun effet sur le taux de réponse vaccinale, parmi les 56 enfants non répondeurs, 21 (37.50 %) ont bénéficié de l'allaitement maternel, 17 (30.36 %) ont bénéficié de l'allaitement artificiel et 18 enfants (32.14) % ont bénéficié de l'allaitement mixte.

En effet, selon plusieurs auteurs, le type de l'allaitement ne figure pas parmi les facteurs influençant la réponse immunitaire au vaccin anti-HVB. Les enfants allaités par une mère qui a été vaccinée contre l'hépatite B ont une réponse immunitaire à ce vaccin lorsqu'ils le reçoivent eux-mêmes, comparés aux enfants nourris au lait industriel. Cependant, l'allaitement n'interfère pas avec les réponses immunitaires de l'enfant à ce vaccin [195].

#### 6.2.4.5 Infection par le VHC

Dans notre série, sur les 551 enfants vaccinés, 5 (0.91 %) ont une sérologie positive pour le VHC.

Selon une **étude canadienne**, l'infection par le virus de l'hépatite C touche de 0.5 à 1.0 % de la population pédiatrique canadienne. La plupart des infections pédiatriques découlent d'une transmission verticale. Il est désormais recommandé que tous les nourrissons, les enfants et les adolescents qui présentent au moins un facteur de risque soient soumis au dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C [126]. Il est démontré que le traitement de la forme chronique de cette infection au moyen d'antiviraux à action directe provoque une suppression virologique soutenue chez 97 à 100 % des enfants, dès l'âge de trois ans [196].

Dans notre étude, sur les 5 enfants ayant une sérologie HCV positive, 02 sont des non répondeurs, contre 03 répondeurs avec une différence non significative (P = 0.057).

Diverses études ont montré que les patients cirrhotiques ou les patients souffrant d'une hépatite C peuvent bénéficier d'une double dose du vaccin (deux fois 40 µg chez les adultes) pour une séroconversion du fait de la mauvaise réponse à la vaccination [196].

L'atteinte hépatique par l'infection entraîne un déficit immunitaire en fonction de l'âge de l'infection et la gravité des lésions évolutives. Les patients souffrant d'une hépatopathie chronique ont un système immunitaire cellulaire mais aussi humoral compromis, et les patients cirrhotiques ont une fonction hépatocellulaire réduite [197]. Si l'infection est récente, le système immunitaire n'est pas encore compromis. Plus tard, avec la progression de la maladie, le taux de séroconversion s'abaisse progressivement [197].

#### 6.2.4.6 Marqueurs sérologiques de l'hépatite B

Dans notre étude, le taux de positivité de l'Ag HBs était de 1.27 % (07 cas). Tous les participants porteurs de l'Ag HBs étaient des porteurs chroniques. Parmi ces 07 enfants, 05 sont AgHBe positifs, 02 sont AgHBe négatifs, et 12 sont Anticorps HBc positifs.

Parmi ces 07 enfants, 03 nés de mères Ag HBs positifs ont été vaccinés mais un seul a reçu les immunoglobulines anti-HBs en urgence, car elles étaient non disponibles.

Cet enfant issu d'une première grossesse était infecté par le VHB malgré la réalisation d'une sérovaccination complète chez lui. Par contre, sa mère n'était pas traitée pendant cette grossesse. En effet, si l'immunogénicité du vaccin chez le nouveau-né est démontrée depuis longtemps, l'efficacité de cette sérovaccination n'est pas totale. Une tolérance immunitaire, induite par de faibles doses d'ADN du VHB transmises, pourrait être la cause.

Par rapport au statut HBe positif, les 05 enfants âgés de 19 mois, 2.5 ans, 4 ans, 7ans et 10 ans.

Les deux enfants avec un antigène Hbe négatif et Ac HBe positif sont âgé de 15 ans. Ces résultats concordent avec les données de la littérature et l'histoire naturelle de l'infection par le VHB. Celle-ci se traduit par une phase d'immunotolérance qui peut durer des années et pendant laquelle l'antigène HBe est positif. Cette phase est suivie d'une période immuno-active qui se voit en général à un âge plus avancé pendant laquelle survient la séroconversion AgHBe/Ac anti-HBe.

Pour les 12 enfants présentant une sérologie Ac anti HBc positif qui signifie une cicatrice sérologique après contact avec le virus, on constate que les 07 enfants présentent une infection chronique avec persistance de l'antigène HBs sont non répondeurs. Par contre, les 05 restants Ag HBs négatif ont présenté un taux d'immunisation très élevé et satisfaisant. Ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une double stimulation par l'Ag HBs et qui induit à une réponse humorale importante.

Le développement possible de réponses par rappels naturels (c'est-à-dire des augmentations de la concentration d'anti-HBs sans revaccination et par l'apparition d'anti-HBc), supposés être plus fréquentes à l'âge avancé lorsque le risque d'exposition au VHB devient plus élevé, pourrait être l'une des causes de la persistance plus prolongée des anticorps anti-HBs à un taux plus élevé.

Dans notre étude, le taux de positivité en HBsAg chez les enfants est de 1.27 %, des percées d'infections asymptomatiques sont survenues chez 12 participants.

De nombreuses études de suivi ont démontré que le taux de percées d'infection était plutôt faible chez les vaccinés, se manifestant principalement par des anticorps anti-HBc positifs (1.0 à 13.8 %), des HBsAg positifs transitoires (0.7 à 5.4 %) ou des ADN du VHB positifs (0.19 % à 0.9 %), mais peu d'infections cliniquement significatives ont été diagnostiquées ou peu de porteurs de l'HBsAg ont été signalés [166, 198].

En raison de l'impossibilité pour nous d'obtenir des données sur les niveaux d'anti-HBs, 1 ou 2 mois après la primo-vaccination, il est donc impossible de dire s'ils ont été infectés en raison d'un échec du vaccin ou de percées d'infections, ce qui constitue qui une des limites de notre étude.

#### **6.2.4.7 Sérologie HIV**

Dans notre étude, tous les enfants ont une sérologie négative pour l'VIH.

L'infection à VIH semble influencer le taux d'immunisation anti-VHB. Cela a été constaté par l'étude menée à **Gauteng (Afrique du Sud)** qui a rapporté un taux d'immunisation de 78.1 % chez des enfants VIH positifs contre 85.7 % chez ceux VIH négatifs [126].

Deux études françaises ont démontré que l'emploi d'une double dose de vaccin (40 µg au lieu de 20) permettait de pallier à la mauvaise réponse chez ces patients [199, 200].

## 6.2.4.8 Taux des anticorps anti-HBs selon la stratégie vaccinale

### 6.2.4.8.1 Ancienneté de la vaccination

À l'échelle mondiale, les programmes de vaccination des nourrissons contre le VHB réduisent considérablement le taux d'infections chroniques par ce virus chez les enfants de moins de 5 ans. Les améliorations souhaitables comprennent une couverture accrue des doses à la naissance et une meilleure prévention de la transmission périnatale. Des études de suivi montrent qu'à l'adolescence, la plupart des personnes immunisées en tant que nourrissons ont perdu les anticorps anti-HBs circulants et certaines ne répondent pas à la vaccination anti-VHB, ce qui implique une perte de protection contre l'infection. Avec une exposition élevée, ces personnes peuvent développer une infection HBV, mais cela conduit rarement à une forme chronique. C'est l'objectif principal des programmes de prévention, bien que des études de suivi à plus long terme jusqu'à l'âge adulte soient nécessaires [201].

Dans notre étude, la diminution des taux d'anticorps anti HBs est en relation significative avec l'ancienneté du vaccin ( $p = 0.004$ ). On note que le taux de non réponse le plus élevé est retrouvé chez les enfants vaccinés depuis 15 ans (24.39 %). Par contre, les enfants ayant une date de vaccination moins ou de 2 ans présentent le taux de non réponse le plus faible (4.08 %).

Une étude **Iranienne** a rapporté que la réponse au vaccin a persisté chez 75,4% des enfants 5 ans après le dernier vaccin [173], une autre similaire en **Arabie Saoudite** a objectivé un taux de 38% après 18 ans [202], celle conduite en **Égypte** a trouvé un taux de 47,5% après 6 ans et 39% après 9 ans [203].

Un ensemble de preuves indique que la cinétique de la dégradation des anticorps et donc la persistance des anticorps dans le temps dépendent fortement de l'ampleur du niveau maximal d'anticorps atteint après la primovaccination. En d'autres termes, plus la concentration d'anticorps développée après une primo-vaccination est élevée, plus la durée sérologique des anticorps est longue. D'autres facteurs qui peuvent jouer un rôle crucial en favorisant des concentrations élevées d'anticorps post-vaccination et donc leur rétention dans le temps comprennent l'environnement, les facteurs génétiques de l'hôte, l'âge au moment de la primovaccination, le type et la dose du vaccin et l'intervalle entre les trois doses vaccinales [202, 204].

Cette diminution du titre d'anticorps anti HBs ne signifie pas la dégradation de l'immunisation acquise contre l'HVB après la primovaccination. Dans ce sens, une étude menée pour déterminer

si les cellules T persisteraient longtemps après la vaccination anti-HVB, a recherché la prolifération des cellules T mémoires spécifiques de l'AgHBs du vaccin recombinant chez 31 volontaires qui avaient reçu leurs doses vaccinales. En effet, chez ceux qui étaient positifs en anticorps anti-HBs (61.3%), la prolifération cellulaire de lymphocytes spécifiques de l'AgHBs de vaccin était positive. Alors que chez ceux qui avaient des anticorps anti-HBs à des taux indétectables < 10 UI/L (38.7%), (la plupart d'entre eux avaient reçu leur vaccin il y a au moins 10 ans), la prolifération des cellules T était positive chez 7/12 d'entre eux. Ces résultats confirment que les cellules T mémoires spécifiques de l'AgHBs restent détectables dans la circulation très longtemps après la vaccination, même avec des taux de l'anti HBs inférieurs à 10 UI/L. Ainsi, l'immunisation contre l'HVB peut persister après la disparition des anticorps détectables dans le sang grâce à la mémoire immunitaire [202, 204].

Dans une étude prospective menée dans 15 villages au **Sud-Ouest** de l'**Alaska**, évaluant le taux d'anticorps anti-HBs chez des enfants âgés de six mois à 15 ans après la vaccination, les auteurs ont montré que les taux de concentration des Ac anti-HBs diminuent selon une moyenne géométrique, de 882 UI/L après la vaccination à 27 mUI/mL 15 ans après. Les personnes vaccinées de l'âge de 6 mois à l'âge de 4 ans ont les taux les plus bas des anticorps anti-HBs après 15 ans. Ainsi, des infections asymptomatiques ont été détectées chez 16 des 841 testés. Ces infections surviennent plus chez ceux qui n'ont pas répondu à la vaccination que chez ceux qui y ont bien répondu. En conclusion, cette étude montre que la vaccination anti-HVB protège bien contre l'HVB tous les groupes d'âge, au moins 15 ans après la vaccination [205].

Pour une autre étude réalisée aux **États-Unis**, le suivi pendant 22 ans de nouveaux nés et adolescents vaccinés avec succès a démontré la présence d'une mémoire immunitaire. Sur 493 participants, 60 % (298) avaient un taux d'anti-HBs > ou = 10 UI/L. La vaccination contre l'HVB confère une immunité durable grâce aux lymphocytes B mémoires capables de se différencier en plasmocytes au contact de l'Ag HBs. De ce fait, les auteurs concluent qu'un taux bas d'anticorps anti-HBs ne signifie pas une faible immunité [206].

Une étude faite en **Arabie saoudite** a démontré que seuls 24.30 % des sujets étudiés avaient un taux d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/L après 25 ans [202].

Plusieurs études réalisées avec un suivi à long terme dans différents pays ont rapporté que 5 à 15 ans après la vaccination dans la petite enfance, environ 10 à 50 % des individus présentaient des niveaux de séroprotection faibles ou indétectables [172, 207].

Une étude **iranienne** a rapporté que les taux d'anticorps protecteurs détectés chez 88 % des enfants de moins de 5 ans après la vaccination, ont diminué à 78 % entre 5 et 10 ans après la vaccination et ont encore diminué à 74 % 10 ans après la vaccination [173].

D'autre part, des taux de protection plus élevés ont été rapportés par d'autres études. Par exemple, une étude **égyptienne** a montré qu'environ la moitié des enfants étudiés, âgés de neuf mois à 16 ans et qui ont terminé le schéma de vaccination contre le VHB pendant la petite enfance, ont un niveau de surprotection d'anticorps [203].

De même, dans une étude de cohorte menée aux **États-Unis** avec une période de suivi de 30 ans, MG. Bruce et al. ont constaté que 51 % des sujets avaient encore des taux d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L [156]. De plus, V. Gilca et al. dans une étude **canadienne**, ont rapporté une prévalence plus élevée des taux de séroprotection car ils ont constaté que 68 % des cas avaient un niveau  $\geq 10$  UI/L, 15 ans après la vaccination [172]. Une étude **thaïlandaise** a révélé que 64 % des sujets étudiés présentaient des taux d'anti-HBs  $\geq 10$  UI/L, 20 ans après la vaccination [145]. Des études **Italiennes** et **chinoises** rapportent des chiffres similaires [208, 209].

De nombreuses études ont observé que la prévention de l'infection par le VHB peut être maintenue pendant plus de 25 ans après la vaccination initiale contre le VHB malgré des anticorps anti-HBs faibles ou indétectables [145, 155, 210]. Cette constatation a été illustrée par un test de provocation avec une dose de rappel de vaccination contre le VHB dans lequel des personnes, précédemment, entièrement vaccinées ont développé une réponse anamnestic. Les réponses anamnestiques sont liées à la mémoire immunitaire où les sujets développeront une immunité chaque fois qu'ils seront exposés au VHB [156, 184, 209].

La protection conférée par la vaccination dure entre 15 et 20 ans pour les enfants qui ont été vaccinés à la naissance ou dans la petite enfance. La question de la nécessité d'une dose de rappel après la primo vaccination est donc posée [187]. La politique de revaccination varie selon les pays. Elle est basée sur l'évaluation du risque de réinfection sachant que la mémoire immunitaire peut rapidement pallier le défaut d'anticorps [187].

On considère généralement que ce rappel n'est pas nécessaire dans les pays de faible endémie pour le VHB mais des recommandations ont cependant été émises pour certains sujets à risques [187].

Par contre, une étude **Chinoise** montre qu'à 18–19 ans de distance de la primo-vaccination, la proportion des vaccinés avec des concentrations séroprotectrices ( $\geq 10$  UI/L) d'anticorps anti-HBs sont significativement plus élevées chez les vaccinés à l'adolescence que chez ceux vaccinés étant nourrissons [194]. Ces résultats confirment et étendent les données précédemment rapportées

par une étude réalisée en **Italie** montrant un déclin plus rapide des anticorps anti-HBs chez les enfants vaccinés au cours de la première année par rapport aux recrues de l'armée de l'air vaccinées à 12 ans qui ont des taux d'anticorps protecteurs plus de 10 ans après la primo-vaccination [162].

Par conséquent, la vaccination au cours de la première année de vie lorsque le système immunitaire est toujours sur la voie de sa maturation et l'administration de doses pédiatriques faibles influencent la réponse des enfants (taux des anticorps anti-HBs) par rapport à l'administration de doses plus élevées pour adultes [162].

Enfin, comme il existe des preuves solides que les taux de séroconversion post-vaccination chez les enfants et les jeunes adultes en bonne santé sont proches de 100 %. Nous pouvons en déduire que l'absence d'anticorps chez une proportion de vaccinés est beaucoup plus probable en raison de sa perte au fil du temps, plutôt qu'à une absence de réponse à la primovaccination.

#### **6.2.4.8.2 Calendrier vaccinal**

Dans notre étude, les enfants ayant respecté le calendrier vaccinal du programme national d'immunisation (PNI) ont eu une réponse immunitaire meilleure que chez ceux n'ayant pas respecté ce schéma. Parmi les enfants non répondeurs, nous avons noté 41 enfants (73.21 %) avec un schéma non respecté contre seulement 15 enfants non répondeurs (26.79 %) chez ceux qui l'ont respecté, avec une différence significative ( $P = 0.010$ ).

L'échec de l'immunisation anti HVB peut être lié à plusieurs facteurs. Globalement, il est souvent lié à un délai trop important entre la naissance et la première injection vaccinale. D'où l'intérêt du respect du schéma de vaccination recommandé par les sociétés savantes.

L'impact du respect de la date de vaccination sur le taux d'immunisation a été démontré par une étude menée à **Taiwan**. L'administration de la première dose de vaccin anti HVB après quatre semaines de la naissance conférait un taux d'immunisation anti-HBs plus élevé qu'avant cet âge [133]. Par contre, deux études, l'une **Iranienne** et l'autre **Taiwanaise**, ont démontré l'absence de corrélation entre l'administration précoce ou tardive du vaccin anti HBV et le taux des anticorps anti HBs [173, 211].

En Algérie, le schéma selon le calendrier vaccinal recommande une dose à la naissance, à 02 mois, puis à 04 mois (Calendrier vaccinal 2018) [64].

#### **6.2.4.8.3 Sites d'injection**

Le site d'injection du vaccin anti HVB est décrit par la littérature parmi les facteurs influençant le taux d'immunisation. Les deux seuls sites d'injection acceptables sont le muscle deltoïde et la

masse antéro-latérale de la cuisse, site préconisé pour le nourrisson. L'injection dans la fesse entraîne une moindre réponse.

La voie intramusculaire (IM) est utilisée aussi pour l'administration du vaccin. En outre, une administration incomplète des doses ou l'utilisation d'une voie d'administration inappropriée affecte l'acquisition d'une immunité anti-HVB efficace. Dans notre série, aucun enfant n'a été vacciné au niveau du muscle deltoïde. Tous les enfants sont vaccinés au niveau de la cuisse (n=551) et ont un taux d'immunisation de 89.84 %.

Plusieurs auteurs ont démontré que l'immunisation semble meilleure après injection au niveau du deltoïde par rapport à la cuisse [187]

La voie intradermique (ID) est la plus immunogène en raison de la grande quantité de cellules présentatrices d'antigènes (ex : cellules dendritiques et macrophages) présentes dans le derme.

On observe une faible immunogénicité dans le tissu adipeux, car les cellules dendritiques y sont rares. Ainsi, la faible immunogénicité observée lorsque le vaccin HB est administré dans la fesse est probablement due à l'injection du vaccin dans le tissu adipeux plutôt que dans le muscle.

## **6.2.5 Sous population des patients hémodialysés**

Le nombre des malades hémodialysés recruté dans cette étude est de 262 vaccinés/278 malades hémodialysés, répartie entre deux secteurs sanitaires (CHU Constantine et EHS Daksi).

### **6.2.5.1 Taux de vaccination**

Les infections chroniques par le VHB sont fréquentes chez les patients dialysés (environ 5 %) du fait d'une exposition ancienne aux risques transfusionnels et peut être nosocomiaux. Ainsi, la prévalence de l'Ag HBs varie-t-elle en fonction des études, de leurs dates et des zones géographiques, entre 6 et 21 % et entre 0 et 6 %. Néanmoins, cette prévalence est environ 10 fois supérieure à celle observée dans la population générale et la politique vaccinale doit être activement maintenue puisque des épidémies d'hépatite B aiguë continuent d'être rapportées dans les unités de dialyse [212].

L'Algérie se situe dans les zones d'endémie intermédiaire avec une prévalence de portage chronique de l'antigène HBs de 2 à 7% [31].

Notre étude a révélé que le taux de la vaccination contre l'hépatite B chez les malades hémodialysés est de 94 %. (262/278).

**En Algérie**, une étude rétrospective descriptive réalisée chez des patients dialysés au niveau de l'Établissement hospitalier et universitaire d'Oran, sur une période de deux ans (2011–2012), a

rapporté que sur 211 patients, 209 étaient vaccinés (99.05%). Ce taux est supérieur au taux noté dans notre étude [213].

Dans le monde :

En **Espagne**, une étude à Barcelone sur 119 patients hémodialysés a rapporté que seuls 60 patients ont complété leur suivi vaccinal [214].

Entre janvier 2009 et mai 2010, une étude en **Turquie** réalisée sur 35 patients qui ont consenti par écrit à participer à l'étude, deux patients n'ont pas terminé le programme de vaccination [215].

