

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Séroprévalence des anticorps anti-HBs dans la région de Tlemcen
et facteurs influençant la réponse au vaccin anti HBV**

Présenté par :
Mr Hellel Mohammed Abdelhafid

Soutenu le 09 Juin 2015 devant le jury composé de :

Président :

Pr BENABADJI Bakir Professeur-Chef de service du Laboratoire de Microbiologie

Membres :

**Dr BENYAHIA Djamila
Dr.DOUAOUI- GHARBI Moufida
Dr.DEHRI Fethi**

**Maitre assistante en Parasito-mycologie
Maitre assistante en Pharmacologie
Assistant en Immunologie**

Encadreur :

Dr ILES Fatima el zohra

Maitre Assistante en Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A Monsieur le Professeur Benabadji :

Notre maître et président du jury, vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury . Vos encouragements, votre soutien dans la formation vous qui dirigez avec tant de rigueur le service de microbiologie, service si important dans notre Formation, votre professionnalisme suscite l'admiration.

A Madame le Docteur Benyahia :

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de mémoire et je vous suis très reconnaissant, votre pédagogie et votre humanité envers les patients font que vous resterez pour moi un modèle à suivre.

A Monsieur le Docteur Dehri :

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Gharbi :

Votre disponibilité et votre sérieux ont été pour moi déterminants pour avancer dans mon travail vous m'avez aidé à avoir une autre vision du métier et à apprendre la patience

A Mademoiselle le Docteur Ilés :

Votre disponibilité et votre patience ont été essentielles vous m'avez transmis l'amour de la microbiologie et vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail avec intérêt et persévérance et je vous en remercie, car sans vous je n'aurais pas pu soutenir mon mémoire en temps et en heure

A mes parents Omar et Nadra :

Pour m'avoir toujours encouragé contre vents et marées dans cette voie que vous m'avez laissé libre de choisir, pour avoir toujours cru en mes capacités

A mes sœurs Amina et Téma à Fethi et Yacine et mon neveu Fares vous êtes toujours dans mon cœur

A mes amis : Zaki, Younes , Ahmed, Abdenour et Hichem je n'oublierai jamais vos soutiens

A mes professeurs qui ont marqué mon parcours,

Au Dr Nesrine Aburijal pour ses précieux conseils, Dr Sedjelmaci et tant d'autres vos enseignements , vos compétences, ont été pour moi de véritables moteurs dans mon parcours d'interne. Par ce travail je vous remercie sincèrement.

A mes collègues Du service de microbiologie : Avec qui j'ai partagé une bonne partie de mon temps, dans la joie et la bonne humeur et qui m'ont permis de m'épanouir dans mon travail. Merci à Kaouther Boudouaia (pour ton aide précieuse) a Hami et Réda de m'avoir supporté cette année

Une pensée particulière à **Dr BELBACHIR Fatima Zohra**, résidente en épidémiologie ;

Pour son aide, ses précieux conseils et pour sa gentillesse, elle a toujours été présente pour m'aider du mieux qu'elle pouvait.

<< La rigueur vient toujours à bout de l'obstacle >>

Léonard de Vinci

Sommaire

1. INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
2. GENERALITES	
2.1 Le virus	3
2.1.1-Structure.....	4
2.1.2-Génome du VHB.....	5
2.1.2.1-Réplication Virale.....	5
2.1.2.2-Protéines Virales.....	6
2.2 Epidémiologie de l'hépatite B.....	8
2.2.1-Mode de transmission.....	8
2.2.1.1-Transmission par le sang.....	9
2.2.1.2-Transmission sexuelle.....	10
2.2.1.3-Transmission Mère –Enfant.....	10
2.2.2-L'hépatite B dans le monde.....	10
2.2.2.1-Répartition géographique.....	11
2.2.2.2-Sous types et génotypes du VHB.....	12
2.2.2.3-Populations à risque	13
2.2.3-L'hépatite B en Algérie.....	13
2.3 Physiopathologie de l'hépatite B.....	14
2.3.1-Replication.....	14