Sur 411 patients de deux centres d'hémodialyse au **Canada**, du début du protocole relatif à l'hépatite B (fin de 2015) jusqu'en juillet 2017, 142 patients ont été vaccinés contre l'hépatite B avec un total de 168 cycles de vaccin, série 1 : n = 86, série 2 : n = 60 et rappel : n = 22. Les taux de réponse à la vaccination étaient de 61,4 %, 58,3% et 81,8%, respectivement [216].

Au **Brésil**, une étude comprenait 181 patients hémodialysés. Tous les patients étaient déjà dépistés et négatifs pour l'Ag HBs et 73,8% étaient vaccinés contre l'hépatite B [217].

En **Inde**, des échantillons de sérums provenant de 65 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, admis dans un hôpital de soins pour hémodialysés, ont été soumis à un dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs). La vaccination contre l'hépatite B a été administrée à tous les patients Ag HBs négatifs (77%) [218].

#### **6.2.5.2 Taux des anticorps anti-HBs**

Dans notre série, sur 262 patients hémodialysés vaccinés, 130 patients sont répondeurs (49.62 %) avec un taux d'AC HBs > 10 UI/L, alors que 132 (50.38 %) sont non répondeurs, avec un taux d'anticorps anti HBs < 10 UI/L.

Parmi les patients répondeurs, 43.89 % (115) sont de faibles répondeurs avec un taux entre 10 et 100 UI/L. Seulement 5.73 % (15 personnes) possèdent un taux > à 100 UI/L.

A **Oran**, la protection vaccinale est obtenue chez 82 % des patients IRC non hémodialysés versus 76 % des patients IRC hémodialysés après une primo-vaccination qui est plus élevée de nos résultats [213]. La même étude rapporte que 12.5 % des patients IRC hémodialysés sont des faibles répondeurs (10 > Taux AC HBs < 100 UI/L). Ce taux est inférieur au notre.

Une étude faite au **Maroc**, au CHU Ibn-Rochd, a rapporté que 96 % des patients hémodialysés sont protégés contre l'hépatite virale B avec un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/L, et que 4 % n'avaient pas d'anticorps anti-HBs malgré la vaccination. Ces taux sont différents de nos résultats [219].

En **Egypte**, sur 87 patients vaccinés à quatre doses, trois types de réponses aux immunisations sont observés chez les patients vaccinés ; les non répondeurs (42.7 %) n'ont jamais atteint le titre de protection minimal de 10 UI/L, les bon répondeurs (8.5 %) avaient des titres > à 100 UI/L, et les faibles répondeurs (56.8 %) avaient des titres d'anticorps entre 10 et 100 UI/L. Nos résultats sont donc proches des résultats de cette étude [220].

En **Tunisie**, Sur 24 patients ont été inclus dans l'étude, 14 femmes et 10 hommes. L'âge moyen était de 47 ans. Deux patients ont été vaccinés à un stade précoce de la maladie rénale chronique. 15 patients (62.5 %) avaient une réponse adéquate avec un taux moyen d'Ac à 104 UI/L. La réponse était faible chez 3 patients (12.5 %) avec un taux moyen d'Ac à 28.7 UI/L. Six patients (25 %) étaient des non-répondeurs [221].

Une étude réalisée en **Arabie Saoudite**, dans le but d'évaluer la réponse des patients hémodialysés au vaccin contre le VHB et de corrélérer la réponse et l'immunité à long terme à divers facteurs cliniques et biomédicaux, a rapporté que sur 101 patients, 71 (70.3 %) ont présenté une réponse > 10 UI/L six semaines après la quatrième dose de vaccin et ont donc été considérés comme répondeurs adéquats, 49 patients (48.5%) ont eu une excellente réponse > 100 UI/L six semaines après la quatrième dose et 30 patients (29.7 %) étaient des non-répondeurs [222].

Au **Brésil**, une étude réalisée sur 102 patients traités dans deux centres d'hémodialyse dans la région du Sud-est du Brésil de mars 2009 à avril 2010, avait objectivé trois types de réponse aux vaccinations : les non-répondeurs (46 %) n'atteignaient jamais le titre protecteur de 10 UI /L, les moyens répondeurs (39.7 %) avaient des titres compris entre 10 et 100 UI/L et les bons répondeurs (16.1 %) avaient des titres d'anticorps supérieurs à 100 UI / L [223].

Dans sept centres de dialyse en **Turquie**, après la pratique du schéma vaccinal à double dose, sur 316 patients hémodialysés, 264 (83.5 %) avaient une réponse au vaccin contre le VHB et 52 (16.5 %) n'avaient pas eu de réponse [224].

Ces différents résultats peuvent être dus à des disparités au niveau des critères d'inclusion des patients dans les études.

Chez les patients hémodialysés, la vaccination contre le VHB est moins efficace que chez les sujets normo-rénaux. En effet, ces patients ont des taux de séroconversion et des taux d'anticorps moins élevés. De plus, le taux d'anticorps décroît dans le temps plus rapidement et certains facteurs ont un impact négatif sur la séroconversion comme la durée de dialyse et les comorbidités

La vaccination précoce des patients IRC avant la mise en dialyse a également été investiguée afin d'améliorer l'efficacité des vaccins et la réponse vaccinale [225].

### 6.2.5.3 Aspects sociodémographiques

#### 6.2.5.3.1 Sexe

Dans notre étude, sur les 262 patients hémodialysés vaccinés, 136 (51.90%) sont des hommes et de 126 (48.10 %) sont des femmes. Avec un sex-ratio de 1.08. Chez les 132 malades non répondeurs à la vaccination, nous avons retrouvé : 78 cas de sexe masculin (59.09 %), 54 cas de sexe féminin (40.91%), avec sexe ratio de 1.44, et une P = 0.001.

Dans une étude rétrospective, des données ont été collectées chez des patients hémodialysés en mars 2013, sur trois hôpitaux publics dans le sud de la Cisjordanie en **Palestine**, sur 252 patients hémodialysés vaccinés, 59% étaient des hommes et 41% étaient des femmes [226].

Chez 174 patients en hémodialyse de 6 centres de dialyse du Sud de la **Roumanie**, 85/174 (48,85%) étaient des hommes [227].

Une analyse de 60 patients hémodialysés vaccinés contre l'hépatite B en **Italie**, suivis pendant une durée moyenne de 62 mois (12 à 120 mois), 40(66,67 %) sont de sexe masculin et 20 (33.33 %) de sexe féminin [228].

Au **Brésil**, l'étude comprenait 130 patients vaccinés sur un total de 181 dialysés. Cette étude vise l'évaluation du statut sérologique et vaccinal de l'hépatite B chez les patients hémodialysés, la majorité était des hommes (63,8 %) [217].

En **Inde**, sur 65 patients, dans un hôpital de soins pour hémodialysés, Il y'avait une prépondérance masculine représentant 77% des patients sous dialyse [218]. Une autre étude en **Inde**, étude prospective monocentrique parmi les patients hémodialysés de l'unité de dialyse du collège médical et de l'hôpital, réalisée de janvier à juin 2011, sur 165 patients, a noté une prédominance masculine [229].

Par contre en **Iran**, sur un total de 119 patients traités dans les unités d'hémodialyse, la corrélation entre le titre des anticorps anti-HBs et le sexe n'était pas statistiquement significative [230].

**En Japon**, une étude portant sur 1860 patients hémodialysés, 1108 (59.57 %) sont des hommes et 752(40.43 %) sont des femmes [231].

Une méta-analyse ayant regroupé 37 articles jusqu'au 30 juin 2015(21053 adultes) pour étudier les facteurs influençant la réponse vaccinale au VHB a retrouvé une prédominance masculine chez les non répondeurs. Ces résultats sont justifiés par les effets opposés de l'hormone sexuelle androgène et œstrogène[232].

De plus, de nombreux gènes immunologiques apparaissent sur le chromosome X alors que peu d'entre eux sont cartographiés sur le chromosome Y. L'œstrogène active les monocytes pour sécréter l'IL-10, ce qui induit la sécrétion d'IgG et d'IgM par les lymphocytes B [232].

Alors que la testostérone endommage la production d'IgG et d'IgM à partir des lymphocytes B, et restreint ainsi la production d'IL-6 à partir de monocytes [232]. Les effets articulaires des hormones sur l'ajustement épigénétique d'expression génétique et de structure génique sur le chromosome X, différant entre les femelles XX et les mâles XY, explique en partie l'hétérogénéité de la réponse vaccinale chez les hommes et les femmes [233].

#### 6.2.5.3.2 Âge

Dans notre étude, La tranche d'âge la plus représentée est celle des 51-60 ans avec 31.68 % (83 cas), suivie par celle des 61 à 70 ans avec 22.52 % (59 cas), alors que 11.45 % de nos patients ont un âge situé entre 18 et 30 ans (9 cas).

L'âge moyen est de  $52.5 \pm 10$  ans.

La prévalence des virus de l'hépatite a été évaluée chez 174 patients en hémodialyse de 6 centres de dialyse du Sud de la **Roumanie**. L'âge moyen des sujets était de  $53,71 \pm 12,71$  ans [229].

Pour l'étude **brésilienne**, la majorité était des hommes (63,8%), âgés en moyenne de 53,9 ans [217].

**Au Japon**, 1860 patients hémodialysés ont été enregistrés dans une étude, avec une moyenne d'âge à l'enregistrement de  $60,4 \pm 13,0$  ans (extrêmes 20–94 ans) [231].

Nos résultats confirment ces données, cette prédominance des patients âgés s'expliquerait par le fait que l'insuffisance rénale est une complication des maladies chroniques comme le diabète et l'HTA qui ont généralement une prévalence élevée avec l'âge.

Nous notons chez les bons répondeurs (15 cas), que 33.33 % (05 cas) ont un âge inférieur à 30 ans. 26.67 % (04 cas) sont âgés de 31-40 ans.

Parmi les 132 non répondeurs, 36.37 % (48 cas) ont un âge supérieur à 60 ans, avec une association significative entre l'âge et la réponse vaccinale ( $P = 0.002$ ).

Pour une étude très importante en **Espagne**, sur 15 645 patients (215 centres de dialyse), l'âge était associé de manière significative à la réponse vaccinale. L'âge moyen des non-répondeurs était significativement plus élevé que celui des patients ayant eu une réponse vaccinale [234].

Dans une étude en **Turquie**, les données appartenant à 278 patients ont été obtenues à partir de dossiers médicaux et de dossiers informatiques. Il a été constaté que des cas séronégatifs

avaient été vaccinés contre le VHB. Les titres des anticorps anti-HBs ont été contrôlés un mois après la vaccination. Sur ces 278 patients, le taux de non immunisation contre le VHB s'est avéré plus élevé chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans ( $p = 0.039$ ) [235].

Aux **États-Unis**, sur 97 malades hémodialysés vaccinés, 33 non-répondeurs et 64 répondeurs ont été identifiés. Une analyse univariée a montré que les non-répondeurs étaient plus âgés (59 contre 51 ans) [236].

**En Iran**, chez 119 patients hémodialysés, une séroconversion (anticorps anti-HBs  $> 10$  UI/L) a été constatée chez 22 patients. Un taux minimum d'anticorps protecteur a été observé chez les patients âgés de 60 ans et plus [230].

Une étude, **en Grèce**, rapporte que sur 36 patients hémodialysés, 21 (60 %) ont un taux d'immunisation des anticorps anti-HBs  $> 10$  UI/L, 19 patients hémodialysés immunisés contre le VHB après la vaccination ont un âge entre 6 et 36 ans [237].

Une autre étude rapporte que les patients âgés de moins de 40 ans ont une séroconversion pour l'anticorps anti Hbs à 100 %, les personnes âgées de 40 à 60 ans, à 75 % ( $p < 0,01$ ) et les patients âgés de plus de 60 ans, 74 % ( $p < 0.001$ ) [238].

On peut expliquer cette diminution de la réponse vaccinale avec l'âge par l'immunosénescence qui altère l'intensité et la qualité des réponses vaccinales, les vaccins élaborés sont peu adaptés au sujet âgé. L'immunosénescence, aggravée par les comorbidités varie avec l'âge et devient patente après 60-65 ans et profonde après 85 ans. Toutes les étapes des réponses vaccinales sont touchées par l'immunosénescence, depuis l'immunité innée nécessaire à l'activation de ces réponses jusqu'à l'induction de réponses anticorps protecteurs et de la mémoire immunitaire.

Néanmoins, la capacité de développer de nouvelles réponses en primo-vaccination est plus touchée que la capacité de réponse aux rappels qui est toutefois également altérée.

#### **6.2.5.3.3 Poids**

Parmi les 262 patients hémodialysés vaccinés de notre série, 66.03 % (173 cas) ont un poids entre 50 et 70 kg, 19.85 % (52 cas) ont un poids supérieur à 70kg et 14.12 % des patients vaccinés ont un poids inférieur à 50 kg (37 cas).

Le dosage des anticorps anti Hbs retrouve que 89 (67.42 %) patients hémodialysés vaccinés non répondeurs ont un poids entre 50 et 70 kg.

Dans une population urbaine aux **États-Unis**, les patients débutants en hémodialyse ont été examinés rétrospectivement. Les patients analysés étaient négatifs pour les anticorps anti-VHB et antigène VHB. Sur un total de 97 sujets, 33 non-répondeurs et 64 répondeurs ont été identifiés. Une analyse uni variée a montré que les non-répondeurs avaient un poids plus élevé (84 contre 71 kg) [236] ; ce qui concorde avec notre étude. Ainsi, une étude en **Turquie** a démontré que l'absence de réponse vaccinale est plus fréquente chez les patients avec un IMC > 30 ( $p = 0.019$ ) [224].

#### **6.2.5.4 Comorbidités**

##### **6.2.5.4.1 Diabète**

Dans notre étude, sur 262 patients hémodialysés vaccinés, 110 sont diabétiques (41.98 %).

Parmi les 132 non répondeurs, nous notons que 95 (71.97 %) sont des diabétiques et 37 (28.03 %) sont non diabétiques. Avec une  $P = 0.001$ .

Sur 252 patients en 2013, dans trois hôpitaux publics du sud de **Palestine**, 33.7 % étaient diabétiques [226].

Sur 209 patients inclus dans l'étude réalisée à **Oran** en **Algérie**, 33.5 % des patients IRC sont diabétiques [213].

Dans une cohorte de 459 patients sous hémodialyse fréquentant quatre centres de dialyse au **Cachemire** [239], le taux des patients atteints de diabète était de 43.75 %. Cette fréquence peut être expliquée par le fait que le diabète est une cause principale des néphropathies.

L'étude de 102 patients traités dans deux centres d'hémodialyse dans la région du sud-est du **Brésil** entre mars 2009 et avril 2010, pour un échantillon de 83 patients, les non diabétiques ont mieux répondu à la vaccination ( $P = 0,02$ ). L'analyse stratifiée a également démontré que les patients souffrant d'hypertension concomitante et de diabète répondaient mal à la vaccination ( $P = 0,001$ ) [223].

Aux **États-Unis**, 97 patients ont été examinés rétrospectivement, 33 non-répondeurs et 64 répondeurs ont été identifiés. Une analyse univariée a démontré que les non-répondeurs avaient une prévalence plus élevée de diabète à 70% [236].

Cette prédominance des diabétiques non répondeurs est commune entre notre résultat et celles des autres études. Il faut noter que le risque d'infections est plus élevé chez les personnes vivant avec un diabète que dans la population générale. Le diabète est classiquement rangé dans les déficits immunitaires acquis de niveau modéré, comme d'autres situations, tels que

l'insuffisance rénale ou les âges extrêmes. Il ne faut cependant pas considérer la maladie diabétique de façon isolée, mais y intégrer les comorbidités associées.

#### 6.2.5.4.2 Néphropathie

Sur 262 patients hémodialysés vaccinés de notre étude, 248 sont atteints d'une néphropathie (94.66 %), plus de la moitié de ces patients (50.40 %) n'ont pas répondu à la vaccination. Parmi les 132 non répondeurs, 125 (94.70%) ont une néphropathie. avec une P= 0.112.

Une étude sur 459 patients sous hémodialyse dans quatre centres de dialyse au **Cachemire**, 23,75 % des patients sont atteints de glomérulonéphrite [239].

En **Pologne**, dans les cas d'IRC avancée, le taux de conversion sérologique induit par le vaccin est rarement observé chez plus de 90 % des vaccinés [240].

Dans une étude transversale réalisée en juillet 2009 dans l'unité de dialyse au Maroc a rapporté que l'insuffisance rénale native a pu être déterminée chez 61.2 % des patients, principalement des glomérulonéphrites chroniques (19,4 %) et des néphropathies diabétiques (10.4 %) [241].

Ces études confirment le résultat que nous avons trouvé. L'influence de la néphropathie sur la réponse vaccinale peut être expliquée par le fait que l'altération de la fonction rénale entraîne une diminution de la réponse vaccinale. La réduction chronique du débit de filtration glomérulaire (DFG) entraîne une altération de la réponse immunitaire qui est d'autant plus importante avec la sévérité de l'insuffisance rénale [242].

La détérioration de la fonction rénale est associée à un milieu pro-inflammatoire marqué et un vieillissement prématuré des cellules immunitaires entraînant une altération du système immunitaire. Les conséquences cliniques sont importantes, aussi bien en termes de morbidité que de mortalité. Ces patients susceptibles aux infections, présentent une augmentation du risque des cancers associés aux virus et ont une réponse vaccinale altérée [242].

L'état pro-inflammatoire est probablement multifactoriel, avec une activation des cellules immunitaires, une augmentation du stress oxydatif et des cytokines pro-inflammatoires. Cet état pro-inflammatoire est en étroite relation avec le risque infectieux et le risque cardio-vasculaire. Les deux premières causes de décès du patient présentant une insuffisance rénale chronique. Il est également associé à une diminution de l'immunité cellulaire. Par exemple, l'activation des cellules T induite par l'urémie entraîne certes une régulation positive des récepteurs des cytokines (en particulier l'interleukine2 [IL]-2 et le Tumor Necrosis Factor [TNF $\alpha$ ]), mais aussi une diminution de la réponse lymphocytaire à l'IL-2 ou au TNF $\alpha$  [242].

Les modifications du système immunitaire inné et adaptatif en relation avec l'urémie sont nombreuses et montrent bien les interactions entre les deux systèmes.

En ce qui concerne la vaccination, il est clair que la diminution importante des capacités de génération de cellules T Helper complètement différenciées et spécifiques d'antigène en relation avec l'urémie implique une diminution de la réponse vaccinale dépendante des lymphocytes T. L'absence de maintien de la réponse sérologique dans cette population pourrait être en relation avec une augmentation de l'apoptose induite par l'activation à la fois des cellules T mémoires et des cellules B mémoires. Les essais d'intervention thérapeutique comme l'utilisation de l'adjuvant Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) pour améliorer la réponse vaccinale n'ont pas été couronnés de succès [242].

Le champ des traitements immunosuppresseurs et biothérapies utilisés en néphrologie s'est considérablement élargi au cours de ces dernières années. Selon le traitement immunosuppresseur employé et la voie immunologique ciblée, la réponse vaccinale est plus ou moins altérée [243].

#### **6.2.5.4.3 Hypertension**

Dans notre étude, sur 262 patients, 150 (57.25 %) sont hypertendus. Sur les 132 patients hémodialysés vaccinés non répondeurs, 68 patients (51.52 %) hypertendus n'ont pas répondu à la vaccination. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la réponse à la vaccination en termes de la comorbidité hypertensive dans notre étude ( $P > 0.05$ ).

Dans une étude prospective contrôlée en **Allemagne**, une vaccination a été réalisée chez des patients séronégatifs dialysés et des patients sous hémodialyse intermittente chronique. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe témoin composé de 13 patients du même âge, présentant une hypertension essentielle légère et une fonction rénale normale. Seuls 11 patients sur 20 (55%) du groupe insuffisance rénale chronique et 16 sur 23 (69%) du groupe dialysé ont présenté une réponse immunitaire protectrice après la triple vaccination, tous les patients du groupe témoin ont été immunisés [244].

Une étude **Brésilienne** réalisée chez des patients hémodialysés dans deux centres, rapporte que les patients non hypertendus ont mieux répondu à la vaccination ( $P = 0,01$ ) [223].

Par ailleurs, sur 464 patients adultes hémodialysés de divers centres de dialyse de Mumbai en **Inde** inclus dans l'étude, 162 patients (35%) avaient une pression artérielle non contrôlée, considérée parmi les causes les plus courantes d'échec vaccinal [245].

L'hypertension artérielle reste un facteur lié à une diminution de la réponse vaccinale prouvée. Une altération de la réponse humorale et de la réponse cellulaire au vaccin contre l'hépatite B où

l'on observe une production d'anticorps anti-Hbs affaiblie et une diminution de la production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T auxiliaires (CD4+). L'analyse des sous-populations lymphocytaires indique qu'il existe chez les patients hypertendus un défaut de différenciation des cellules B, où l'on observe un taux de cellules B naïves (CD21+CD27-) plus important et un taux de cellules B mémoires (CD21+CD27+) switches moindre (CD27+IgD-), pouvant expliquer l'altération de la réponse vaccinale [242].

#### 6.2.5.4.4 Anémie

Dans notre étude, sur 262 patients vaccinés hémodialysés, 193 patients soit 73.66% sont anémiques.

Parmi les 132 non répondeurs, des 75 % patients sont anémiques (99 cas) et 25% ne sont pas anémiques (33 cas).

Sur 464 patients hémodialysés vaccinés en **Inde**, 75% avaient une hémoglobine < 11g/dL[245].

Une étude au **Mali** sur 26 malades hémodialysés entre le 1er janvier 2017 et le 30 juin 2018 rapporte que les taux d'hémoglobine compris entre 4 et 5g/dL étaient les plus représentés. La moyenne des taux en hémoglobine était 4,10 g/dl avec des extrêmes de 2 et 5g/dl. L'anémie était microcytaire hypochrome chez 50% des patients et arégénérative dans 96,2% des cas [246].

L'anémie chez les sujets atteints d'une maladie rénale chronique est multifactorielle. Le mécanisme le plus fréquent est l'hypo-prolifération due à une diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) qui entraîne une perte de la suppression de l'hepcidine et une augmentation de la séquestration du fer[246]. .

Le déficit de production rénale d'EPO et la gravité de l'anémie ne sont pas toujours corrélés avec l'importance de la dysfonction rénale. L'anémie apparaît lorsque la clairance de la créatinine est < 45 mL/min. Les lésions rénales glomérulaires (dues à l'amylose, néphropathie diabétique) entraînent généralement l'anémie la plus sévère en raison du degré d'insuffisance rénale excrétoire [247]. L'étude **brésilienne** n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'état de l'anémie, le traitement à l'érythropoïétine et le taux protecteur [223]. Ainsi, dans une étude en **Turquie**, aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée entre une réponse inadéquate au vaccin contre le VHB et l'état de l'anémie [235].

#### 6.2.5.4.5 Transfusion sanguine

Dans notre étude, sur une population de 262 patients hémodialysés vaccinés, 53 ont été déjà transfusés (20.23 %). Parmi les 132 non réponders, 32 (24.24 %) sont des patients transfusés avec une  $P = 0.165$ .

Cinquante études en **Chine** sur des patients hémodialysés ont rapporté que la transfusion sanguine était corrélée à une augmentation de l'infection par le VHB ( $p = 0,05$ ), conduisant à une diminution de la réponse à la vaccination [248].

Ces résultats qui prouvent l'influence de la transfusion sanguine sur la réponse vaccinale, ne s'accordent pas avec les nôtres.

#### 6.2.5.4.6 Greffe rénale

Dans notre étude, sur 262 patients vaccinés, deux patients ont bénéficié d'une greffe rénale soit 0.8 %. Un patient greffé n'a pas répondu. La vaccination a été réalisée des années avant la greffe rénale. Il n'existe pas de relation significative entre la greffe rénale et la réponse vaccinale.

Au **Portugal**, sur 966 patients, 95 présentant des signes d'infection par le VHB ont été analysés, 86 avaient un titre en anti-HBs > 10 UI/L. La durée moyenne de suivi était de 93 mois ; 12 patients avaient perdu les anti-HBs et deux patients ont montré des signes de réactivation. Le facteur de risque associé à la perte d'anti-HBs était le rejet aigu du greffon ( $P < 0,05$ ) [249].

#### 6.2.5.4.7 Hépatite virale C

Sur les 262 patients vaccinés de notre série d'étude, 69 patients ont une sérologie positive pour VHC (soit 26.34 %).

Parmi les non réponders, 36 (27.27 %) sont séropositifs pour le VHC. Il n'existe pas de relation significative entre l'infection par le VHC et la réponse vaccinale contre l'hépatite B. ( $P=0.311$ ).

Une étude en **Iran**, réalisée sur un groupe de patients VHC positif, concernant la réponse au vaccin VHB, rapporte que 10/38 (26,3%) sont non-répondeurs, 8/38 (21,1%) moyennement répondeurs et 20/38 (52,6%) de bons répondeurs. Le correspondant des valeurs dans le groupe témoin (personnes saines) étaient de 2/40 (5,0%), 7/40 (17,5%) et 31/40 (77,5%) respectivement. Les patients présentant une infection chronique par le VHC ont tendance à réagir faiblement à la vaccination contre le VHB par rapport aux individus en bonne santé, bien que cette corrélation ne soit pas indépendante selon l'analyse multivariée [250].

#### 6.2.5.4.8 Virus de l'immunodéficience (VIH)

Au **Maroc**, sur 199 patients hémodialysés chroniques, dont 186 évaluables, la prévalence de VIH est nulle [219].

Une étude en **Iraq** réalisée sur 430 patients dans le service d'hémodialyse, a montré qu'aucun des patients n'avait le VIH [251].

Une étude rétrospective au **Cameroun**, réalisée chez les patients ayant passé au moins trois mois en hémodialyse, rapporte que sur 104 patients, 14 malades (13,5%) étaient VIH positif [252].

L'hémodialyse est considérée comme un environnement à faible risque pour la transmission de l'infection par le VIH [253].

#### 6.2.5.5 Taux des anticorps anti-HBs en fonction de la stratégie vaccinale

##### 6.2.5.5.1 Voie d'administration

Tous les patients de notre étude ont reçu la vaccination contre l'hépatite B par voie IM. Une étude a comparé la vaccination intradermique (ID) et intramusculaire (IM) chez les patients IRC. Les patients recevant une vaccination ID ont reçu une dose de 5 µg, 2 fois par mois alors que les patients vaccinés par voie IM étaient traités par un schéma de 4 injections de 40 µg chacune. La plupart des patients de l'étude ont atteint un taux de séroconversion : 97,6 % des patients pour le groupe ID et 90,5 % des patients pour le groupe IM [254].

Une autre étude menée en **Tunisie** par H.Feriani et al. dans le même contexte avec un schéma standard comportant Engérix ou GenHevac à 0, 1, 2 et 6 mois en intramusculaire, a été réalisée à 2 reprises. Le protocole consiste en 8 injections de 10 µg d'Engerix ou GenHevac en intradermique (au niveau de la face interne de l'avant-bras) réalisées toutes les 2 semaines. Un contrôle sérologique a été réalisé 6 mois après la première injection. Le taux de réponse avec la vaccination intradermique est assez élevé dans cet échantillon (85 %) bien que la dose cumulative de vaccin (80 µg) représente la moitié de celle utilisée avec la voie intramusculaire (160 µg). En effet, le mode d'administration intradermique est plus immunisant, permettant de pallier au déficit immunitaire présent chez l'urémique [255].

En **Chine**, 50 études sur les patients hémodialysés ont montré que le taux de réponse de l'injection intradermique de vaccin anti-VHB était supérieur à celui de l'injection intramusculaire [248].

Il apparaît donc que la voie intradermique est plus efficace que la voie intramusculaire.

#### **6.2.5.5.2 Nombre d'injection et dose vaccinale**

Parmi les 262 patients vaccinés, nous notons que 146 patients, soit 55,72 % ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 6 injections, alors que 116 autres, soit 44,3 %, sont vaccinés suivant un schéma de 4 et 5 injections. Sur les 146 patients qui ont bénéficié d'un schéma de vaccination de 6 injections à dose doublée, 132 cas, n'ont pas répondu et n'ont pas d'anticorps protecteurs.

Plusieurs études ont testé l'efficacité de doses plus élevées de vaccins avec des injections de 40 µg avec un schéma posologique à 4 injections. Les taux de séroconversion ont ainsi atteint 60 à 90,5 % chez les patients dialysés.

Plusieurs études ont cherché à améliorer la réponse immune aux vaccins en augmentant le nombre de doses. Ainsi, une étude réalisée par CA. McNulty et al. [256] a comparé les taux de séroconversion en utilisant 20 ou 40 µg de vaccin Engerix B Chez 121 patients insuffisants rénaux modérés selon un schéma à 3 doses (à 0, 1 et 6 mois). Les auteurs ont noté que les taux de séroconversion étaient plus élevés chez les patients ayant reçu 3 doses de 40 µg (67 %) que chez ceux ayant reçu 3 doses de 20 µg (57%) [256]. Toutefois, cette différence n'était pas significative.

Des auteurs ont ainsi recommandé de recourir à 3 doses de 20 µg chez les patients IRC et de recourir éventuellement à une 4ème dose de 20 µg en cas de non-réponse [256]. Kara et al., Liu et al. Ainsi que Bêléed et al. recommandent 4 doses de 40 µg systématiquement [257-259].

AF.Charest et al. ont recommandé d'administrer 5 µg toutes les 2 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux d'anticorps supérieur à 100 UI/L ( pour une durée totale d'administration de 18 mois) [260].

Une autre possibilité est de recourir à une dose standard de 20 µg de façon répétée. Ainsi, Jadoul et al. [261] ont tenté d'augmenter le taux de protection chez des patients dialysés en utilisant 20 µg tous les mois jusqu'à ce qu'ils atteignent un taux d'anticorps de 100 UI/L, ou jusqu'à l'administration totale de 10 doses, le taux de séroconversion était de 42 % après 5 mois et de 70 % après 12 mois [261].

#### **6.2.5.6 Durée de dialyse**

La période d'hémodialyse varie d'un patient à un autre. Nous observons une proportion majeure attribuée à la tranche des patients qui représente une durée de dialyse entre 10 à 20 ans en premier lieu avec 41.22 % (108 cas), ensuite 28.62 % pour la durée de 5 à 10 ans avec 75 cas et de 15.27 % pour les durées qui dépassent 20 ans (40 cas) et 39 cas soit 14.89 % pour les patients qui ont une durée qui ne dépasse pas les 5 ans de dialyse.

Nous notons que le plus grand nombre de patients vaccinés non répondeurs (55cas) appartient à la classe des malades qui ont une durée de dialyse de 11 à 20 ans (41.67 %).

Les malades qui dialysent depuis moins de 5 ans ont le taux de non réponse le plus faible 10.61% (14 cas) ce qui démontre que la vaccination précoce augmente la possibilité de réponse vaccinale (P = 0.001).

La vaccination précoce des patients IRC avant la mise en dialyse a également été investiguée afin d'améliorer l'efficacité des vaccins. L'une des plus importantes études réalisées sur ce thème comprenait 61 patients IRC. Les auteurs ont conclu que les patients IRC non dialysés avaient une meilleure réponse immunitaire au vaccin contre le VHB que les patients dialysés [225]. Toutefois, ces études sont hétérogènes et certains facteurs pourraient influencer sur les taux d'anticorps. Ainsi, il semble que les plus anciens patients dialysés présentent des taux de séroconversion plus faibles que les nouveaux patients dialysés [255]. De façon plus inattendue, il n'a pas été trouvé de corrélation apparente entre les taux de séroconversion et le stade de l'insuffisance rénale dans une étude ayant inclus des patients présentant une IRC légère à modérée [256].

Une autre étude a révélé une association entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le taux de séroconversion de patients IRC sévères. Cette étude a montré que les patients ayant le niveau de fonction rénale le plus bas et qui étaient plus âgés et souffraient de diabète étaient moins susceptibles de séroconvertir (P < 0,05) [262].

### **6.3 Limites de l'étude**

Une des limites de notre étude était que nos données ont été recueillies auprès de participants bénévoles : étudiants de la Faculté de médecine, personnel médical, ainsi que les enfants, ce qui entraîne un biais de sélection.

Les obstacles que nous avons rencontrés durant notre étude est surtout manque de coopération, et aussi manque d'informations sur les dossiers médicaux des patients, principalement les molécules du vaccin utilisées.

Une autre difficulté a entravé notre travail comme pour les études rétrospectives, du fait que les fiches ne soient pas toujours complètes ; ce qui a limité les facteurs étudiés pour les sous populations.

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

## 7 CONCLUSION

Les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) restent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elles sont la cause de maladies hépatiques sévères comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Des vaccins recombinants ont été mis au point et ont fait preuve de leur efficacité en réduisant le nombre d'infections, l'incidence des infections chroniques et les cancers du foie. En dépit de ces succès, on dénombre environ 2 milliards de personnes (un tiers de la population mondiale) qui ont des marqueurs sérologiques indiquant une infection résolue ou non par le virus VHB, et plus de 257 millions de porteurs chroniques du virus.

L'hépatite B est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse, exigeant des efforts médicaux, sociaux et économiques.

Tous les travaux menés dans le monde ont démontré l'efficacité de la vaccination dans la prévention des infections aiguës et chroniques par le virus de l'hépatite B, en particulier la survenue de carcinome hépatocellulaire dans les pays de forte endémie. Il est donc d'une importance majeure en termes de santé publique de prévenir une infection par ce virus plutôt que d'envisager son traitement.

L'immunité humorale peut être vérifiée et quantifiée par dosage des anticorps anti HBs ; un taux (mesuré 4 à 8 semaines après la 3ème dose de primo-vaccination) supérieur à 10 UI/L est protecteur. Les sujets répondeurs au vaccin sont répartis en deux catégories, ceux fortement immunisés dont les anticorps anti HBs sont supérieurs à 100UI/L et ceux modérément immunisés dont les anticorps sont compris entre 10 et 100UI/L. La non-réponse à la vaccination contre le VHB est définie par un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 UI/L.

Le personnel de santé et les étudiants constituent une population à risque d'infection par le VHB et une population à risque de le transmettre aux patients ou aux sujets contacts. Les malades hémodialysés souvent immunodéprimés constituent aussi une population particulière à risque. Par contre les enfants sont une population normalement vaccinée à large échelle.

Le recrutement de la population d'étude est fait en fonction du risque d'exposition (groupes à risque : personnel médical, étudiant en sciences médicales et les malades hémodialysés). Nous avons recruté également une population des enfants vaccinés dans le cadre des activités du PEV.

Au terme de notre étude qui a concerné 1947 sujets, nous avons retrouvé que la vaccination anti VHB a conféré une immunité protectrice chez 79.04 % (1539 cas) des sujets recrutés, contre 20.96 % (408 cas) de non immunisés (taux d'anticorps anti-HBs < 10UI/L).

Parmi les 1947 sujets vaccinés, 519 (26.66 %) sont du personnel médical, 615 (31.59 %) des étudiants, 551 (28.30 %) des enfants, et 262 (13.45 %) des malades hémodialysés. Le taux des anticorps antiHBs chez le personnel médical est de 97.50% suivi par les enfants avec un taux de 89.48%. Les étudiants possèdent un taux de 66.34%. Les malades hémodialysés ayant un taux plus faible de 49.62%.

D'après notre étude, un taux élevé de couverture vaccinale contre l'hépatite B est constaté chez le personnel médical, un peu moins chez les enfants. Par ailleurs, cette couverture est moyenne vers faible chez les étudiants en sciences médicales et les malades hémodialysés. D'où l'intérêt de l'obligation de la vaccination contre le VHB qui fournit une protection immunitaire dans plus de 90 %, en plus de contrôle du taux d'immunisation en vue de détecter d'éventuels sujets non immunisés pouvant justifier un nouveau schéma de vaccination de rattrapage.

Dans notre étude, les femmes sont majoritaires (66.67 %. Sex-ratio =0.5). La moyenne d'âge est de 20.7 ans  $\pm$  14.7, la tranche d'âge la plus représentée était celle des 18 à 30 ans (40.83 %).

Une réponse immunitaire insuffisante chez 10 % de la population mondiale est associée à un âge plus avancé. Dans notre étude, les sujets âgés de plus de 40 ans ont un taux de non immunisation contre le virus de l'hépatite B de 28.18 %. Nous notons aussi que 68.29 % des sujets immunisés sont du sexe féminin contre 31.71 % du sexe masculin. Avec une sex-ratio de 0.46 (P=0.008). Nous notons que 11.50 % (224 cas) de notre population sont des diabétiques et que 14.84 % (289 cas) présentaient une anémie biologique.

Parmi notre population, 0.77 % (15 cas) ont une sérologie Ag Hbs positive, 2.21 % (43 cas) ont une sérologie anticorps Hbc positive et 3.95 % (77 cas) sont positifs pour la sérologie HVC.

Les facteurs d'une mauvaise réponse vaccinale sont nombreux notamment : l'âge > 40 ans, l'obésité, le tabagisme, l'existence d'une comorbidité comme le diabète, l'hémodialyse, le schéma incomplet.

Dans notre étude, Il existe une relation significative entre l'âge avancé et le non ou mal réponse vaccinale. Nous avons trouvé aussi une étroite relation entre l'obésité, le tabagisme, les maladies auto-immunes, la durée de dialyse, le faible PDN, le diabète, l'anémie et une mauvaise réponse à la vaccination.

Par contre le genre, l'HTA, l'AES, le type d'allaitement chez les enfants, la transfusion sanguine, l'infection par le VHC n'ont pas d'influence significative sur la nature de la réponse vaccinale.

Parmi les 1947 sujets de notre étude, 56.91 % (1108 cas) ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 03 doses, 17.82 % (347 cas) de 02 doses et 8.27% (161 cas) de 06 doses vaccinales. Les sujets ayant respecté le schéma vaccinal ont eu une réponse immunitaire meilleure que chez ceux n'ayant pas respecté ce schéma.

Le nombre de non répondeurs le plus élevé est retrouvé chez les sujets dont la vaccination date de 5-10 ans.

Certains protocoles vaccinaux spécifiques sont proposés pour améliorer la réponse vaccinale dans ces groupes des moindres répondeurs.

La conduite à tenir en cas de non réponse comporte l'injection de doses supplémentaires avec contrôle après chaque dose. Au maximum, 3 doses en plus de la primo-vaccination sont possibles.

Notre étude révèle également un manque de connaissance de l'obligation de contrôle sérologique chez les étudiants.

Une proportion considérable d'étudiants en médecine, 207 cas (51 %) présente un risque élevé d'infection par le VHB car leurs taux d'anti-HBs étaient inférieurs à 10 UI/L.

Des études de suivi supplémentaires à long terme sont nécessaires pour explorer une protection plus longue, conférée par le vaccin contre l'hépatite B ; de plus, la nécessité d'un rappel après un certain nombre d'années doit également être évaluée.

## 8 PERSPECTIVES

La vaccination obligatoire du personnel de santé reste le meilleur moyen de prévention de l'infection chez cette population à haut risque d'être infectée, l'importance d'une formation continue afin de la sensibiliser aux différents risques du virus et aux bénéfices du vaccin.

La formation du personnel de santé chargé d'administrer les vaccins est essentielle ; ils constituent en outre une source majeure d'information pour les parents des enfants quant à l'éducation et au suivi de la vaccination.

L'obésité est un facteur associé à une réponse immunitaire moins satisfaisante : il est primordial d'utiliser une aiguille suffisamment longue pour injecter le vaccin dans le muscle, et non dans le tissu sous-cutané ou adipeux.

Le Calendrier vaccinal interrompu est un facteur d'une faible ou mauvaise immunisation, il est nécessaire de compléter le schéma vaccinal sans répétition.

Pour assurer une protection maximale contre la transmission mère-enfant, la première dose de vaccin (monovalent) contre l'hépatite B doit être administrée dès que possible, dans les 24 heures après la naissance, associée à la sérothérapie. Chez les nouveau-nés des mères porteuses d'AgHBs+, dont l'efficacité doit être contrôlée par un examen sérologique qui doit comporter non seulement la recherche de l'anticorps anti-HBs mais également la recherche de l'Ag HBs.

Pour les prématurés avec un poids de naissance < 2000 gr, une dose supplémentaire du vaccin contre l'hépatite B (4 doses) est nécessaire.

Pour faire la distinction entre les sujets non répondeurs et ceux dont les titres ont diminué avec le temps mais qui sont toujours protégés, une dose de « challenge » ou de « rappel » doit être administrée et les titres revérifiés 1 à 2 mois plus tard. Ceux qui présentent des titres  $\geq 10$  UI/L peuvent être considérés comme protégés et n'ont pas besoin de tests ou de vaccination supplémentaires tandis que ceux qui présentent des titres qui sont toujours < 10 UI/L après la dose de provocation doivent être orientés vers un programme de vaccination. En effet, des études exhaustives sur de jeunes sujets qui avaient été vaccinés dans la petite enfance sont nécessaires.