2.3.2- Rappels Cliniques et Para cliniques.....	17
2.3.3-Prélevements.....	18
2.3.4-Diagnostic Spécifique	18
2.3.4.1-Diagnostic d'une infection aigue.....	18
2.3.4.2-Diagnostic d'une infection Chronique.....	19
2.3.4.3-Cas du sujet vacciné.....	20
2.3.5-Diagnostic non spécifique.....	21
2.3.6-Evolution des marqueurs sérologiques.....	22
2.3.7-Traitement.....	23
2.4 Vaccination	23
2.4.1-Classification des vaccins.....	24
2.4.2-Vaccin anti Hépatite B.....	24
2.4.2.1-Mode d'action.....	25
2.4.2.2-Indications.....	25
2.4.2.3-Contre-indications.....	26
2.4.3-Schéma de la vaccination.....	26
2.4.4-Limtes de la vaccination.....	29
2.4.5-Immunogénicité et Protection Vaccinale.....	31
2.4.6-Tolérance et effets indésirables.....	32
2.4.6.1-Affections neurologiques.....	33
2.4.6.2-Pathologies auto-immunes.....	33
2.4.6.3-Autres effets.....	33

2.4.7-Vers un vaccin a ADN.....	33
PARTIE PRATIQUE.....	
3-MATERIELS ET METHODES.....	
3.1-Type d'étude.....	36
3.2- Population étudiée.....	36
3.2.1-Critères d'inclusion.....	37
3.2.2-Critères d'exclusion.....	37
3.4-Matériau biologique.....	37
3.4.1-Dépistage des Anticorps anti HBs.....	38
4-RESULTATS.....	
4.1-Description.....	41
4.2-Répartition des résultats étude 1	41
Selon l'âge.....	41
Selon le sexe.....	41
Selon la vaccination.....	42
Selon la protection immunitaire.....	42
4.3-Répartition des résultats étude2.....	43
Selon l'âge.....	43
Selon le sexe.....	44
Selon les antécédants.....	44
Selon la réponse au vaccin.....	45
Selon le recul post vaccinal.....	46

Selon la protection immunitaire.....	46
Corrélation des résultats.....	47
5-DISCUSSION.....	
5.1-Limites de l'étude.....	49
5.2-Résultats.....	49
6-CONCLUSION.....	53
7-BIBLIOGRAPHIE.....	55
8-ANNEXES.....	60

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1	Représentation schématique du virus de l'hépatite B	3
Figure 2	Particules virales observés sous microscope électronique	4
Figure 3	Génome du Virus de l'hépatite B	5
Figure 4	Multiplication du VHB dans l'hépatocyte	6
Figure 5	Prévalence géographique du Virus de l'hépatite B	10
Figure 6	Prévalence Mondiale du virus de l'hépatite B	11
Figure 7	Prévalence des différents virus au Maghreb	13
Figure 8	Séroprévalence du virus de l'hépatite B en Algérie	14
Figure 9	Schéma de réplication du VHB	15
Figure 10	Schéma de réplication de multiplication du VHB	16
Figure 11	Histoire naturelle de la maladie	17
Figure 12	Evolution des marqueurs de l'hépatite B aigue sans chronicité	19
Figure 13	Evolution des marqueurs de l'hépatite B chronique avec ADN viral	19
Figure 14	Evolution des marqueurs de l'hépatite B chronique sans ADN viral	20
Figure 15	Sérologie des marqueurs post-vaccination	21
Figure 16	Résumé des marqueurs sérologiques et virologiques dans les cas les plus fréquents	22
Figure 17	Réponse schématique primaire :Anamnestic et Mémoire	25
Figure 18	Exemples de différents vaccins anti HBV	27
Figure 19	Evolution des anticorps post-vaccinaux dosés	28
Figure 20	Exemples de prévalence de l'Ag HBs avant et après vaccination	29