La réponse vaccinale contre l'hépatite B est généralement altérée chez les hémodialysés chroniques. Cette vaccination doit être effectuée de façon précoce, de préférence avant le début de la dialyse après un dépistage négatif de l'Ag HBs.

La vaccination devra être envisagée dès la progression de l'insuffisance rénale chronique, afin d'améliorer la réponse immunitaire, qui régresse avec l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Le contrôle sérologique est le seul moyen d'estimer l'efficacité de la vaccination et constitue une aide utile à la décision d'administrer ou non des doses supplémentaires. Il peut ainsi s'avérer nécessaire, en fonction du déficit immunitaire, d'augmenter les doses et/ou la fréquence des injections.

Chez les sujets n'ayant pas répondu à la vaccination (taux d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l), un nouveau protocole vaccinal doit être réalisé suivi d'un dosage d'anticorps 1 à 4 mois après. En cas de non réponse immunitaire après la nouvelle vaccination, l'injection d'immunoglobuline anti-HBs est la seule alternative chez les patients pour lesquels une protection continue contre l'hépatite B est nécessaire. La sérologie de contrôle (AC anti-HBs) se fait une fois par an.

La voie intradermique paraît donner des résultats prometteurs chez les non-répondeurs. L'injection intradermique en cas d'inefficacité du protocole standard permet d'améliorer l'immunogénicité du vaccin chez les hémodialysés.

Le maintien de rappels tous les 3 à 5 ans, voire tous les ans, dans ces populations de mauvais répondeurs, exposées potentiellement au VHB, de façon à maintenir un taux d'anticorps protecteur (supérieur à 10UI/L) serait bénéfique.

La vaccination (date, type, dose et lot du vaccin) doit être consignée dans le dossier du patient et sur le carnet de vaccination par l'infirmière en charge du patient.

Les dates de contrôle sérologique VHB post vaccination doivent être consignées sur le même document dans le dossier du patient.

Il faut éviter le tabac en appuyant le programme national de lutter contre le tabac qui entraîne une prévention contre le cancer bronchique et il faut garder un IMC < 25 pour une meilleure réponse vaccinale.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B en réduisant les disparités régionales. L'administration en temps utile (dans les 24 heures) de la dose à la naissance de vaccin anti-hépatite B devrait servir d'indicateur de performance pour tous les programmes de vaccination. Il importe de renforcer les systèmes de notification et de suivi afin d'améliorer la qualité des données relatives à cette dose à la naissance. Pour favoriser un suivi convenable de la vaccination assurée dans les 24 heures suivant la naissance, ces doses de vaccin anti-hépatite B doivent être enregistrées comme « doses de naissance administrées en temps utile » afin de les distinguer des doses administrées plus tard (« doses de naissance tardives »). L'utilisation d'indicateurs de résultats est essentielle pour suivre les progrès réalisés vers la réalisation des objectifs mondiaux de lutte contre la maladie. Des enquêtes sérologiques sur la prévalence de

l'AgHBs, représentatives de la population cible, constitue un moyen principal pour mesurer l'impact de la vaccination et vérifier la réalisation des objectifs de lutte contre l'hépatite B.

Il faut renforcer l'accès à la vaccination des personnes à risque d'hépatite B. On recommande de procéder à des tests sérologiques post-immunisation du titre d'anticorps anti-HBs, d'un à six mois après avoir terminé la série vaccinale, pour les groupes suivants :

- Les sujets immunodéprimés.
- Les sujets atteints de néphropathie chronique ou sous dialyse; les sujets atteints d'une hépatopathie au stade avancé.
- Les travailleurs et les étudiants qui ont besoin d'une confirmation de l'immunité en raison d'un risque d'exposition professionnelle.
- Nouveau-né des mères Ag HBs positif et enfants prématurés.
- Sujets contact Ag HBs positif.

Une surveillance périodique du titre d'anticorps anti-HBs après l'immunisation devrait être indiquée pour ces groupes, une dose de rappel doit être administrée si le taux des Ac devient inférieur à 10UI/L.

Après la pratique du programme de vaccination à large échelle chez les nouveau-nés, des mutations au niveau du gène S sont possibles affectant négativement les programmes de vaccination, il est nécessaire de dépister l'anticorps HBC associés à l'AgHBs.

Il est nécessaire aussi d'insister sur la diffusion des recommandations de vaccination contre l'hépatite B auprès des médecins généralistes et spécialistes (formation initiale et formation médicale continue).

Pour les étudiants en séances médicales, il faut assurer un rattrapage vaccinale efficace et compléter le schéma interrompu et assurer un contrôle sérologique après vaccination.

Parmi les bilans obligatoires qui sont demandés pour résider une cité universitaire : les sérologies VHB, VHC, HIV, la recherche de BK dans les crachats et une radiologie de thorax. Il s'agit d'un véritable bilan de l'état de santé de l'étudiant et dont les résultats et les observations sont consignés dans le dossier médical qui constitue un document technique précieux de l'étudiant durant toute la période d'étude. Il est nécessaire de renforcer ce bilan par une vaccination contre l'hépatite B chez les étudiants en sciences médicales.

La vaccination contre l'hépatite B chez les étudiants doit être assurée avec le soutien des tutelles par des actions de communication ciblées et adaptées est fait :

- Avoir un enchaînement entre les cours pédagogiques au niveau des universités par rapport au risque de l'infection de l'hépatite B et les stages au niveau des hôpitaux (avant la 4 -ème année chez les étudiants en médecine).
- Assurer la vaccination contre l'hépatite B chez les étudiants à travers le développement des unités de médecine préventive dans les centres universitaires
- Mettre en place des moyens de communication adaptés à la population estudiantine comme des communications audiovisuelles diffusées sur les réseaux sociaux, les posters d'information, des conférences sur les vaccins.

Les médecins responsables au sein des unités préventives universitaires doivent profiter des campagnes pour sensibiliser les étudiants et les inciter à se vacciner.

Des études à large échelle sont nécessaires dans le futur pour évaluer la persistance de l'immunité post vaccinale, sur des cohortes, surtout chez les enfants avec suivi périodique bien planifié des taux des anticorps.

Une évaluation de l'efficacité vaccinale par étude de la prévalence de l'hépatite B aussi est nécessaire.

Des études soient conduites en vue de pouvoir proposer des schémas alternatifs, pour les non-répondeurs à la vaccination (après avoir reçu au moins 6 doses de vaccin), une conduite soit proposée au cas par cas par le médecin du travail ou le spécialiste avec une évaluation précise du risque d'exposition au virus de l'hépatite B.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Behzadi MA, Leyva-Grado VH, Namayandeh M, Ziyaeyan A, Feyznezhad R, Dorzaban H, Jamalidoust M, Ziyaeyan M: **Seroprevalence of viral hepatitis A, B, C, D and E viruses in the Hormozgan province southern Iran.** *BMC Infect Dis* 2019, **19**(1):1027.
2. Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L, Tang H: **Hepatitis B Virus Infection: Overview.** In: *Hepatitis B Virus Infection: Molecular Virology to Antiviral Drugs.* edn. Edited by Tang H. Singapore: Springer Singapore; 2020: 1-16.
3. Paccoud O, Surgers L, Lacombe K: **Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques.** *La Revue de Médecine Interne* 2019, **40**(9):590-598.
4. Boumansour N, Midoun N, Mallem L, Hakem S: **Profil épidémiologique de l'hépatite virale B à l'ouest Algérien, 2010–2012.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2016, **64**:S207.
5. Hodgens A, Marathi R: **Hepatitis B Vaccine.** In: *StatPearls.* edn. Treasure Island FL: © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
6. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H: **HEPATOLOGY - A clinical textbook.** In., 10th edn; 2020.
7. Zhao H, Zhou X, Zhou YH: **Hepatitis B vaccine development and implementation.** *Hum Vaccin Immunother* 2020, **16**(7):1533-1544.
8. Hadaya K, Martin P-Y: **Vaccinations chez l'adulte dialysé et greffé rénal: Néphrologie.** *Médecine et hygiène* 2001, **59**(2336):504-508.
9. République Française: **Code de la Santé Publique - LOI n°2017-220 du 23 février 2017 - art. 4 (V).** In. Edited by Française R. France; 2017.
10. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T: **Viral hepatitis B.** *Lancet* 2003, **362**(9401):2089-2094.
11. Hall AJ: **Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what?** *Bmj* 1993, **307**(6899):276-277.
12. West DJ, Calandra GB: **Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination.** *Vaccine* 1996, **14**(11):1019-1027.
13. Twarigimana S: **Hépatite virale B: intérêt de l'utilisation des échantillons de sang séché dans l'extraction de l'ADN viral.** Thèse de doctorat en médecine. Université Marien Ngouabi; 2008.
14. Mahoney FJ: **Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection.** *Clin Microbiol Rev* 1999, **12**(2):351-366.
15. Karayiannis P: **Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread.** *Hepatol Int* 2017, **11**(6):500-508.
16. Valaydon ZS, Locarnini SA: **The virological aspects of hepatitis B.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017, **31**(3):257-264.

17. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, Schlupe T: **Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities.** *Antiviral Res* 2015, **121**:47-58.
18. Pollicino T, Cacciola I, Saffiotti F, Raimondo G: **Hepatitis B virus PreS/S gene variants: pathobiology and clinical implications.** *J Hepatol* 2014, **61**(2):408-417.
19. Hu J: **Hepatitis B Virus Virology and Replication.** In: *Hepatitis B Virus in Human Diseases.* edn. Edited by Liaw Y-F, Zoulim F. Cham: Springer International Publishing; 2016: 1-34.
20. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., Bzowej NH, Wong JB: **Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance.** *Hepatology* 2018, **67**(4):1560-1599.
21. Khelifa F, Thibault V: **[Characteristics of hepatitis B viral strains in chronic carrier patients from North-East Algeria].** *Pathol Biol (Paris)* 2009, **57**(1):107-113.
22. Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R: **Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians.** *J Clin Exp Hepatol* 2012, **2**(4):353-365.
23. Oropeza CE, Tarnow G, Sridhar A, Taha TY, Shalaby RE, McLachlan A: **The Regulation of HBV Transcription and Replication.** In: *Hepatitis B Virus Infection: Molecular Virology to Antiviral Drugs.* edn. Edited by Tang H. Singapore: Springer Singapore; 2020: 39-69.
24. Louvet A, Marteau P, Collégiale des universitaires en hépato-gastroentérologie: **Hépatogastro-entérologie chirurgie digestive**, 3e éd. coordonnée par Alexandre Louvet et Philippe Marteau edn. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015.
25. WHO: **Les nouvelles données sur l'hépatite soulignent le besoin urgent d'une riposte mondiale.** In.; 2017.
26. MacLachlan JH, Cowie BC: **Hepatitis B virus epidemiology.** *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015, **5**(5):a021410.
27. Ezzikouri S, Pineau P, Benjelloun S: **Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research.** *Liver Int* 2013, **33**(6):811-819.
28. Tebbal S, Bougermouh A, Belabbes H: **Enquete nationale sero-epidemiologique de l'Ag-HBs en Algerie (IPA, INSP, OMS 1998).** In. Alger 1998.
29. Soukehal A, Belkaid R, Nebab A: **Mesures actuelles de lutte pour la maitrise de la transmission du virus de l'hepatite C.** In: *17eme journee pharmaceutiques nationales de la Societe Algérienne de Pharmacie.* Alger; 15-16 mars 2005.
30. Nebab A, Larinouna A, Terfani Y, Ouahdi M, Belkaid R, Soukehal A: **Importance des facteurs de risque liés à la transmission du virus de l'hépatite B et C dans l'Est Algerien.** In: *17eme journee pharmaceutiques nationales de la Societe Algérienne de Pharmacie.* Alger; 15-16 mars 2005.
31. Dhumeaux D, France Ministère des affaires sociales et de la santé, virales Andrlselh, foie Afpléd: **Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.** Paris - Les Ulis: EDK éditions médicales et scientifiques - EDP sciences; 2014.

32. Organisation mondiale de la santé: **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. Geneva: World health organization; 2015.
33. Trépo C, Chan HL, Lok A: **Hepatitis B virus infection**. *Lancet* 2014, **384**(9959):2053-2063.
34. Dandri M, Volz T, Lütgehetmann M: **Experimental Models: Cell Culture and Animal Models**. In: *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. edn. Edited by Liaw Y-F, Zoulim F. Cham: Springer International Publishing; 2016: 35-62.
35. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G: **Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention**. *Infect Dis Clin North Am* 2019, **33**(4):1045-1062.
36. **EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection**. *J Hepatol* 2017, **67**(2):370-398.
37. Slim F, Jean-Michel P: **Progrès récents dans la compréhension et le diagnostic de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B**. *Virologie* 2019, **23**(1):23-34.
38. Burns GS, Thompson AJ: **Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics**. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014, **4**(12):a024935.
39. Gkouvatsos K, Goossens N, Spahr L, Negro F: **[Hepatitis B: new guidelines of disease management]**. *Rev Med Suisse* 2017, **13**(572):1458-1463.
40. Cazals N: **Couverture vaccinale de l'hépatite B chez l'adulte en cabinet de médecine générale : déterminants de la non vaccination et connaissance des modes de transmission**. Thèse d'exercice de Médecine Générale. Université Nice-Sophia Antipolis; 2015.
41. Catrice M: **Prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originaires de zones de forte endémie : Afrique subsaharienne et Asie**. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Université Paris 7 – Denis Diderot; 2009.
42. Ministère de la Santé de la République Française: **Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France**. In.; 2002.
43. Le Houézec D: **Vaccin hépatite B, quelle protection, quelle durée ?** . In.; 2017.
44. Bégaud B, Dartigues J-Fo, Degos Fo, Denis Fo, Gaudelus J, Gout O, Lanoé JL, Levy-Bruhl D, Perronne C, Setbon M: **Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France**. In.; 2002.
45. Piroth L: **Vaccination contre l'hépatite B: vers la fin du tunnel?** *Virologie (Montrouge)* 2011, **15**(4):215-221.
46. Canouï E, Launay O: **Histoire et principes de la vaccination**. *Revue des Maladies Respiratoires* 2019, **36**(1):74-81.
47. WHO: **Immunization coverage**. In.; 14 July 2022.
48. Haut Conseil de la santé publique: **Vaccination contre l'hépatite B Problématique des non-répondeurs**. In.; 2014.

49. WHO: **Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis.** In.; 2016.
50. Denis F: **Hepatitis B vaccination: evolution of hepatitis B vaccine coverage; public health impact, efficiency limits, New vaccines.** *Bull Acad Natl Med* 2016, **200**(1):33-45.
51. WHO Expert Committee on Biological Standardization.: **Report 978.** In: *Technical report series / World Health Organization.* Geneva: World Health Organization; 2013: volumes.
52. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P: **Hepatitis B Vaccines.** *J Infect Dis* 2021, **224**(12 Suppl 2):S343-s351.
53. WHO: **Progress towards elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus worldwide, 2016–202.** *Weekly epidemiological record* 2022, **97**(30):345–352.
54. **Près de 90 cas d'hépatites B et C enregistrés à Alger au 1 er semestre 2018** [<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/82068-pres-de-90-cas-d-hepatites-b-et-c>]
55. **Principaux repères sur la vaccination contre l'Hépatite B** [<http://www.cnpm.org.dz/index.php/d%C3%A9claration/vaccinovigilance/275->]
56. Denis F, Roingard P: **Vaccination contre l'hépatite B.** *EMC - HÉPATOLOGIE* 2017, [7-015-B-32].
57. Gerlich WH: **Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now.** *Virology* 2013, **10**:239.
58. Pichichero ME, Bernstein H, Blatter MM, Schuerman L, Cheuvart B, Holmes SJ: **Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine.** *J Pediatr* 2007, **151**(1):43-49, 49.e41-42.
59. WHO: **Prequalified vaccines.** In.; 2022.
60. Popovici ED, Bădițoiu LM, Anghel M, Laitin SMD: **Épidémiologie pratique à l'usage des étudiants et des internes.** Timișoara Editions "Victor Babeș"; 2019.
61. Laverdant C: **Séance thématique « Les vaccinations »** *Bull Acad Natle Méd* 2003, **187**(8):1461-1462, séance du 1425 novembre 2003.
62. Hunter P, Fryhofer SA, Szilagyi PG: **Vaccination of Adults in General Medical Practice.** *Mayo Clin Proc* 2020, **95**(1):169-183.
63. WHO: **Vaccins anti-hépatite B.** *Weekly epidemiological record* 2009, **40**(2 october).
64. Ministère de la Santé (MSPRH): **Guide pratique de mise en œuvre du nouveau calendrier national de vaccination.** In.; 2016.
65. **Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017.** *Wkly Epidemiol Rec* 2017, **92**(27):369-392.
66. Launay O, Floret D: **[Hepatitis B vaccination: a review].** *Med Sci (Paris)* 2015, **31**(5):551-558.

67. Rochdani A: **Etat de la vaccination contre l'hépatite type B dans la région de Marrakech et à l'échelle nationale. Thèse pour l'obtention du doctorat en Médecine.** Université Cadi Ayyad; 2007.
68. World Health Organization = Organisation mondiale de la S: **Hépatite B vaccins: WHO position paper – July 2017 – Vaccins anti-hépatite B: note de synthèse de l'OMS – juillet 2017.** *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2017, **92(27):369-392.**
69. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP: **Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.** *MMWR Recomm Rep* 2018, **67(1):1-31.**
70. Office fédéral de la santé publique OFSP: **Plan de vaccination suisse 2020.** In.; 2020.
71. **Liste des vaccins recommandés pour les enfants nés prématurément** [<https://www.infovac.ch/fr/vaccination/selon-risques-complication/enfants-nes-prematurement#:~:text=Les%20b%C3%A9b%C3%A9s%20n%C3%A9s%20avant%2033,6%20mois%2C%20pendant%20deux%20hivers.>]
72. **Vaccination hépatite B des professionnels de santé : nouvelles conditions d'immunisation** [<https://www.atousante.com/risques-professionnels/risques-infectieux/vaccinations-travail/vaccination-hepatite-professionnels-sante-conditions-immunisation/>]
73. Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Moore KL, Hall EW, Morgan RL, Campos-Outcalt D, Wester C *et al*: **Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022, **71(13):477-483.**
74. Société Tunisienne de Gastro entérologie (STGE), Société Tunisienne de pathologie infectieuse (STPI): **Les hépatites virales B : Actualisation des recommandations tunisiennes** In.; 2019.
75. World Health Organization: **GLOBAL HEPATITIS REPORT.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
76. Bouabdallah M: **L'évaluation des programmes de formation des médecins généralistes à la lumière de l'approche systémique : pour un développement de la dimension humaine et sociale dans leur formation universitaire. Thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat d'État en Psychologie du travail.**: Université Mentouri — Constantine; 2004.
77. Braka F, Nanyunja M, Makumbi I, Mbabazi W, Kasasa S, Lewis RF: **Hepatitis B infection among health workers in Uganda: evidence of the need for health worker protection.** *Vaccine* 2006, **24(47-48):6930-6937.**
78. Noah DN, Ngaba GP, Bagnaka SF, Assi C, Ngantchet E, Njoya O: **[Evaluation of vaccination status against hepatitis B and HBsAg carriage among medical and paramedical staff of the Yaoundé Central Hospital, Cameroon].** *Pan Afr Med J* 2013, **16:111.**

79. Bayeux-Dunglas MC, Abiteboul D: **Vaccinations en santé au travail. RÉFÉRENCES EN SANTÉ AU TRAVAIL 2016, N° 146(JUIN).**
80. Autran B: **[Alterations in responses to vaccines in older people].** *Rev Mal Respir* 2019, **36(9):1047-1056.**
81. Société Tunisienne de Gastro entérologie (STGE), Société Tunisienne de pathologie infectieuse (STPI): **Les hépatites virales B : Actualisation des recommandations tunisiennes.** In.; 2019.
82. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Lévy-Bruhl D, Abiteboul D: **Vaccination coverage of health care personnel working in health care facilities in France: results of a national survey, 2009.** *Vaccine* 2012, **30(31):4648-4654.**
83. Zhang S: **The survey of knowledge, attitude, behavior to medical staff in prevention of Hepatitis B in highest level hospital of six cities in China [dissertation].** . In.: Chinese Center for Disease Control and Prevention; 2011.
84. FitzSimons D, Hendrickx G, Lernout T, Badur S, Vorsters A, Van Damme P: **Incentives and barriers regarding immunization against influenza and hepatitis of health care workers.** *Vaccine* 2014, **32(38):4849-4854.**
85. Vranckx R, Jacques P, De Schrijver A, Moens G: **Hepatitis B vaccination coverage in Belgian health care workers.** *Infection* 2004, **32(5):278-281.**
86. Stroffolini T, Coppola R, Carvelli C, D'Angelo T, De Masi S, Maffei C, Marzolini F, Ragni P, Cotichini R, Zotti C *et al*: **Increasing hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy 10 years apart.** *Dig Liver Dis* 2008, **40(4):275-277.**
87. Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M: **Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center.** *Hepatol Res* 2016, **46(13):1330-1337.**
88. Bedaso A, Duko B, Fedlu R: **Knowledge on HBV vaccine and vaccination status among health care workers of Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, southern Ethiopia: a cross sectional study.** *BMC Res Notes* 2018, **11(1):912.**
89. Kouassi D, Angbo-Effi O, Aka L, Coulibaly M, Soumahoro S, Yao G, Soro N: **Perceptions and practice of health care workers regarding hepatitis B vaccination, Bouaké, Côte d'Ivoire, 2016.** *J Public Health Afr* 2017, **8(2):715.**
90. Ouédraogo HG, Kouanda S, Tiendrébeogo S, Konseimbo GA, Yetta CE, Tiendrébeogo E, Savadogo AA, Sondo B: **[Hepatitis B vaccination status and associated factors among health care workers in Burkina Faso].** *Med Sante Trop* 2013, **23(1):72-77.**
91. Djeriri K, Laurichesse H, Merle JL, Charof R, Abouyoub A, Fontana L, Benchemsi N, Elharti E, El Aouad R, Chamoux A *et al*: **Hepatitis B in Moroccan health care workers.** *Occup Med (Lond)* 2008, **58(6):419-424.**
92. Aydemir O, Koroglu M, Yuksel B, Demiray T, Ozbek A, Altindis S, Aslan F, Altindis M: **Hepatitis B Virus Vaccination Rates among Medical Laboratory Workers: A Multi-centered Assessment.** *Viral Hepat J* 2016, **22(3):82-87.**

93. Yuan Q, Wang F, Zheng H, Zhang G, Miao N, Sun X, Woodring J, Chan PL, Cui F: **Hepatitis B vaccination coverage among health care workers in China.** *PLoS One* 2019, **14**(5):e0216598.
94. Tatsilong HOP, Noubiap JJN, Nansseu JRN, Aminde LN, Bigna JJR, Ndze VN, Moyou RS: **Hepatitis B infection awareness, vaccine perceptions and uptake, and serological profile of a group of health care workers in Yaoundé, Cameroon.** *BMC Public Health* 2016, **16**(1):706.
95. Osti C, Marcondes-Machado J: **[Hepatitis B virus: serum response to vaccine in teaching hospital cleaners].** *Cien Saude Colet* 2010, **15** Suppl 1:1343-1348.
96. Alia SH, Rasheed BA, Al-Hadithi TS: **Protective hepatitis B surface antibody (Anti-HBs) levels among health care workers in Duhok city of Iraq.** *Turk J Public Health* 2018, **16**(2).
97. Attaullah S, Khan S, Naseemullah, Ayaz S, Khan SN, Ali I, Hoti N, Siraj S: **Prevalence of HBV and HBV vaccination coverage in health care workers of tertiary hospitals of Peshawar, Pakistan.** *Viol J* 2011, **8**:275.
98. Ahmed A: **Enquête nationale sur la vaccination anti-hépatite B chez les professionnels de la santé au SENEGAL Thèse de doctorat en pharmacie.** . Université Cheikh Anta Diop de Dakar; 2000.
99. Burnett RJ, François G, Mphahlele MJ, Mureithi JG, Africa PN, Satekge MM, Mokonoto DM, Meheus A, van Sprundel M: **Hepatitis B vaccination coverage in healthcare workers in Gauteng Province, South Africa.** *Vaccine* 2011, **29**(25):4293-4297.
100. Lu PJ, Hung MC, Srivastav A, Grohskopf LA, Kobayashi M, Harris AM, Dooling KL, Markowitz LE, Rodriguez-Lainz A, Williams WW: **Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations -United States, 2018.** *MMWR Surveill Summ* 2021, **70**(3):1-26.
101. Abeje G, Azage M: **Hepatitis B vaccine knowledge and vaccination status among health care workers of Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia: a cross sectional study.** *BMC Infect Dis* 2015, **15**:30.
102. Karacaer Z, Ozturk I, Cicek H, Simsek S, Duran G, Gorenek L: **The knowledge, attitudes and behaviors on immunization of healthcare workers.** *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2015, **14**:353.
103. Liu F, Guo Z, Dong C: **Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine.** *Hum Vaccin Immunother* 2017, **13**(5):1014-1017.
104. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, Xu K, Ren J, Yao J, Li Y *et al*: **Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults.** *Sci Rep* 2016, **6**:27251.
105. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML: **Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity.** *Adv Nutr* 2016, **7**(1):66-75.
106. **Tout savoir sur l'obésité** [<https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/obesite/focus-obesite>]

107. Frasca D, Blomberg BB: **The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Vaccination Success.** *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2020, **43**:86-97.
108. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR: **Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations.** *Viral Immunol* 2015, **28**(4):217-221.
109. de March AK, Béné M-C, Derniame S, Massin F, Aguilar P, Faure G: **Tabac et immunité muqueuse: Inflammation ou déficit immunitaire acquis.** *Revue Française des Laboratoires* 2004, **2004**(361):27-31.
110. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z: **Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?** *Oncotarget* 2017, **8**(1):268-284.
111. Sukriti, Pati NT, Sethi A, Agrawal K, Agrawal K, Kumar GT, Kumar M, Kaanan AT, Sarin SK: **Low levels of awareness, vaccine coverage, and the need for boosters among health care workers in tertiary care hospitals in India.** *J Gastroenterol Hepatol* 2008, **23**(11):1710-1715.
112. He WQ, Guo GN, Li C: **The impact of hepatitis B vaccination in the United States, 1999-2018.** *Hepatology* 2022, **75**(6):1566-1578.
113. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier JF, Dulphy N, Toubert A, Peraldi MN: **Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes.** *PLoS One* 2013, **8**(4):e62418.
114. **Un rôle pour les cellules Natural Killer dans la production d'anticorps neutralisants à large spectre** [<https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/881-Un-rolle-pour-les-cellules-Natural-Killer-dans-la-production-d-anticorps-neutralisants-a-large-spectre.#:~:text=Ce%20r%C3%B4le%20des%20cellules%20NK,ainsi%20que%20la%20r%C3%A9ponse%20anticorps.>]
115. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, Zordo LM, Mormone F, Policardo S, Lieto P, Pietroiusti A, Magrini A: **Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination.** *Int J Environ Res Public Health* 2019, **16**(9).
116. World Health Organization: **Aide-memoire for a strategy to protect health workers from infection with bloodborne viruses.** In. Geneva: World Health Organization; 2003.
117. Confavreux C: **[Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis].** *Presse Med* 2005, **34**(17):1205-1208.
118. Gouvernement du Canada: **Immunisation des sujets immunodéprimés : Guide canadien d'immunisation.** In.; 2022.
119. Hiva S, Negar K, Mohammad-Reza P, Gholam-Reza G, Mohsen A, Ali-Asghar NG, Mohammed-Jafar S: **High level of vaccination and protection against hepatitis B with low rate of HCV infection markers among hospital health care personnel in north of Iran: a cross-sectional study.** *BMC Public Health* 2020, **20**(1):920.
120. Bihl F, Hadengue A, Siegrist CA: **[Immunization guidelines in patients with chronic liver diseases].** *Rev Med Suisse* 2007, **3**(123):1948, 1950-1941.

121. Marion-Audibert A-M, Baubet S, Wander L, Radenne S, Souquet J-C, Zoulim F: **Vaccination anti-virale B chez des patients atteints de cirrhose alcoolique et/ou post hépatitique C.** In: *JFHOD: 2010: SNFGE*; 2010.
122. Moghadami M, Dadashpour N, Mokhtari AM, Ebrahimi M, Mirahmadizadeh A: **The effectiveness of the national hepatitis B vaccination program 25 years after its introduction in Iran: a historical cohort study.** *Braz J Infect Dis* 2019, **23**(6):419-426.
123. Childs L, Roesel S, Tohme RA: **Status and progress of hepatitis B control through vaccination in the South-East Asia Region, 1992-2015.** *Vaccine* 2018, **36**(1):6-14.
124. Heidari S, Rezatofghi SE, Roayaei Ardakani M, Akhond MR: **Determination of hepatitis B surface antibody and gamma interferon responsiveness in vaccinated personnel referred to a health network in Dashte-e Azadegan (Khozestan province).** *FEYZ* 2016, **20**(3 #A0027):-.
125. Ogoina D, Pondei K, Adetunji B, Chima G, Isichei C, Gidado S: **Prevalence of hepatitis B vaccination among health care workers in Nigeria in 2011-12.** *Int J Occup Environ Med* 2014, **5**(1):51-56.
126. **Implementation of hepatitis B birth dose vaccination – worldwide, 2016.** *Wkly Epidemiol Rec* 2018, **93**(7):61-72.
127. Trevisan A, Mason P, Nicolli A, Maso S, Fonzo M, Scarpa B, Bertoncetto C: **Future Healthcare Workers and Hepatitis B Vaccination: A New Generation.** *Int J Environ Res Public Health* 2021, **18**(15).
128. Mahallawi W: **Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah.** *Ann Saudi Med* 2018, **38**(6):413-419.
129. Srour IH, Mashlah A: **[Anti-hepatitis B surface antigen titres in vaccinated dentistry students at Damascus University].** *East Mediterr Health J* 2012, **18**(6):630-634.
130. Lohouès-Kouacou MJ, Assi C, Nigué L, Biékré AR, Ouattara A, Koné S, Soro D, Allah-Kouadio E, Okon JB, Diakité M *et al*: **[Hepatitis B: cross-sectional study of knowledge and immunization among students at University of Cocody, Ivory Coast].** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013, **61**(5):494-498.
131. Servais Albert Fiacre E: **Statut Vaccinal Contre le Virus de l'Hépatite Virale B et portage de l'Antigène Hbs chez les Etudiants en Médecine et en Pharmacie de l'Université de Douala au Cameroun.** *Health Sciences and Diseases* 2014.
132. Beurenaut A-S, Foglia T, Bonnet C: **Couverture vaccinale des étudiants de Bourgogne.** In.; 2012.
133. Chen YS, Chu CH, Wang JH, Lin JS, Chang YC: **Predictors of Booster Response to Hepatitis B Vaccine at 15 years of age: A Cross-Sectional School-Based Study.** *Pediatr Neonatol* 2016, **57**(4):302-309.
134. Girón-González JA, Moral FJ, Elvira J, García-Gil D, Guerrero F, Gavilán I, Escobar L: **Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women.** *Eur J Endocrinol* 2000, **143**(1):31-36.
135. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, Jenkins JK: **17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor.** *Cytokine* 2001, **14**(6):324-333.

136. Chingle MP, Osagie IA, Adams H, Gwomson D, Emeribe N, Zoakah AI: **Risk perception of hepatitis B infection and uptake of hepatitis B vaccine among students of tertiary institution in Jos.** *Ann Afr Med* 2017, **16**(2):59-64.
137. Yerbanga WI: **Virus de l'hépatite B: Connaissances et couverture vaccinale en milieu scolaire et étudiantin dans la ville de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Mémoire Pour l'obtention duDiplome inter-universitaire international (DIUI) de vaccinologie.** UNIVERSITE POLYTECHNIQUE DE BOBO DIOULASSO (UPB); 2016.
138. Khoudour I, Benkhiat O, Mami N: **Connaissances, attitudes et pratiques de la vaccination contre l'hépatite virale B chez les étudiants de pharmacie de setif.** Université Ferhat Abbas Sétif 1; 2018.
139. Montbarbon M, Pichavant M, Langlois A, Erdual E, Maggiotto F, Neut C, Mallevaey T, Dharancy S, Dubuquoy L, Trottein F *et al*: **Colonic inflammation in mice is improved by cigarette smoke through iNKT cells recruitment.** *PLoS One* 2013, **8**(4):e62208.
140. Torii K, Saito C, Furuhashi T, Nishioka A, Shintani Y, Kawashima K, Kato H, Morita A: **Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients.** *Exp Dermatol* 2011, **20**(4):371-373.
141. Chiappori A, Folli C, Balbi F, Caci E, Riccio AM, De Ferrari L, Melioli G, Braidò F, Canonica GW: **CD4(+)/CD25(high)/CD127(-) regulatory T-cells in COPD: smoke and drugs effect.** *World Allergy Organ J* 2016, **9**:5.
142. Kiertscher SM, Gangalum PR, Ibrahim G, Tashkin DP, Roth MD: **A Prospective Study of Humoral and Cellular Immune Responses to Hepatitis B Vaccination in Habitual Marijuana Smokers.** *J Neuroimmune Pharmacol* 2018, **13**(2):219-229.
143. Fernandez J: **Présentation des déficits immunitaires.** 2021.
144. Hetta HF, Elsherbiny NM, Elouseily EM, Taha SF, Gad EF, Soliman MM, Mohamed GA, Salama RH, Elfadl AA: **Evaluation of the immune memory response to routine HBV vaccine in Egyptian patients with Type 1 diabetes.** *Future Virology* 2020, **15**(4):215-222.
145. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Crasta PD, Messier M, Hardt K: **Long-term anti-HBs antibody persistence following infant vaccination against hepatitis B and evaluation of anamnestic response: a 20-year follow-up study in Thailand.** *Hum Vaccin Immunother* 2013, **9**(8):1679-1684.
146. Momeni N, Ahmad Akhoundi MS, Alavian SM, Shamshiri AR, Norouzi M, Mahboobi N, Moosavi N, Jazayeri SM: **HBV vaccination status and response to hepatitis B vaccine among Iranian dentists, correlation with risk factors and preventive measures.** *Hepat Mon* 2015, **15**(1):e20014.
147. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, Ding F, Li T, Liu XE, Zhuang H: **Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China.** *Hum Vaccin Immunother* 2017, **13**(4):909-915.
148. Tabatabaei S, Amirabadi F, Naebi M, bor Ah: **Study of Anti-hepatitis B antibody titers in vaccinated Students of Zahedan Dental School in 2012.** In: 2016; 2016.

149. [The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019, **27**(12):938-961.
150. Shen S, Ge S, Zhang Z, Ma J, Jiao Y, Li Q, Liang Y, Li S: **Persistence of Immunity in Adults after 1, 5 and 10 Years with Recombinant Hepatitis B Vaccine in Beijing in 2010-2020.** *Vaccines (Basel)* 2022, **10**(2).
151. Ghorbani GA, Alavian SM, Ghadimi HR: **Long term effects of one or two doses of hepatitis B vaccine in adults after five years.** *Pak J Biol Sci* 2008, **11**(4):660-663.
152. Ren W, Li J, Cheng R, Wu Z, Liu Y, Qiu Y, Yao J, Ren J: **Long-term persistence of anti-HBs after hepatitis B vaccination among isolated anti-HBc positive adults in China: 8-years results.** *Hum Vaccin Immunother* 2021, **17**(4):1190-1195.
153. Wang ZZ, Gao YH, Wang P, Wei L, Xie CP, Yang ZX, Lan J, Fang ZL, Zeng Y, Yan L *et al*: **Comparison of immunogenicity between hepatitis B vaccines with different dosages and schedules among healthy young adults in China: A 2-year follow-up study.** *Hum Vaccin Immunother* 2018, **14**(6):1475-1482.
154. Wu W, Lv J, Liu J, Yan B, Feng Y, Xu A, Zhang L: **Persistence of immune memory among adults with normal and high antibody response to primary hepatitis B vaccination: Results from a five-year follow-up study in China.** *Hum Vaccin Immunother* 2018, **14**(10):2485-2490.
155. Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, Van Der Meeren O, Di Paolo E, Salaun B, Surya Kiran P, Folschweiller N: **Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults.** *J Viral Hepat* 2019, **26**(9):1066-1075.
156. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L *et al*: **Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose.** *J Infect Dis* 2016, **214**(1):16-22.
157. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, Ferretto L, Nicolli A, Trevisan A: **Hepatitis B vaccination at three months of age: a successful strategy?** *Vaccine* 2013, **31**(13):1696-1700.
158. Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B, De Sarro G, Focà A, Liberto MC, Giancotti A, Barreca GS, Marascio N, Lombardo FL *et al*: **Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town.** *Infection* 2012, **40**(3):299-302.
159. Zhu CL, Liu P, Chen T, Ni Z, Lu LL, Huang F, Lu J, Sun Z, Qu C: **Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination.** *Vaccine* 2011, **29**(44):7835-7841.
160. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, Wu TC, Chan CY, Chen GH, Yeh CL: **Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers.** *Hepatology* 1988, **8**(6):1647-1650.
161. Lamberti M, De Rosa A, Garzillo EM, Corvino AR, Sannolo N, De Pascalis S, Di Fiore E, Westermann C, Arnese A, Gabriella DG *et al*: **Vaccination against hepatitis b**

- virus: are Italian medical students sufficiently protected after the public vaccination programme? *J Occup Med Toxicol* 2015, **10**:41.
162. Coppola N, Corvino AR, De Pascalis S, Signoriello G, Di Fiore E, Nienhaus A, Sagnelli E, Lamberti M: **The long-term immunogenicity of recombinant hepatitis B virus (HBV) vaccine: contribution of universal HBV vaccination in Italy.** *BMC Infectious Diseases* 2015, **15**(1):149.
  163. Zhao X-Y, Gao P, Wang H, Wang L, Wu J: **Anti-HBs level within 15 years after vaccination in adult and newborns.** *Basic & Clinical Medicine* 2017, **37**(6):808-811.
  164. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, Bersi F, Montecucco A, Alicino C, Durando P: **Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy.** *Hum Vaccin Immunother* 2017, **13**(2):440-444.
  165. Di Giampaolo L, Costantini E, Di Nicola M, Porreca A, D'Amore G, Coppeta L, Mangifesta R: **"Titer of anti-HBs in health professions trainees: prevalence of antibody coverage in a University of Central Italy".** *Hum Vaccin Immunother* 2022, **18**(1):1886805.
  166. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, Su IJ, Kuo HS, Huang LM, Chen DS *et al*: **Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization.** *J Infect Dis* 2008, **197**(10):1419-1426.
  167. Saffar H, Saffar MJ, Ajami A, Khalilian AR, Shams-Esfandabad K, Mirabi AM: **Long-term T-cell-mediated immunologic memory to hepatitis B vaccine in young adults following neonatal vaccination.** *Hepat Mon* 2014, **14**(9):e22223.
  168. Li J, Meng F, Zheng J, Liang Q, Li H, Li J, Zhang L, Gan J, Zhu F: **Immune persistence induced by three doses of 60 µg hepatitis B vaccine in non-responders following standard primary vaccination in Chinese adults.** *Hum Vaccin Immunother* 2021, **17**(8):2762-2767.
  169. Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P: **Hepatitis B and the infected health care worker: public safety at what cost?** *Can J Gastroenterol* 2012, **26**(5):257-260.
  170. Caciari T, Casale T, Tomei G, Capozzella A, Trovè L, Lepanto R, Pimpinella B, Di Pastena C, Scala B, De Sio S *et al*: **[Biological risk among health workers].** *G Ital Med Lav Ergon* 2013, **35**(3):163-167.
  171. Hommel C, Deboscker S, Foegle J, Latrech-Jung C, Vix A, Badila D, Christmann D: **Vaccination incomplète contre l'hépatite B : intérêt d'un rattrapage tardif ?** *Feuillets de Biologie* 2014, **LV N° 318**(MAI).
  172. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, Trudeau G, Massé R, Dionne M: **Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine.** *Vaccine* 2013, **31**(3):448-451.