Figure 21	Evolution de l'incidence de l'hépatite B chez les professionnels de la santé en France	29
Figure 22	Evolution du titre d'Anti corps anti HBs post-vaccinaux	32
Figure 23	Calendrier vaccinal algérien	34
Figure 24	Situation géographique du CHU Tlemcen	36
Figure 25	Le Kit Monolisa anti HBs plus (Biorad Diagnostics)	39
Figure 26	Répartition des cas selon l'âge étude 1	41
Figure 27	Répartition des cas selon le sexe étude 1	41
Figure 28	Répartition des cas selon la vaccination étude 1	42
Figure 29	Répartition des cas selon la protection immunitaire étude 1	42
Figure 30	Répartition des cas selon l'âge étude 2	43
Figure 31	Répartition des cas selon le sexe étude 2	44
Figure 32	Répartition des cas selon les antécédentes	45
Figure 33	Répartition des cas selon la réponse vaccinale	45
Figure 34	Répartition des cas selon le recul post-vaccinal	46
Figure 35	Répartition selon la protection immunitaire	46
Tableau 1	Principaux modes de transmission du VHB	9
Tableau 2	Corrélation des résultats entre le recul post-vaccinal et la protection immunitaire	47

Abréviations

VHB : Virus de l'hépatite B

ADN : Acide désoxyribose nucléique

ARN : Acide ribonucléique

AgHBs : Antigène HBs

Pol : Polymérase virale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHC : Virus de l'hépatite C

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

ELISA : Enzym linked immunosorbant assay

PCR : Polymerase chain reaction

IFN- α : Interferon α

HLA : Human leucocyte Antigen

INTRODUCTION

I- Introduction :

Les hépatites constituent un vrai problème de Santé publique. Plusieurs campagnes de prévention et de dépistage ont été établies néanmoins ces infections persistent et continuent de menacer la santé mondiale

Les hépatites peuvent être classées en deux groupes

- Hépatites Non Infectieuses :

Elles résultent de la consommation d'alcool , de prise de drogues ou de médicaments

- Hépatites Infectieuses :

Dues à des Agents infectieux (Virus , bactéries , parasites)

Les Hépatites Infectieuses Virales ont été classés selon la chronologie de leur découverte et par la structure de leur virus par ordre alphabétique de A a G il existe d'autres virus qui n'ont pas pu être identifiés (hors catégorie)

La connaissance de l'épidémiologie et de la Virologie de ces hépatites sont en constante amélioration, ce qui a permis d'établir une bonne prise en charge diagnostique et thérapeutique grâce à l'identification des marqueurs biologiques

Malgré l'existence d'un vaccin efficace depuis plusieurs années, cette maladie strictement humaine n'a pas encore pu être éradiquée.

L'hépatite B dans notre pays et surtout notre région reste encore mal évaluée, en raison de la non vulgarisation du dépistage et de la vaccination

Objectifs de l'étude :

Objectif principal

-Estimer le portage des anticorps anti HBs dans une population.

Objectifs secondaires :

-Déterminer les facteurs de non réponse au Vaccin.

-Décrire le profil épidémiologique des non répondeurs.

GENERALITES

2-GENERALITES :

2.1-Le Virus

Le virus de l'hépatite B ou VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hépadnavirus .