173. Rezaei M, Nooripoor S, Ghorbani R, Ramezanshams F, Mamishi S, Mahmoudi S: **Seroprotection after hepatitis B vaccination in children aged 1 to 15 years in central province of Iran, Semnan.** *J Prev Med Hyg* 2014, **55**(1):1-3.
174. Le MH, Yeo YH, So S, Gane E, Cheung RC, Nguyen MH: **Prevalence of Hepatitis B Vaccination Coverage and Serologic Evidence of Immunity Among US-Born Children and Adolescents From 1999 to 2016.** *JAMA Network Open* 2020, **3**(11):e2022388-e2022388.
175. Anutebeh EN, Tatab L, Feteh VF, Aroke D, Assob JCN, Choukem SP: **Immune response to hepatitis B vaccine following complete immunization of children attending two regional hospitals in the Southwest region of Cameroon: a cross sectional study.** *BMC Infect Dis* 2021, **21**(1):1205.
176. Cheang HK, Wong HT, Ho SC, Chew KS, Lee WS: **Immune response in infants after universal hepatitis B vaccination: a community-based study in Malaysia.** *Singapore Med J* 2013, **54**(4):224-226.
177. Simani OE, Leroux-Roels G, François G, Burnett RJ, Meheus A, Mphahlele MJ: **Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic.** *Vaccine* 2009, **27**(1):146-151.
178. Burnett RJ, Kramvis A, Dochez C, Meheus A: **An update after 16 years of hepatitis B vaccination in South Africa.** *Vaccine* 2012, **30** Suppl 3:C45-51.
179. Madour A, Alkout A, Vanin S: **First evaluation of the serum level of anti-hepatitis B surface antigen after vaccination in Libya.** *East Mediterr Health J* 2013, **19**(12):990-994.
180. Salama I, Sami S, Saleh R, Mohsen A, Elserougy S, Emam H, Said Z: **Immunogenicity of compulsory and booster doses of hepatitis B vaccine among children in Cairo, Egypt.** *Journal of Egyptian Public Health Association* 2017, **92**(2):77-85.
181. Norouzirad R, Shakurnia AH, Assarehzadegan MA, Serajian A, Khabazkhoob M: **Serum levels of anti-hepatitis B surface antibody among vaccinated population aged 1 to 18 years in ahvaz city southwest of iran.** *Hepat Mon* 2014, **14**(1):e13625.
182. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS: **Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program.** *J Hepatol* 2012, **57**(4):730-735.
183. Salama, II, Sami SM, Elserougy SM, Emam HM, Salama SI, Elhariri HM, Hemeda SA, Hassanain AI, Abdel Mohsen AM, Fouad WA *et al*: **Humoral Immune Memory to Hepatitis B Vaccine after Primary Vaccination of Children and Adolescents in Assiut, Egypt.** *Oman Med J* 2020, **35**(5):e175.
184. Romanò L, Galli C, Tagliacarne C, Tosti ME, Velati C, Fomiatti L, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R *et al*: **Persistence of immunity 18-19 years after vaccination against hepatitis B in 2 cohorts of vaccinees primed as infants or as adolescents in Italy.** *Hum Vaccin Immunother* 2017, **13**(5):981-985.
185. Gomes LC, Sanson MCG, Brainin P, de Melo M, de Souza RM, Mazaro J, Lima KO, Resende JS, Vieira IVM, Mesquita EDS *et al*: **Levels of hepatitis B antibody titers are**

- affected by age and doses gap time in children from a high endemic area of the western Amazon. *PLoS One* 2021, **16**(7):e0253752.
186. Salehi H, Salehi M, Kalbasi N, Salehi M, Sharifian J, Salehi MM: **Risk factors of the efficacy of hepatitis B vaccine in health-care workers.** *J Res Med Sci* 2020, **25**:15.
  187. Gaudelus J: **Particularités du programme vaccinal du prématuré.** *réalités pédiatriques* 2015, # **197**(Décembre):13-17.
  188. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, von Kries R: **Impact of maternal carrier status on immunologic markers for protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis.** *Vaccine* 2012, **30**(44):6314-6326.
  189. Woodring J, Pastore R, Brink A, Ishikawa N, Takashima Y, Tohme R: **Progress Toward Hepatitis B Control and Elimination of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus — Western Pacific Region, 2005–2017.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019, **68**:195–200.
  190. El Agheb MO, Grange JD: **[Prevention of mother to child transmission of hepatitis B].** *Pan Afr Med J* 2015, **20**:316.
  191. Al Humayed SM, El-Mekki AA, Mahfouz AA: **Hepatitis B virus infection in Aseer Region, south-western Saudi Arabia: a call for an immediate action against a preventable disease.** *Public Health* 2017, **146**:24-28.
  192. Elsharkawy DMA, El-khaleegy HAE, Mohamed SA, Mohamed GA: **Seroprotection Status of Hepatitis B Vaccine in Children with Type 1 Diabetes Mellitus.** *International Journal of Medical Arts* 2021, **3**(3):1748-1753.
  193. Elrashidy H, Elbahrawy A, El-Didamony G, Mostafa M, George NM, Elwassief A, Saeid Mohamed AG, Elmeistikawy A, Morsy MH, Hashim A *et al*: **Antibody levels against hepatitis B virus after hepatitis B vaccination in Egyptian diabetic children and adolescents.** *Hum Vaccin Immunother* 2013, **9**(9):2002-2006.
  194. Zhao YL, Han BH, Zhang XJ, Pan LL, Zhou HS, Gao Z, Hao ZY, Wu ZW, Ma TL, Wang F *et al*: **Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination.** *BMC Infect Dis* 2019, **19**(1):482.
  195. Anderson PO: **Maternal Vaccination and Breastfeeding.** *Breastfeed Med* 2019, **14**(4):215-217.
  196. **HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C** [<https://www.hcvguidelines.org/>]
  197. Van Damme P: **Long-term Protection After Hepatitis B Vaccine.** *J Infect Dis* 2016, **214**(1):1-3.
  198. Leuridan E, Van Damme P: **Hepatitis B and the need for a booster dose.** *Clin Infect Dis* 2011, **53**(1):68-75.
  199. Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Mialhes P, Michel ML, Dufour C, Haour G, Sogni P, Rohel A, Ajana F *et al*: **Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.** *Lancet Infect Dis* 2015, **15**(11):1283-1291.

200. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, Colin de Verdière N, Slama L, Martin K, Lortholary O *et al*: **Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial.** *Jama* 2011, **305**(14):1432-1440.
201. Scheifele DW: **Will Infant Hepatitis B Immunization Protect Adults?** *Pediatr Infect Dis J* 2019, **38**(6S Suppl 1):S64-s66.
202. AlAteeq MA, AlEnazi LM, AlShammari MS, AlAnazi EE, Al-Hababi FH, Alateeq AM: **Long-term Immunity Against Hepatitis B Virus After Routine Immunization Among Adults Visiting Primary Care Centers in Riyadh, Saudi Arabia.** *Cureus* 2022, **14**(1):e21266.
203. Salama I, Sami S, Saleh R, Mohsen A, Elserougy S, Emam H, Said Z: **Immunogenicity of compulsory and booster doses of hepatitis B vaccine among children in Cairo, Egypt.** *J Egypt Public Health Assoc* 2017, **92**(2):77-85.
204. Said ZN, Abdelwahab KS: **Induced immunity against hepatitis B virus.** *World J Hepatol* 2015, **7**(12):1660-1670.
205. **Hepatitis B Virus Genotypes Identified in Alaska** [<https://www.hcplive.com/view/hepatitis-b-virus-genotypes-alaska>]
206. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, Bulkow L, Fiore AE, Bell BP, Hennessy TW: **Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose.** *J Infect Dis* 2009, **200**(9):1390-1396.
207. Mahmood S, Shah KU, Khan TM: **Immune Persistence After Infant Hepatitis-B Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Sci Rep* 2018, **8**(1):12550.
208. Spada E, Romanò L, Tosti ME, Zuccaro O, Paladini S, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F *et al*: **Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17-year follow-up study.** *Clin Microbiol Infect* 2014, **20**(10):O680-686.
209. Ma JC, Wu ZW, Zhou HS, Gao Z, Hao ZY, Jin F, Zhang YH, Li MJ, Wang F, Li Q *et al*: **Long-term protection at 20-31 years after primary vaccination with plasma-derived hepatitis B vaccine in a Chinese rural community.** *Hum Vaccin Immunother* 2020, **16**(1):16-20.
210. Mendy M, Peterson I, Hossin S, Peto T, Jobarteh ML, Jeng-Barry A, Sidibeh M, Jatta A, Moore SE, Hall AJ *et al*: **Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose.** *PLoS One* 2013, **8**(3):e58029.
211. Huang ML, Liao WL, Ho MS: **HBV serological markers of vaccinated children in remote areas of Taiwan: emphasis on factors contributing to vaccine failure.** *Vaccine* 2007, **25**(34):6326-6333.
212. Pol S: **Vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) dans les situations néphrologiques.** *Le Courrier de la Transplantation* 2007, **VII**(4):193-197.

213. Boumansour N, Midoun N: **Vaccination préventive contre l'hépatite virale B chez les insuffisants rénaux chroniques à Oran, Algérie.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2014, **62**:S231.
214. Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J, Esteban R, Guardia J: **Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients.** *Am J Nephrol* 1992, **12**(3):144-147.
215. Dervisoglu E, Simsek M, Yilmaz A: **Antibody response following hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients: does normalized urea clearance matter?** *Clinics (Sao Paulo)* 2011, **66**(9):1559-1562.
216. Kufta L, Shalansky KF, Jastrzebski J, Lau W: **Effectiveness of a hepatitis B vaccination program at two tertiary hemodialysis centers.** *Hemodial Int* 2019, **23**(3):348-355.
217. Guimarães MNC, Facincani T, Santos SSD: **Hepatitis B status in hemodialysis patients.** *Arq Gastroenterol* 2017, **54**(4):356-358.
218. Perumal A, Ratnam P, Nair S, Anitha P, Illangovan V, Kanungo R: **Seroprevalence of hepatitis B and C in patients on hemodialysis and their antibody response to hepatitis B vaccination.** *Journal of Current Research in Scientific Medicine* 2016, **2**(1):20-23.
219. Boulaajaj K, Elomari Y, Elmaliki B, Madkouri B, Zaid D, Benchemsi N: **[Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among haemodialysis patients in Ibn-Rochd university hospital, Casablanca].** *Nephrol Ther* 2005, **1**(5):274-284.
220. Farag S, Ghonemy T, Salem S, Bihery A: **Evaluation of hepatitis B vaccine responsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis patients.** *International Journal of Research in Medical Sciences* 2015:2259-2263.
221. Badrouchi S, Barbouch S, Hajji M, Sakay A, Houli R, Ben Hmida F, Abderrahim E: **Réponse vaccinale contre l'hépatite virale B en dialyse péritonéale.** *Néphrologie & Thérapeutique* 2021, **17**(5):366.
222. Almueilo SH: **Evaluation of Response to Hepatitis B Vaccination in Chronic Hemodialysis Patients.** *Saudi J Med Med Sci* 2017, **5**(3):218-223.
223. Ayub MA, Bacci MR, Fonseca FL, Chehter EZ: **Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians.** *Int J Gen Med* 2014, **7**:109-114.
224. Asan A, Demirhan H, Sorkun H, Özkan S, Aydın M, Akın D, Tatar B, Çatak B, Şener A, Köse Ş: **Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients.** *Int Urol Nephrol* 2017, **49**(10):1845-1850.
225. Janus N, Amet S, Rapuch-Zimner S, Deray G, Launay-Vacher V: **Vaccination et insuffisance rénale chronique.** *Journal de Pharmacie Clinique* 2010, **29**(3):149-157.
226. Al Zabadi H, Rahal H, Fuqaha R: **Hepatitis B and C prevalence among hemodialysis patients in the West Bank hospitals, Palestine.** *BMC Infectious Diseases* 2016, **16**(1):41.
227. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, Radasan A, Micu G, Pertache I: **A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania.** *J Gastrointestin Liver Dis* 2010, **19**(1):43-48.

228. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, Menè P, Fofi C: **Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review.** *Ann Ig* 2017, **29**(1):27-37.
229. Bhaumik P, Debnath K: **Prevalence of Hepatitis B and C among Hemodialysis Patients of Tripura, India.** *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology* 2012, **2**:10-13.
230. Mostaghni AA, Soltanian A, Mokhtari E, Japoni S, Mehrabani D: **Seroprevalence of hepatitis B virus among hemodialysis patients in Bushehr province, southern Iran: HBV seroprevalence in hemodialysis patients.** *Hepat Mon* 2011, **11**(3):200-202.
231. Katayama K, Sato T, Do SH, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T *et al*: **Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: Prevalence, incidence and occult hepatitis B virus infection.** *Hepatol Res* 2015, **45**(12):1211-1219.
232. Kanda N, Tamaki K: **Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs.** *J Allergy Clin Immunol* 1999, **103**(2 Pt 1):282-288.
233. Klein SL, Marriott I, Fish EN: **Sex-based differences in immune function and responses to vaccination.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015, **109**(1):9-15.
234. García Agudo R, Aoufi Rabih S, Barril Cuadrado G, Proy Vega B, Arias Arias Á, Herruzo Gallego JA: **Spanish multicentre PIBHE study: Prevalence and immunization of chronic hepatitis B in haemodialysis patients in Spain.** *Nefrologia* 2016, **36**(2):126-132.
235. Erdoğan H, Atalay E, Gürsoy G, Canbakan B, Aktürk S, Yazıcı C, Yücel O, Mersin S, Üçer S, Merhametsiz Ö *et al*: **Factors affecting inadequate response to HBV vaccine in hemodialysis patients: northeast anatolia survey with six hemodialysis centers.** *Clin Exp Nephrol* 2019, **23**(4):530-536.
236. Chin AI: **Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics.** *Hemodial Int* 2003, **7**(4):296-303.
237. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglou V, Tsakiris D: **Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination.** *Clin Nephrol* 2007, **68**(4):228-234.
238. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM: **Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients.** *Am J Kidney Dis* 1997, **29**(2):239-245.
239. Masoodi I, Singh C, Wani IA, Wani MM, Ahmed TI, Sheikh RY: **Sero Conversion of Viral Hepatitis among End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis in Kashmir: Results of a Prospective Study.** *Open Access Maced J Med Sci* 2019, **7**(4):587-593.
240. Grzegorzewska AE: **Hepatitis B vaccination in chronic kidney disease: review of evidence in non-dialyzed patients.** *Hepat Mon* 2012, **12**(11):e7359.
241. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, Bayahia R, Benamar L: **Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University**

- Hospital: prevalence and risk factors.** *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014, **25**(3):672-679.
242. Trivin-Avillach C, Thervet É: **[Immunizations for patients with kidney disease].** *Nephrol Ther* 2019, **15**(4):233-240.
243. Janus N, Vacher LV, Karie S, Ledneva E, Deray G: **Vaccination and chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, **23**(3):800-807.
244. Girndt M, Pietsch M, Köhler H: **Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure.** *Am J Kidney Dis* 1995, **26**(3):454-460.
245. Kulkarni MJ, Jamale T, Hase NK, Jagdish PK, Keskar V, Patil H, Shete A, Patil C: **A cross-sectional study of dialysis practice-patterns in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis.** *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015, **26**(5):1050-1056.
246. Diallo A: **Prévalence de l'anémie sévère chez les insuffisants rénaux chroniques dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine.**: UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO; 2020.
247. **Traitement de l'anémie**  
[\[https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/prise-en-charge-du-patient-an%C3%A9mique/traitement-de-an%C3%A9mie\]](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/prise-en-charge-du-patient-an%C3%A9mique/traitement-de-an%C3%A9mie)
248. Wang C, Sun J, Zhu B, Larsen S, Yu R, Wu J, Zhao W: **Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China - systematic review and meta-analysis.** *Ren Fail* 2010, **32**(10):1255-1264.
249. Meng C, Belino C, Pereira L, Pinho A, Sampaio S, Tavares I, Bustorff M, Sarmento A, Pestana M: **Reactivation of Hepatitis B virus in kidney transplant recipients with previous clinically resolved infection: A single-center experience.** *Nefrologia (Engl Ed)* 2018, **38**(5):545-550.
250. Daryani NE, Nassiri-Toosi M, Rashidi A, Khodarahmi I: **Immunogenicity of recombinant hepatitis B virus vaccine in patients with and without chronic hepatitis C virus infection: a case-control study.** *World J Gastroenterol* 2007, **13**(2):294-298.
251. Kamal IMA, Mahdi BM: **Seroprevalence occurrence of viral hepatitis and HIV among hemodialysis patients.** *Ann Med Surg (Lond)* 2018, **29**:1-4.
252. Luma HN, Halle MP, Eloumou S, Azingala F, Kamdem F, Donfack-Sontsa O, Ashuntantang G: **Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in two newly opened centres in Cameroon.** *Pan Afr Med J* 2017, **27**:235.
253. Fabrizi F, Martin P, Messa P: **[Control of HCV, HBV and HIV Infections in Hemodialysis].** *G Ital Nefrol* 2013, **30**(4).
254. Nicolas J, Sabine A, Sarah R-Z, Gilbert D, Vincent L-V: **Vaccination et insuffisance rénale chronique.** *Journal de Pharmacie Clinique* 2010, **29**(3):149-157.

255. Feriani H, Chaker H, Habib S, Aguerbi I, Toumi S, Mnif K, Mahfoudh H, Jarraya F, Jamil H: **Vaccination intradermique contre l'hépatite B chez les hémodialysés chroniques.** *Néphrologie & Thérapeutique* 2015, **11**(5):327.
256. McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ: **Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules.** *Vaccine* 2005, **23**(32):4142-4147.
257. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B: **The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients.** *Vaccine* 2004, **22**(29-30):3963-3967.
258. Liu YL, Kao MT, Huang CC: **A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis.** *Vaccine* 2005, **23**(30):3957-3960.
259. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L: **Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease.** *Postgrad Med J* 2002, **78**(923):538-540.
260. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB: **A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients.** *Am J Kidney Dis* 2000, **36**(5):976-982.
261. Jadoul M, Goubau P: **Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients?** *Clin Nephrol* 2002, **58**(4):301-304.
262. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, Kiaii M, Taylor PA, Levin A: **Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better.** *Am J Kidney Dis* 2003, **42**(6):1184-1192.

# **ANNEXES**

# Annexe 1

14

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 82

5 Chaoual 1421  
31 décembre 2000

c) une épreuve de mathématiques, conformément au programme du cycle de l'enseignement secondaire, durée 2 heures, coefficient 2 ;

d) une épreuve dans l'une des langues étrangères (français ou anglais), conformément au programme du cycle de l'enseignement secondaire, durée 2 heures, coefficient 2.

Toute note inférieure à six sur vingt (6/20) dans l'une de ces épreuves écrites est éliminatoire.

## 2. – Epreuve orale d'admission définitive :

Elle consiste en un entretien avec les membres du jury d'examen, durée maximum 30 minutes, coefficient 2.

Seuls les candidats ayant obtenu une moyenne générale égale ou supérieure à 10/20 aux épreuves écrites d'admissibilité et n'ayant pas obtenu de notes éliminatoires seront convoqués pour participer à l'épreuve orale.

Art. 9. — La liste d'admission définitive est arrêtée par ordre de mérite, dans la limite des places pédagogiques ouvertes et prévues par le plan de formation au titre de l'année considérée, parmi les candidats ayant obtenu une moyenne générale égale ou supérieure à 10/20, sans note éliminatoire par un jury composé du :

— directeur de l'école de formation paramédicale, centre d'examen, président ;

— représentant de l'autorité chargée de la fonction publique, membre ;

— représentant de la commission paritaire compétente à l'égard du corps ou grade concerné, membre.

Le jury peut faire appel à toute personne compte tenu de sa spécialité en la matière.

Ladite liste sera publiée par voie d'affichage ou de presse.

Art. 10. — Les candidats déclarés définitivement admis au concours sur épreuves doivent subir une formation spécialisée, telle que prévue par les articles 22 et 30 du décret exécutif n° 91-107 du 27 avril 1991, susvisé.

Art. 11. — Tout candidat n'ayant pas rejoint l'établissement de formation au plus tard un (1) mois à compter de la date de notification de son admission au concours sur épreuves, perd le bénéfice de son admission.

Passé ce délai, le candidat concerné est remplacé par le candidat figurant sur la liste d'attente suivant l'ordre de classement.

Art. 12. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le Aouel Chaâbane 1421 correspondant au 28 octobre 2000.

Le ministre de la santé  
et de la population

Mohamed Larbi  
ABDELMOUMENE

P. le Chef du Gouvernement  
et par délégation,

*Le directeur général  
de la fonction publique*

Djamel KHARCHI

★

## Arrêté du Aouel Chaâbane 1421 correspondant au 28 octobre 2000 fixant le calendrier de vaccination obligatoire contre certaines maladies transmissibles.

Le ministre de la santé et de la population,

Vu le décret présidentiel n° 2000-257 du 26 Joumada El Oula 1421 correspondant au 26 août 2000 portant nomination des membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 96-66 du 7 Ramadhan 1416 correspondant au 27 janvier 1996 fixant les attributions du ministre de la santé et de la population ;

Vu le décret n° 69-88 du 17 juin 1969, modifié, rendant obligatoires certaines vaccinations, notamment ses articles 1er et 16 ;

Vu l'arrêté du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 fixant le calendrier de vaccination contre certaines maladies transmissibles ;

### Arrête :

Article 1er. — En application des dispositions du décret n° 69-88 du 17 juin 1969 susvisé, le présent arrêté a pour objet de fixer le calendrier de vaccination obligatoire contre certaines maladies transmissibles.

Art. 2. — Le calendrier de vaccination obligatoire contre les maladies prévues à l'article 1er du décret n° 69-88 du 17 juin 1969, susvisé, est fixé conformément au tableau ci-après :

AGE DE LA VACCINATION	VACCINS
NAISSANCE	BCG Anti-poliomyélite (Polio oral) 1ère dose anti-hépatite B
1 MOIS	2ème dose anti-hépatite B
3 MOIS	Anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux (DTCOQ) Anti-poliomyélite (Polio oral)
4 MOIS	Anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux (DTCOQ) Anti-poliomyélite (Polio oral)
5 MOIS	Anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux (DTCOQ) Anti-poliomyélite (Polio oral) 3ème dose anti-hépatite B
9 MOIS	Anti-rougeoleux
18 MOIS	Anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux (DTCOQ) Anti-poliomyélite (Polio oral)
6 ANS	Anti-diphtérique, tétanique enfant (DT enfant) Anti-poliomyélite (Polio oral) Anti-rougeoleux
11 - 13 ANS	Anti-diphtérique, tétanique adulte (DT adulte) Anti-poliomyélite (Polio oral)
16 - 18 ANS	Anti-diphtérique, tétanique adulte (DT adulte) Anti-poliomyélite (Polio oral)
Tous les 10 ans après 18 ans	Anti-diphtérique, tétanique adulte (DT adulte)

Art. 3. — Sont abrogées les dispositions de l'arrêté du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé.

Art. 4. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le Aouel Chaâbane 1421 correspondant au 28 octobre 2000.

Mohamed Larbi ABDELMOUMENE.

## Annexe 2 : Fiche de renseignements

### Personnel médical

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE BENBADIS –CONSTANTINE

SERVICE DE MICROBIOLOGIE PR. K. BENLABED.

Tél/Fax : 031- 88- 64- 99

---

Patient N° :..... Date :...../..... /20.....

Nom :..... Prénom :..... Genre: F  H

Age :..... Date de naissance :..... ..

Adresse :.....

Statut professionnel :.....

Centre de pratique ( service) : .....

IMC

Fumeur :  oui  non

Toxicomanie :

Antécédents :

Médicaux :..... Diabete :  oui  non

Anemie :  oui  non

HTA :  oui  non

Maladie autoimmune:  oui  non

Hemodialyse :  oui  non

AES :  oui  non

AUTRES : .....

Chirurgicaux : .....

.....

**Sérologie :**

HBS: /\_\_\_\_\_/                      HCV: /\_\_\_\_\_/                      HIV : /\_\_\_\_\_/

AC-HBC: /\_\_\_\_\_/                      CMV: /\_\_\_\_\_/                      EBV: /\_\_\_\_\_/

TPHA: /\_\_\_\_\_/

Mère Ag HBS+: /\_\_\_\_\_/                      Contact HBS + /\_\_\_\_\_/

AUTRES :

.....

**Traitements médicaux**

TRT de l'anémie :

TRT immunosuppresseur :

Autres :

**Vaccination HBV :** Vaccination :  oui  non

Date :.....

Schéma :                      3 doses : /\_\_\_\_\_/

4 doses : /\_\_\_\_\_/

Nbre des Doses	Molécule Utilisée	Voie d'administration	Dose Administrée	Date
1ere Dose				
2eme Dose				
3eme Dose				
4eme Dose				
Dose supplémentaire 1				
Dose supplémentaire 2				
Dose supplémentaire 3				

Mode d'administration :    IM                     ID                     S/C

Rappel : .....

Lot : .....

AC-HBS                    fait                     non fait

Taux :

MEDECIN PRESCRIPTEUR

---

## Annexe 3 : Fiche de renseignements

### Étudiants

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE BENBADIS –CONSTANTINE

SERVICE DE MICROBIOLOGIE PR. K. BENLABED.

Tél/Fax : 031- 88- 64- 99

---

Patient N° :.....

Date :...../..... /20.....

Nom :..... Prénom :..... Genre: F  H

Age :..... Date de naissance :..... ..

Specialité :.....

Poids :

Taille :

Année universitaire :

Centre de suivi : .....

Fumeur :  oui  non

Toxicomanie :  oui  non

Antécédents :

Médicaux :..... Diabete :  oui  non

Anemie :  oui  non

HTA :  oui  non

Maladie autoimmune:  oui  non

Chirurgicaux :.....

.....

**Sérologie :**

HBS: /\_\_\_\_\_/                      HCV: /\_\_\_\_\_/                      HIV : /\_\_\_\_\_/

AC-HBC: /\_\_\_\_\_/                      CMV: /\_\_\_\_\_/                      EBV: /\_\_\_\_\_/

TPHA: /\_\_\_\_\_/

Mère Ag HBS+: /\_\_\_\_\_/                      Contact HBS + /\_\_\_\_\_/

AUTRES :

**Traitements médicale :**

TRT de l'anémie :

TRT immunosuppresseur :

Autres :

**Vaccination HBV :** Vaccination :  oui  non

Date :.....

Schéma :                      3 doses : /\_\_\_\_\_/

4 doses : /\_\_\_\_\_/

Nbre des Doses	Molécule Utilisée	Voie d'administration	Dose Administrée	Date
1ere Dose				
2eme Dose				
3eme Dose				
4eme Dose				

Mode d'administration : IM  ID  S/C

Rappel : .....

Lot : .....

AC-HBS fait  non fait

Taux :

MEDECIN PRESCRIPTEUR



# Annexe 4 : Fiche de renseignements

## Enfant

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE BENBADIS –CONSTANTINE

SERVICE DE MICROBIOLOGIE PR. K. BENLABED.

Tél/Fax : 031- 88- 64- 99

---

Patient N° :..... Date :...../..... /20.....

Nom :..... Prénom :..... Genre: F  H

Age :..... Date de naissance :..... ..

Poids à la naissance :

Centre de suivi : .....

Prematuré :  oui  non

Macrosomie :  oui  non

Type d'alaitement : Artificiel  Naturel  Mixte

Region géographique :.....

Antécédents :

Médicaux :..... Diabete :  oui  non

Anemie :  oui  non

Chirurgicaux :.....

.....

**Sérologie :**

**HBS: /\_\_\_\_\_/                      HCV: /\_\_\_\_\_/                      HIV : /\_\_\_\_\_/**

**AC-HBC: /\_\_\_\_\_/                      CMV: /\_\_\_\_\_/                      EBV: /\_\_\_\_\_/**

**TPHA: /\_\_\_\_\_/**

**Mère Ag HBS+: /\_\_\_\_\_/                      Contact HBS + /\_\_\_\_\_/**

**Serovaccination fait  non fait**

**Delais :.....**

**Taux d'ALAT :.....**

**AUTRES :.....**

**Traitements médicaux :**

**TRT de l'anémie :**

**TRT immunosuppresseur :**

**Autres :**

**Vaccination HBV : Vaccination :  oui  non**

**Date :.....**

**Schéma :                      3 doses : /\_\_\_\_\_/**

**4 doses : /\_\_\_\_\_/**

Nbre des Doses	Molécule Utilisée	Voie d'administration	Dose Administrée	Date
1ere Dose				
2eme Dose				
3eme Dose				
4eme Dose				

Mode d'administration : IM  ID  S/C

Rappel : .....

Lot : .....

AC-HBS fait  non fait

Taux :



# Annexe 5 : FICHE DE RENSEIGNEMENTS

## Malades hémodialysés

Patient N° :..... Date :...../...../20.....

Nom :..... Prénom :..... Genre : F  H

Age :..... Date de naissance :.....

### Antécédents :

Médicaux :.....

Chirurgicaux :.....

Centre de dialyse :

Adresse : ..... groupage :

### Dialyse :

Première dialyse ( en année ) :

Nombre de séance en semaine :

Durée de chaque séance :

Poids : ..... tension artérielle habituelle :

### Clinique :

Greffe rénale :    oui     non

Diabétique :    oui     non

Néphropathie :    oui     non

Fumeur :    oui     non

HTA :                    oui            non

Anémique :            oui            non

Transfusion :        oui            non

**Autre :**

**Sérologie :**

**HBS :**                    **HCV :**                    **HIV :**                    **TPHA :**

**AC-HBC :**            **CMV :**                    **EBV :**

**Traitements médicale :**

TRT de L'IRC :

TRT de l'anémie :

TRT antihypertenseur :

Autres :

**Vaccination :**    vaccination :             No

Schéma :                    3 dose                     4 doses

Nombres des doses	Molécule utilisé	Voie d'administration	Dose administrée	Date
1 ère dose				
2ème dose				
3ème dose				
4ème dose				
Dose additionnelle 1				
Dose additionnelle 2				
Dose additionnelle 3				
Dose additionnelle 4				



## **Annexe 6 : Questionnaire diffusée en ligne : La vaccination contre l'hépatite B chez les étudiants en science médicales à la faculté de médecine de Constantine**

Chers amis et confrères :

Permettez-nous de vous remercier pour votre participation à cette étude, qui s'inscrit dans le cadre de notre mémoire de fin d'études en pharmacie concernant la vaccination contre l'hépatite B virale chez les étudiants en sciences médicales à la faculté de médecine de Constantine.

Nous vous souhaitons de bien vouloir répondre à ce formulaire et veuillez le partager avec vos connaissances. Vos réponses resteront strictement anonymes et confidentielles.

1. Quelle âge avez-vous ?
  - 18-20 ans
  - 20-22 ans
  - 22-24 ans
  - 24-26 ans
2. Vous êtes ?
  - Femme
  - Homme
3. Quelle est votre spécialité ?
  - Pharmacie
  - Médecine
  - Chirurgie dentaire
4. En quelle année êtes-vous de vos études ?
  - 1 ère année
  - 2 ème année
  - 3 ème année
  - 4 ème année
  - 5 ème année
  - 6 ème année
  - 7 ème année
5. Avez-vous déjà connu l'hépatite B virale ?
  - Oui
  - Non

6. Pensez-vous que le risque d'atteinte d'hépatite B augmente avec votre pratique médicale ?

- Oui
- Non

7. Selon vous, Quels sont les modes de transmissions professionnels ?

- Indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets)
- Directement (contact direct, projections)
- Un contact avec tous les liquides et sécrétions biologiques (sang, salive, sécrétions sexuelles)
- Se transmet par l'eau, en partageant un repas, par simple contact tactile.

8. Selon vous, Quels sont les facteurs de risque extraprofessionnels ?

- Les transmissions materno-foetale ou sexuelles non protégées
- L'échange de seringue ou d'autres objets associés à l'injection de drogues
- Le séjour en pays d'endémie
- Les consommations des aliments ou de l'eau contaminés
- Les transfusions sanguines

9. Quelles sont d'après vous les complications de l'hépatite B ?

- La cirrhose hépatique
- Le cancer du foie
- L'ictère, La Fièvre, L'Asthénie
- L'hypoglycémie

10. Êtes-vous pour ou contre la vaccination contre l'hépatite B ?

- Pour
- Contre

11. Pensez-vous que la vaccination contre l'hépatite B est nécessaire ?

- Oui
- Non

12. Selon vous, quel est l'intérêt de la vaccination contre l'hépatite B ?

- Le seul moyen de prévenir l'hépatite B chronique
- L'éradication de la maladie
- La guérison de la maladie

13. Êtes-vous vacciné(e) contre l'hépatite B ?

- Oui
- Non

✓ Si vous êtes vacciné(e).

Vous pouvez répondre aux questions suivantes :

3 - Combien de doses avez-vous reçues ?

- 1 dose
- 2 doses
- 3 doses

4 - Avez-vous bénéficié d'un rappel de vaccination ?

- Oui
- Non

5 - Selon vous, Combien d'injections (doses) sont nécessaire pour être correctement protégé ?

- 1 dose
- 2 doses
- 3 doses
- 4 doses

6 - Selon vous, Combien de temps nécessaire pour une dose complète de vaccin contre l'hépatite B protège-t-elle quelqu'un ?

- Moins d'un an
- 1 année - 5 année
- 6 année - 10 année
- 11 année - 19 année
- Au plus de 20 ans
- Je ne sais pas

7 - Avez-vous déjà contrôlé votre AC anti-HBs après vaccination ?

- Oui
- Non

8 - Résultat de la sérologie (AC anti-HBs) ?

- 0 UI
- <10 UI
- >10 UI
- 10 - 100 UI
- >100 UI

9 - Pensez-vous après vaccination être ?

- Parfaitement protégés
- Moyennement protégés
- Peu protégés
- Non protégés

✓ Si vous n'êtes pas vacciné(e).

Vous pouvez répondre aux questions suivantes :

10- Pourquoi n'êtes-vous pas vacciné(e)?

- Je n'ai plus confiance dans les vaccins
- Peur des effets indésirables des vaccins
- Le prix du vaccin
- Manque d'information

11- Serez-vous prêt(e) à vous faire vacciner ?

- Oui
- Non

12- Si non, Pourquoi ?

.....

## Annexe 7 : Mode opératoire sérologie anticorps anti-HBs

### Composition de la trousse

Tableau: Composition du coffret ELISA anticorps anti HBS

ETIQUETAGE	NATURE DES RÉACTIFS	PRÉSENTATION
R1	MICROPLAQUE : 12 barrettes de 8 cupules sensibilisées avec des antigènes de surface du virus de l'Hépatite B.	2 microplaques
R2	SOLUTION DE LAVAGE CONCENTRÉE (20X) Tampon Tris NaCl, pH = 7.4 Conservateur : ProClin™ 300 (0,04%)	1 flacon 235 ml
C0	CONTRÔLE NÉGATIF Tampon additionné de sérum de veau fœtal et de stabilisant de protéines Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 2.2 ml
C1	CALIBRATEUR 10 mUI/ml * Tampon additionné d'anticorps Anti-HBs (humains), de sérum de veau fœtal, de stabilisant de protéines et d'un indicateur coloré témoin de dépôt Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 3 ml
C2	CALIBRATEUR 100 mUI/ml – CONTRÔLE POSITIF Tampon additionné d'anticorps Anti-HBs (humains), de sérum de veau fœtal, de stabilisant de protéines et d'un indicateur coloré témoin de dépôt Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 2.2 ml
C3	CALIBRATEUR 400 mUI/ml Tampon additionné d'anticorps Anti-HBs (humains), de sérum de veau fœtal, de stabilisant de protéines et d'un indicateur coloré témoin de dépôt Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 2.2 ml
C4	CALIBRATEUR 1000 mUI/ml Tampon additionné d'anticorps Anti-HBs (humains), de sérum de veau fœtal, de stabilisant de protéines et d'un indicateur coloré témoin de dépôt Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 2.2 ml
R6	DILUANT ÉCHANTILLON Tampon additionné de sérum de veau fœtal, de stabilisant de protéines et d'un indicateur coloré témoin de dépôt Conservateur : ProClin™ 300 (0.1%)	1 flacon 27 ml
R7a	CONJUGUÉ CONCENTRÉ (11X) Tampon additionné d'un mélange d'Antigènes HBs des sous-types ad et ay (humains) marqués à la peroxydase et de stabilisant de protéines Conservateur : ProClin™ 300 (0.5%)	1 flacon 2.5 ml
R7b	DILUANT CONJUGUÉ Tampon additionné de sérum de veau et de stabilisant de protéines Conservateur : ProClin™ 300 (0.1%)	1 flacon 25 ml
R8	TAMPON SUBSTRAT Solution d'Acide citrique et d'Acétate de sodium pH 4,0 contenant 0,015% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> et 4% de Diméthylsulfoxyde (DMSO)	1 flacon 60 ml
R9	CHROMOGÈNE Solution contenant du Tétraméthyl benzidine (TMB)	1 flacon 5 ml
R10	SOLUTION D'ARRÊT Solution d'Acide sulfurique 1 N	1 flacon 28 ml

## Préparation des réactifs

Avant utilisation des réactifs de la trousse Monolisa™ Anti-HBs PLUS, il faut laisser s'équilibrer à température ambiante (18-30°C) pendant 30 minutes.

### *Réactifs prêts à l'emploi*

- **Microplaque (R1)** : chaque support cadre contenant 12 barrettes est conditionné en sachet scellé. Couper le sachet à l'aide de ciseaux ou scalpel 0,5 à 1 cm au-dessus de la soudure. Ouvrir le sachet et sortir le cadre. Replacer dans le sachet les barrettes inutilisées. Refermer le sachet soigneusement et le replacer à +2-8°C.
- **Diluant échantillon (R6).**
- **Contrôle Négatif Anti-HBs (C0).**
- **Calibrateur 10 mUI/ml (C1).**
- **Calibrateur 100 mUI/ml**
- **Contrôle Positif Anti-HBs (C2).**
- **Calibrateur 400 mUI/ml (C3).**
- **Calibrateur 1000 mUI/ml (C4).**

Homogénéiser les réactifs au vortex ou par retournement avant utilisation.

### *Réactifs à reconstituer*

- **Solution de lavage concentrée (20X)** : la solution de lavage est préparée par dilution de R2 (solution de lavage concentré) dans l'eau distillée, la dilution est de 1/20. Prévoir 800 ml pour une plaque de 12 barrettes.
- **Solution de conjugué (R7a + R7b)** : amener le diluant conjugué (R7b) à la température du laboratoire. Mélanger par retournement le diluant (R7b, Incolore à jaune pâle) et le conjugué Anti-HBs (R7a, vert) avant utilisation.
  - Pour chaque barrette à tester, diluer le réactif R7a dans le réactif R7b au 1/11e (exemple : 100 µl de conjugué Anti-HBs (R7a) dans 1 ml de diluant conjugué (R7b) dans un tube de polypropylène propre).
  - Mélanger doucement pour éviter la formation de mousse. La solution de conjugué doit rester à l'abri de la lumière.
  - La solution de conjugué doit être verte. Elle est stable 8 heures à la température du laboratoire, et 24 heures si elle est conservée à +2-8°C.

- La solution de conjugué peut être préparée en pipetant la totalité du flacon de conjugué Anti-HBs (R7a) et en l'introduisant dans le flacon de diluant conjugué (R7b). Toujours mélanger par retournement la solution de travail juste avant utilisation.
  - Immédiatement après utilisation, remettre le conjugué Anti-HBs (R7a) au réfrigérateur. Afin d'éviter la contamination du conjugué, porter des gants propres et ne pas toucher les embouts de pipettes.
- **Solution de révélation enzymatique (R8 + R9) :**
- Amener le chromogène (R9) et le tampon substrat (R8) à la température du laboratoire.
  - Mélanger par retournement le chromogène (R9) et le tampon substrat (R8) avant utilisation.
  - Diluer le réactif R9 dans le réactif R8 au 1/11ème (exemple : 1 ml de réactif R9 dans 10 ml de réactif R8) sachant que 10 ml sont nécessaires et suffisants pour traiter 12 barrettes. Homogénéiser. Mélanger doucement la solution de révélation enzymatique avant utilisation. Attendre 5 minutes avant utilisation. Cette solution doit être utilisée dans les 8 heures et conservée à la température ambiante à l'obscurité. Le Chromogène doit être rose. Toute autre couleur indique que le réactif a été contaminé : dans ce cas, il ne doit pas être utilisé.

### **Mode opératoire**

Il est nécessaire d'utiliser les sérums de contrôles négatif et positif à chaque mise en œuvre du test pour valider la qualité du test.

1. Établir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.
2. Amener tous les réactifs à la température du laboratoire avant la mise en œuvre du test.
3. Préparer la solution de conjugué (R7a+R7b), la solution de révélation enzymatique (R8+R9) et la solution de lavage diluée R2.
4. Sortir le cadre support et les barrettes (R1) de l'emballage protecteur.
5. Diluer les échantillons, calibrateurs et contrôles aux 3/4 dans le diluant échantillon R6 selon l'une des deux méthodes suivantes :
  - a. Directement dans la cupule : ajouter 25 µl de diluant échantillon à chaque cupule puis 75 µl d'échantillon ou contrôle, mélanger (par aspiration refoulement, 2 fois) doucement pour éviter la formation de mousse.