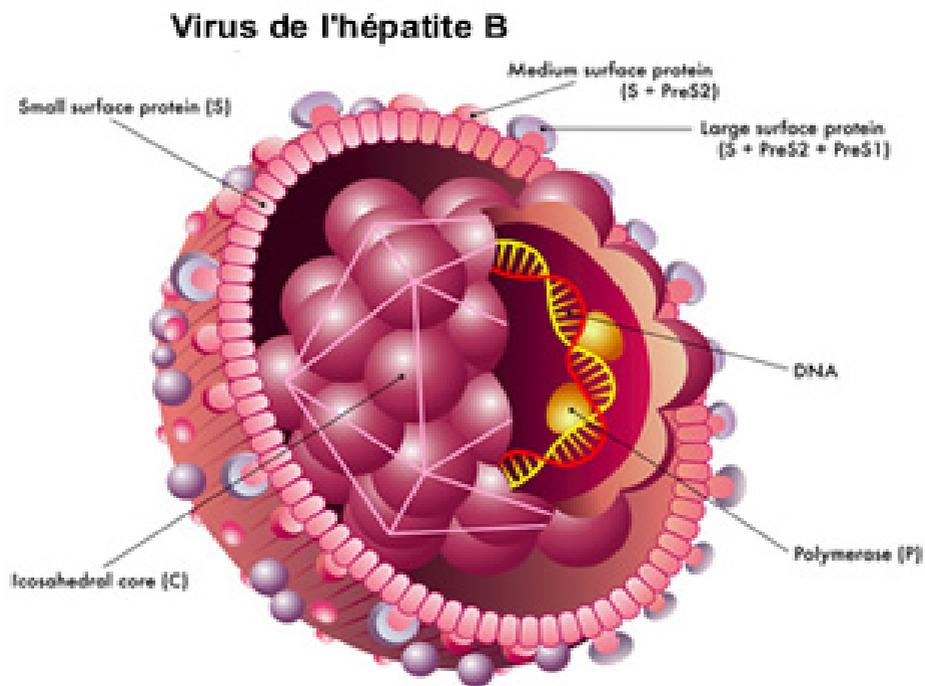


Figure 1 : Représentation schématique du virus de l'hépatite B

Le VHB se caractérise par :

-> Sa haute spécificité d'espèce,

-> Tropisme pour l'hépatocyte .

->Sa structure génomique particulière avec un mécanisme de réplication asymétrique impliquant une activité **transcriptase inverse**. (1)(2)

Par ailleurs d'autres cellules que les hépatocytes peuvent être infectées in vivo, même si elles semblent beaucoup moins permissives et en faible nombre.

Des protéines ou des acides nucléiques du VHB ont ainsi été détectés dans les cellules rénales, pancréatiques et spléniques, dans les canaux biliaires ainsi que dans les cellules mononuclées (lymphocytes B et T et monocytes) du sang.

Le VHB est également présent à plus faible concentration dans la salive, l'urine et les selles.

2.1.1-Structure du Virus

La forme complète, circulante et infectieuse du VHB s'appelle Particule de Dane

C'est une particule sphérique de 42 à 47 nm de diamètre .

Elle est constituée de :

- Une enveloppe lipoprotéique qui porte l'antigène de surface (Ag HBs)
- Un nucléocapside central (core) qui porte les antigènes HBc et HBe. Cette dernière protège le génome à ADN double brin et l'ADN polymérase, enzyme qui permet la réplication virale.
- Il existe dans les sérums différentes formes incomplètes qui portent seulement l'Ag HBs soit sous forme sphériques ou filamenteuses (3)