- b. Avant addition dans les cupules : comme exemple (diluer 150 µl d'échantillon dans 50 µl de diluant échantillon, mélanger doucement pour éviter la formation de mousse, et transférer 100 µl dans la cupule).

**N.B :** Après addition de l'échantillon, le diluant va passer du pourpre au bleu. Il est possible de vérifier la présence de l'échantillon dans les puits par lecture spectrophotométrique à 620 nm.

6. Déposer directement, sans pré-lavage de la plaque, successivement (plan de plaque suggéré), suivant la méthode choisie :
  - a. Méthode Qualitative : contrôle négatif Anti-HBs (C0) en A1, calibrateur 10 UI/L (C1) en B1, C1, D1, - Calibrateur 100 UI/L - Contrôle Positif (C2) en E1, - Echantillons en F1, G1,ect.
  - b. Méthode Quantitative - Contrôle négatif Anti-HBs (C0) en A1, - Calibrateur 10 UI/L (C1) en B1, C1, - Calibrateur 100 UI/L – Contrôle Positif (C2) en D1, - Calibrateur 400 UI/L (C3) en E1, - Calibrateur 1000 UI/L (C4) en F1, - Echantillons en G1, etc. En fonction du système utilisé, il est possible de modifier la position ou l'ordre de distribution des contrôles.
7. Couvrir si possible d'un film autocollant en appuyant sur toute la surface pour assurer l'étanchéité.
8. Incuber la microplaque  $60 \pm 5$  minutes à  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
9. Retirer le film adhésif. Aspirer le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés et ajouter immédiatement dans chacune d'elles un minimum de 0,375 ml de solution de lavage. Respecter un temps de trempage (temps d'attente) minimum de 30 secondes et maximum de 60 secondes. Aspirer de nouveau. Répéter le lavage au moins 4 fois (soit un minimum de 5 lavages au total). Le volume résiduel doit être inférieur à 10 µl (si nécessaire sécher la plaque par retournement sur une feuille de papier absorbant).
10. Si l'on dispose d'un laveur automatique, respecter le même cycle opératoire.
11. Distribuer rapidement 100 µl de la solution de conjugué (R7a+R7b) dans toutes les cupules. Recouvrir, si possible, d'un film neuf et incuber sans attendre  $60 \pm 5$  minutes à  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

**N.B. :** Le conjugué est de couleur verte. Il est possible de vérifier la présence de conjugué dans les puits par lecture photométrique à 620 nm.

12. Retirer le film adhésif. Aspirer le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés et ajouter immédiatement dans chacune d'elles un minimum de

0,375 ml de solution de lavage. Respecter un temps de trempage (temps d'attente) minimum de 30 secondes et maximum de 60 secondes. Aspirer de nouveau. Répéter le lavage au moins 4 fois (soit un minimum de 5 lavages au total). Le volume résiduel doit être inférieur à 10 µl (si nécessaire sécher la plaque par retournement sur une feuille de papier absorbant).

13. Si l'on dispose d'un laveur automatique, respecter le même cycle opératoire.
14. Distribuer rapidement dans toutes les cupules 100 µl de solution de révélation de l'activité enzymatique (R8+R9). Laisser la réaction se développer à l'obscurité pendant  $30 \pm 5$  minutes à température ambiante (18 à 30°C). Lors de cette incubation, ne pas utiliser de film adhésif.
15. Ajouter 100 µl de la solution d'arrêt (R10) en adoptant la même séquence et le même rythme de distribution que pour la solution de révélation. Homogénéiser le mélange réactionnel.
16. Essuyer soigneusement le dessous des plaques. Attendre au moins 4 minutes après la distribution de la solution d'arrêt, et, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction, lire la densité optique à 450/620-700 nm et 405/620-700 nm à l'aide d'un lecteur de plaques. S'assurer, avant la transcription des résultats, de la concordance entre la lecture et le plan de distribution et d'identification des plaques et des échantillons.

### **Validation des résultats pour les méthodes qualitatives et quantitatives**

La valeur seuil ( $V_s$ ) correspond à la moyenne des densités optiques (DO) mesurées pour le calibrateur 10 UI/L (C1). Pour le contrôle négatif (C0) l'absorbance mesurée doit être supérieure à 0,000 et inférieure ou égale à 0,070 ( $0,000 < DOC_0 \leq 0,070$ ). Pour le Contrôle Positif (C2), l'absorbance mesurée doit être supérieure ou égale à 0,400 ( $DOC_2 \geq 0,400$ ). Pour les contrôles négatif (C0) et positif (C2), si l'un de ces critères n'est pas observé dans les méthodes qualitative et quantitative, le test est invalide et doit être recommencé.

Pour le calibrateur 10 UI/L (C1), l'absorbance mesurée doit être supérieure ou égale à 0,050 et inférieure ou égale à 0,200 ( $0,050 \leq DOC_1 \leq 0,200$ ). Chaque valeur d'absorbance mesurée doit être supérieure ou égale à 1,5 fois la valeur de la DO du contrôle négatif C0 :  $DOC_1 \geq (1,5 \times DOC_0)$ . Dans le cas de la méthode qualitative, si l'une des trois valeurs de  $DOC_1$  mesurée sort de l'échelle des valeurs de validation (la  $DOC_1$  mesurée doit être supérieure ou égale à 0,050 et inférieure ou égale à 0,200), la moyenne sera calculée à partir des deux valeurs restantes. Le test sera donc validé. Si plusieurs valeurs de  $DOC_1$  mesurées sortent de l'échelle des valeurs de validation, le test est invalide et doit être recommencé. Dans le cas de la méthode quantitative, si l'une des deux valeurs

de DOC1 mesurée sort de l'échelle des valeurs de validation (la DOC1 mesurée doit être supérieure ou égale à 0,050 et inférieure ou égale à 0,200), le test est invalide et doit être recommencé.

### **Calcul et interprétation des résultats**

La présence ou l'absence des anticorps anti-HBs est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

#### *Méthode Qualitative*

Calculer la moyenne des absorbances mesurées pour le calibrateur 10 UI/L(C1). Exemple : Calibrateur 10 UI/L C1 B1 0,078 C1 0,079 D1 0,089 somme = 0,246 moyenne DOC1 =  $0,246 / 3 = 0,082$ . Si l'une des valeurs de DOC1 mesurée sort de l'échelle des valeurs de validation (la DOC1 mesurée doit être supérieure ou égale à 0,050 et inférieure ou égale à 0,200), la moyenne sera calculée à partir des deux valeurs restantes.

Calcul de la valeur seuil (Vs) : La valeur seuil correspond à la moyenne des DO mesurées pour le calibrateur 10 UI/L (C1) :  $Vs = \text{Moyenne DOC1}$

Interprétation des résultats : Les échantillons dont la densité optique mesurée est supérieure ou égale à la valeur seuil sont considérés comme initialement réactifs. Les échantillons dont la densité optique mesurée est inférieure à la valeur seuil sont considérés non réactifs. Ceux dont la densité optique mesurée est supérieure à la limite supérieure de détection du lecteur devront être considérés comme positifs.

**Remarques** : En raison de la diversité des anticorps et de la diversité des antigènes utilisés dans chaque test, les résultats obtenus peuvent être différents selon le test utilisé.

#### *Méthode Quantitative*

Afin de déterminer la concentration en anticorps Anti-HBs des échantillons (sérum ou plasma), les calibrateurs C0 (0 UI/L), C1 (10 UI/L), C2 (100 UI/L), C3 (400 UI/L) et C4 (1000 UI/L) doivent être utilisés. Les calibrateurs sont déposés directement dans chaque cupule.

Il faut lire la densité optique à 450/620-700 nm à l'aide d'un lecteur de plaque. L'absorbance mesurée à 450 nm (A450) pour les 4 calibrateurs C0, C1, C2 et C3, est reportée graphiquement en fonction de leur concentration respective, la valeur d'absorbance pouvant être en dehors des limites de détection du lecteur, d'où la nécessité du deuxième graphique. Les échantillons dont les D.O. mesurées sont inférieures à la D.O. du C3 sont interprétés avec la courbe établie à 450 nm. L'absorbance mesurée à 405 nm (A405) pour les calibrateurs C3 (400 UI/L) et C4 (1000 UI/L) est reportée graphiquement en fonction de leur concentration respective, point par point. Une droite reliant ces points est tracée. La concentration en anticorps Anti-HBs (UI/L) de chaque échantillon

peut ainsi être lue à l'intersection de la valeur d'absorbance mesurée. Cette courbe d'absorbance à 405 nm est utilisée pour déterminer la concentration en anticorps Anti-HBs des échantillons dont la valeur est supérieure à 400 UI/L et inférieure ou égale à 1000 UI/L. Les échantillons dont la concentration en anticorps anti-HBs est supérieure à 1000 UI/L peuvent être dilués en utilisant la solution de lavage (R2 dilué) et re-testés.

#### **Vérification spectrophotométrique du dépôt des échantillons et des réactifs (optionnel)**

- Vérification du dépôt du diluant (R6) et des échantillons : après ajout de l'échantillon, le diluant R6 vire du violet au bleu. La présence simultanée du diluant R6 et de l'échantillon ou du contrôle peut être vérifiée par une lecture spectrophotométrique à 620 nm : la valeur de DO mesurée pour chaque cupule devra être supérieure ou égale à 0,150 (une valeur se situant en dessous de cette norme indique une mauvaise distribution de l'échantillon ou du contrôle).
- Vérification du dépôt de la solution de conjugué (R7a + R7b) : La solution de conjugué (R7a + R7b) est de coloration verte. La présence de la solution de conjugué dans les cupules peut être vérifiée par lecture spectrophotométrique à 620 nm : la valeur de DO mesurée pour chaque cupule devra être supérieure ou égale à 0.070 (une valeur se situant en dessous de cette norme indique une mauvaise distribution de la solution de conjugué).
- Vérification du dépôt de la solution de révélation (R8 + R9) : la solution de révélation est de couleur rose. Il est possible de vérifier la présence de la solution de révélation rosée par lecture automatique à 490 nm : une cupule contenant la solution de révélation doit avoir une densité optique supérieure à 0,100 (une DO plus faible indique une mauvaise distribution de la solution de révélation). Il y a une différence de coloration significative entre une cupule vide et une cupule contenant la solution de révélation rosée. La sensibilité du test évaluée, est égale à 99,2% (intervalle de confiance 95%, 98.1% - 99,7%).

## Summary

**Introduction:** Hepatitis B presents a major public health problem given the seriousness of its chronic form (evolution towards cirrhosis and hepatocellular carcinoma), the cost of its management and the constant increase the incidence of the disease.

Vaccination against hepatitis B has been recommended worldwide since 1992 and in Algeria since 2000. The objective of this study is to evaluate the anti-hepatitis B vaccine response in the population studied.

**Patients and methods:** This is a retrospective descriptive observational cross-sectional study of 1947 patients vaccinated against Hepatitis B during the period from January 1, 2017 in Constantine.

Anti-HBs antibodies are assayed by ELISA test.

**Results:** The overall population of the study is composed of 1947 vaccinated people, mostly women (66.67%. Sex-ratio = 0.5). The average age is 20.7 years  $\pm$  14.7, the most represented age group was that of 18 to 30 years (40.83%).

We note that 11.50% of our population are diabetics. And 14.84% had biological anemia.

Among our population, 0.77% have positive Hbs Ag serology, 2.21% have positive Hbc antibody serology and 3.95% are positive for HCV serology.

Among the 1947 vaccinated subjects, 519 (26.66%) are medical personnel, 615 (31.45%) are students, 551 (28.30%) are children, and 262 (13.45%) are hemodialysis patients. The immunization rate among medical personnel is 97.50% followed by children with a rate of 89.48%. Students have a rate of 66.34%. Hemodialysis patients having the lowest rate of 49.62%.

Subjects over the age of 40 have a rate of non-immunization against the hepatitis B virus of 28.18%. We also note that 68.29% of immunized subjects are of the female gender against 31.71% of the male gender. With a sex ratio of 0.46 ( $P=0.008$ ).

In our study, there is a significant relation between advanced age and poor vaccine response. We also found a close relationship between obesity, smoking, autoimmune diseases, duration of dialysis, low PDN, diabetes, anemia and poor response to vaccination.

On the other hand, gender, hypertension, AES, type of breastfeeding in children, blood transfusion, HCV infection have no significant influence on the nature of the vaccine response.

Among the 1947 subjects of our study, 56.91% (1108 cases) received a vaccination schedule of 03 doses, 17.82% (347 cases) received 02 doses and 8.27% (161 cases) received 6 vaccine doses. Subjects who complied with the vaccination schedule had a better immune response than in those who did not comply with this schedule.

The highest number of non-responders is found in subjects whose vaccination dates back 5-10 years.

**Conclusion:** At the end of our study, we found that anti-HBV vaccination conferred protective immunity in 79.04% of recruited subjects, against 20.96% who were not immunized.

**Keywords:** Hepatitis B, Vaccination, Anti HBs Antibodies, Immunization, Non-responders.

## ملخص

**مقدمة:** يمثل التهاب الكبد "ب" في الوقت الحاضر مشكلة صحية عامة كبيرة نظرًا لخطورة العدوى المزمنة و امكانية التطور نحو تليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية، والتكلفة العالية لعلاجها والزيادة المستمرة في الاصابة بحالات جديدة من المرض. وقد تمت التوصية بالتطعيم ضد التهاب الكبد" في جميع أنحاء العالم منذ عام 1992 وفي الجزائر منذ عام 2000. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الاستجابة للقاح ضد التهاب الكبد "ب" في السكان المدروسين بمنطقة قسنطينة. **المرضى والطرق:** هذه دراسة مقطعية وصفية استرجاعية أجريت على 1947 شخصا تم تطعيمهم ضد التهاب الكبد البائي ابتداء من 1 يناير 2017 في منطقة قسنطينة.

يتم فحص أضداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي عن طريق اختبار ELISA.

**النتائج:** يتألف إجمالي عينة البحث من 1947 شخصًا تم تطعيمهم، معظمهم من النساء (66.67%. نسبة الجنس = 0.5). متوسط العمر 20.7 سنة  $\pm$  14.7 سنة، وكانت الفئة العمرية الأكثر تمثيلًا هي من 18 إلى 30 سنة (40.83%).

نلاحظ أن 11.50% من العينة يعانون من مرض السكري. و 14.84% يعانون من فقر الدم البيولوجي، و 0.77% لديهم مصلى Hbs Ag إيجابي، و 2.21% لديهم مصلى إيجابي لأجسام مضادة Hbc و 3.95% لديهم مصلى إيجابي لفيروس HCV.

من بين الأشخاص الذين تم تطعيمهم، 519 (26.66%) من العاملين في المجال الطبي، و 615 (31.45%) من الطلاب، و 551 (28.30%) من الأطفال، و 262 (13.45%) من مرضى غسيل الكلى. وبلغت نسبة التحصين بين الكوادر الطبية 97.50% يليها الأطفال بنسبة 89.48%. الطلاب لديهم معدل 66.34%. مرضى غسيل الكلى لديهم أقل نسبة 49.62%.

الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا لديهم معدل عدم تحصين ضد فيروس التهاب الكبد B بنسبة 28.18%. كما نلاحظ أن 68.29% من الأشخاص المحصنين هم من الجنس الأنثوي مقابل 31.71% للذكور. بنسبة الجنس 0.46 (P = 0.008). في دراستنا، هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين تقدم العمر وعدم الاستجابة للقاح أو ضعفها. وجدنا أيضًا علاقة وثيقة بين السمنة والتدخين وأمراض المناعة الذاتية ومدة غسيل الكلى وانخفاض PDN والسكري وفقر الدم وضعف الاستجابة للتطعيم. من ناحية أخرى، الجنس، ارتفاع ضغط الدم، التعرض لحوادث بالدم، نوع الرضاعة عند الأطفال، نقل الدم، عدوى الكبد ج ليس لها تأثير كبير على طبيعة استجابة اللقاح.

من بين الأشخاص الذين شملتهم دراستنا، تلقى 56.91% (1108 حالة) جدول تطعيم مكون من 03 جرعات، وتلقى 17.82% (347 حالة) جرعتين، وتلقى 8.27% (161 حالة) 6 جرعات من اللقاحات. الأشخاص الذين امتثلوا لجدول التطعيم كان لديهم استجابة مناعية أفضل من أولئك الذين لم يمتثلوا لهذا الجدول.

تم العثور على أكبر عدد من غير المستجيبين في الأشخاص الذين يعود تطعيمهم إلى مدة طويلة تفوق 5-10 سنوات.

**الخلاصة:** في نهاية دراستنا، وجدنا أن التطعيم ضد فيروس التهاب الكبد البائي يمنح مناعة وقائية بنسبة 79.04%، مقابل 20.96% لم يتم تحصينهم.

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الكبد ب، التطعيم، أضداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي، التحصين، غير المستجيبين.

## Résumé

**Introduction :** L'hépatite B représente de nos jours, un problème de santé publique majeur compte tenu de la gravité de sa forme chronique (évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire), du coût de sa prise en charge et de l'augmentation constante de l'incidence de la maladie.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée dans le monde depuis 1992 et en Algérie depuis 2000. L'objectif de cette étude est d'évaluer la réponse vaccinale anti- hépatite B chez la population étudiée.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive transversale portant sur 1947 patients vaccinés contre l'Hépatite B durant la période à partir du 1 janvier 2017 dans la région de Constantine.

Le dosage des anticorps anti HBs est réalisé par test ELISA.

**Résultats :** La population globale de l'étude est composée de 1947 personnes vaccinées, majoritairement des femmes (66.67 %. Sex-ratio =0.5). La moyenne d'âge est de 20.7 ans  $\pm$  14.7, la classe modale était celle des 18 à 30 ans (40.83 %).

Nous notons que 11.50 % de notre population sont des diabétiques. Et 14.84 % présentaient une anémie biologique.

Parmi notre population, 0.77 % possèdent une sérologie Ag Hbs positive, 2.21% possèdent une sérologie anticorps Hbc positive et 3.95% sont positifs pour la sérologie HVC.

Parmi les 1947 sujets vaccinés, 519 (26.66 %) sont du personnel médical, 615 (31.45 %) sont des étudiants, 551 (28.30 %) sont des enfants, et 262 (13.45 %) sont des malades hémodialysés. Le taux d'immunisation chez le personnel médical est de 97.50% suivi par les enfants avec un taux de 89.48%. Les étudiants possèdent un taux de 66.34%. Les malades hémodialysés ayant le taux le plus faible de 49.62%.

Les sujets âgés de plus de 40 ans ont un taux de non immunisation contre le virus de l'hépatite B de 28.18 %. Nous notons aussi que 68.29 % des sujets immunisés sont du sexe féminin contre 31.71% du sexe masculin. Avec une sex-ratio de 0.46 (P=0.008).

Dans notre étude, Il existe une relation significative entre l'âge avancé et le non ou mal réponse vaccinale. Nous avons trouvé aussi une étroite relation entre l'obésité, le tabagisme, les maladies auto-immunes, la durée de dialyse, le faible PDN, le diabète, l'anémie et une mauvaise réponse à la vaccination.

Par contre le genre, l'HTA, l'AES, le type d'allaitement chez les enfants, la transfusion sanguine, l'infection par le VHC n'ont pas d'influence significative sur la nature de la réponse vaccinale.

Parmi les 1947 sujets de notre étude, 1108 cas (56.91 %) ont bénéficié d'un schéma vaccinal de 03 doses, 347 cas (17.82%) ont bénéficié de 02 doses et 161 cas (8.27%) ont bénéficié de 6 doses vaccinales. Les sujets ayant respecté le schéma vaccinal ont eu une réponse immunitaire meilleure que chez ceux n'ayant pas respecté ce schéma.

Le nombre de non répondeurs le plus élevé est retrouvé chez les sujets dont la vaccination date de 5-10 ans.

**Conclusion :** Au terme de notre étude, nous avons retrouvé que la vaccination anti VHB a conféré une immunité protectrice chez 79.04 % des sujets recrutés, contre 20.96% qui étaient non immunisés.

**Mots clés :** Hépatite B, Vaccination, Anticorps Anti HBs, Immunisation, Non répondeurs.