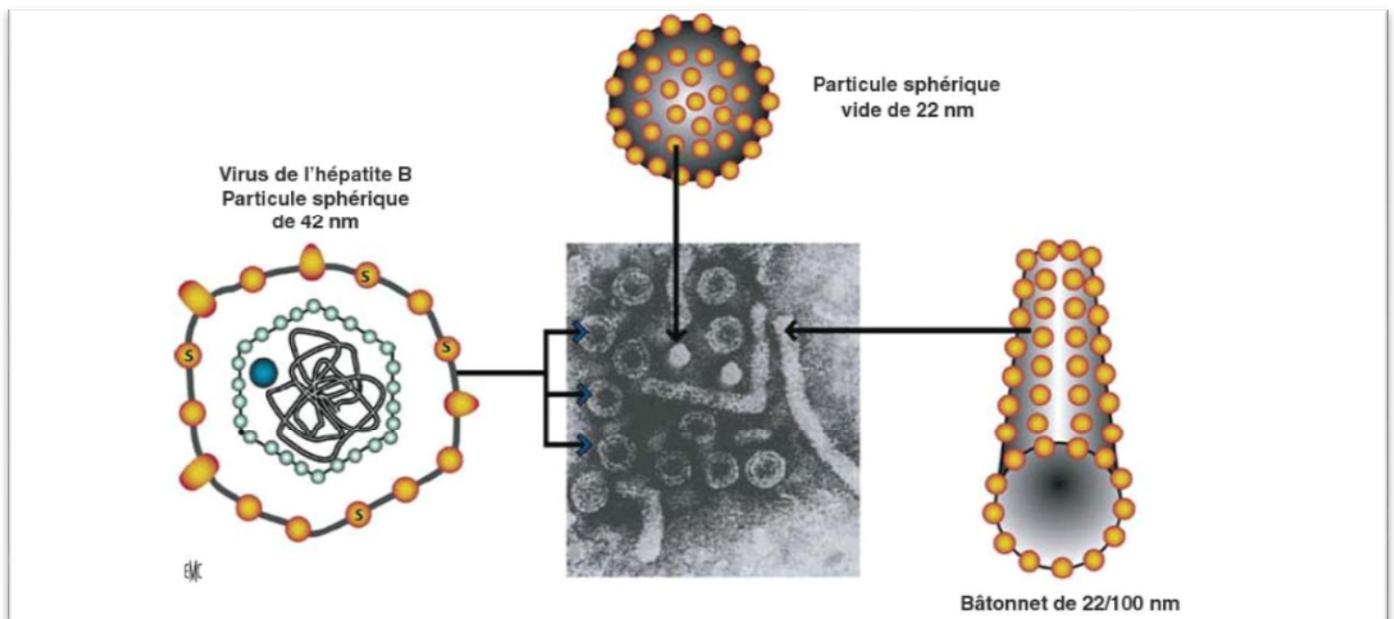


Figure 2 : Particules virales observées sous microscope électronique : une forme infectieuse et deux formes vides. (Source : EMC.Virus de l'hépatite B)

2.1.2-Génome :

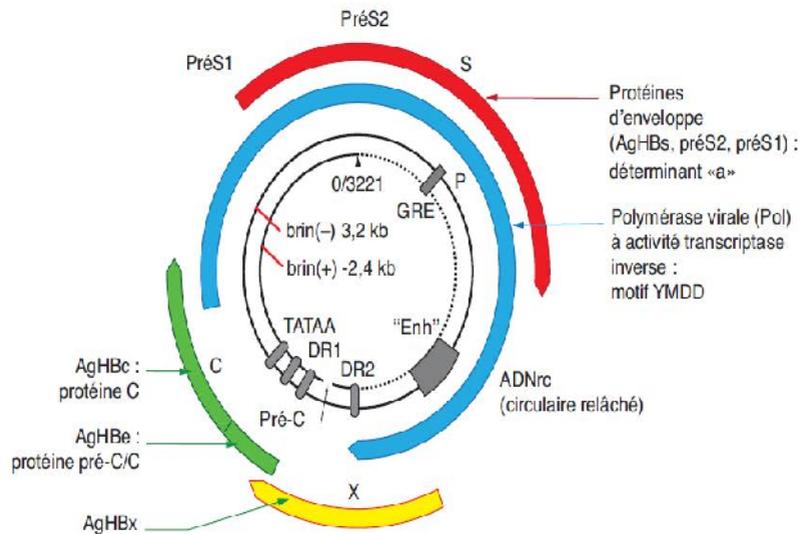


FIGURE 3 : Génome du virus de l'hépatite B. Source : EMC Virologie hépatite B

Le Génome comporte quatre régions codant pour les protéines constituant le VHB :

- la Region S , précédée par les regions Pré-S1 et Pré-S2 code pour l'enveloppe (Ag HBs)
- la région C code pour la Capside (Ag HBc et Ag HBe)
- la region P code pour l' ADN polymérase (assure la réplication virale)
- la région X touche la transactivation de la réplication du virus (2)

2.1.2.1- Replication Virale :

-Transcriptase inverse :

la réplication du VHB comporte une transcription inverse d'un ARN par une **Transcriptase inverse** . le Taux de mutations élevé du VHB est dû à cette étape (2)

-Etapes de réplication :

Formation d'un ADN circulaire fermé . une fois capté par l'hépatocyte l'ADN y est libéré et gagne le noyau de la cellule. L'ADN asymétrique ouvert est alors transformé en un ADN double brin circulaire fermé covalent (surenroulé) servant à un modèle de transcription :

- Synthèse d'un ARN pré génomique

- Synthèse du brin long ou du brin court

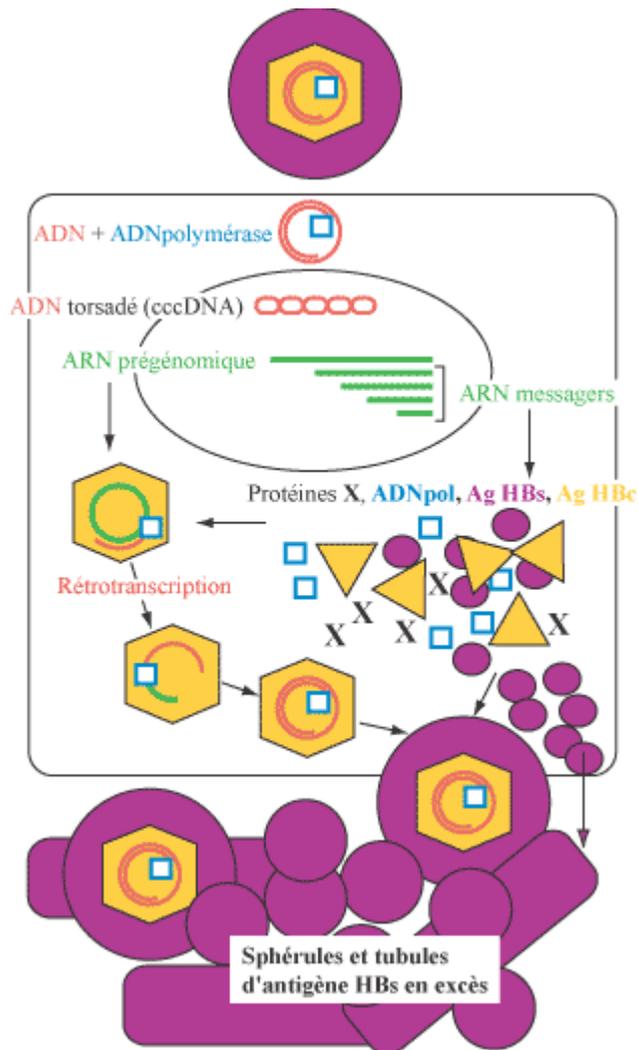


Figure 4 : Multiplication du VHB dans l'hépatocyte

2.1.2.2. Protéines Virales :

Polymérase virale (Pol)

La polymérase virale, codée par le cadre de lecture P, est une protéine d'environ 850 acides aminés, C'est à la fois une polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) et ADN-dépendante (ADN polymérase). (4)

AgHBc et l'AgHBe

Ces deux protéines sont codées par le gène C.

L'AgHBc : forme la capsid du virus : protéine de 183-185 acides aminés, avec un poids moléculaire apparent de 22 kDa.

Elle possède une queue C-terminale très basique, composée de quatre motifs de plusieurs résidus d'arginine.

Ce domaine basique permet des interactions entre la capsid et l'ARN ou l'ADN viral

Elle contient des sites de localisation nucléaire, ce qui permet de diriger l'ADN viral vers le noyau lors de l'infection d'un hépatocyte.(3)(4)

L'AgHBc est très immunogène, et l'apparition d'anticorps (Ac) anti-HBc est le premier marqueur de l'infection aiguë par le VHB.

L'anti-HBc **persiste beaucoup plus longtemps** que l'anti-HBs

Cependant, ces anticorps ne sont pas neutralisants, et leur présence peut donc être le signe d'une infection ancienne résolue, ou d'une infection aiguë en cours ou d'une infection chronique.

L'AgHBe : est une protéine de 25 kDa, les déterminants antigéniques de l'AgHBc et de l'AgHBe sont essentiellement structurales.

L'AgHBe peut prendre une configuration différente de celle de l'AgHBc. On a donc un système AgHBe/anti corps HBe distinct du système AgHBc/anti corps HBc.

L'AgHBe n'est pas essentiel pour le cycle répliatif du VHB. Néanmoins, la présence de l'AgHBe semble liée à la phase de répliation active du virus.

La séroconversion vers un état anti-HBe marque, en général mais pas toujours, la fin de la répliation virale active et le début de la résolution de l'hépatite.

Protéines PréS1, PréS2 et AgHBs

Ces trois protéines sont codées par le gène S et forment l'enveloppe des particules virales.

L'AgHBs :

Constituant majeur de l'enveloppe. Lors de l'infection aiguë, la persistance de l'AgHBs circulant pendant plus de 6 mois est le signe que l'infection évolue vers la chronicité.

L'AgHBs est la base des vaccins qui peuvent aussi incorporer la protéine PréS2, voire les trois antigènes de surface. Malgré son importance médicale et vaccinale, sa structure secondaire et surtout tertiaire n'est pas connue avec exactitude.

Une propriété intéressante de l'AgHBs est que seul, in vivo ou en culture cellulaire, il peut s'assembler pour former des particules qui sont sécrétées, expliquant l'excès de particules d'enveloppes vides qu'on trouve chez les patients(4)(5)(6).

La protéine PréS2 : N'est pas essentielle pour la morphogénèse des particules virales et se trouve en quantités variables selon le mode de préparation des particules.

La protéine PréS1 : Est essentielle pour la formation des particules virales infectieuses. Elle est quasiment absente dans les particules d'enveloppes vides et sa détection dans le sérum des patients est un bon indicateur de la quantité des particules infectieuses circulantes.

AgHBx

L'AgHBx est instable avec un temps de demi-vie très court et difficile de le mettre en évidence lors des infections à VHB. Son existence a été démontrée par le fait qu'un grand nombre de patients ont des Ac anti-HBx.

2.2-Epidémiologie

2.2.1-Mode de Transmission

La transmission du VHB est essentiellement parentérale. Son cycle épidémiologique :

- une source (sang contenant du VHB...)
- un mode de contamination (pique..)
- un hôte réceptif (non vacciné..)

Le VHB n'est pas très contagieux, il est présent en quantité élevée et pendant de longues périodes dans le sang et les sécrétions des sujets infectés, d'où un risque important de transmission(6).

on peut distinguer trois circonstances principales :

- Transmission par le sang (l'usage de drogue par voie veineuse)

-Transmission sexuelle

-Transmission mère-enfant

Modes principaux	Autres facteurs de risques
Toxicomanie	Piqûre septique (personnel de santé)
Sexuelle	Tatouage, acupuncture,
Mère-enfant	Percement d'oreilles
	Soins dentaires

Tableau 1 : Principaux modes de transmission du VHB

l'Ag HBs peut être détecté dans différents milieux ou la concentration du VHB est faible et la contagiosité réelle non vraiment démontrée (Salive, sueur, bile, selles, urines, sécrétions vaginales, lait maternel, liquide céphalo-rachidien)(6)(7)

2.2.1.1-Transmission par le Sang

Habituellement par transmission parentérale ou par exposition percutanée : toxicomanie, transfusion sanguine, produits dérivés du sang (facteurs anti hémophiliques VIII et IX, fibrinogène, thrombine)

Accident d'exposition au sang (piqûre). Matériel mal stérilisé. Les cas d'infections post-transfusionnelles sont devenus une exception dans les pays développés

En général seuls les sujets ayant de l'Ag HBe ou de l'ADN Viral B détectables dans le sérum par les méthodes de routines sont susceptibles de transmettre l'infection par voie parentérale.

Le VHB se trouve dans le sang en quantité élevée jusqu'à 10¹⁰ virions/ml chez les Ag HBe(+) elle est de l'ordre de 10³ virions/ml les sujets négatifs au HBe ont une virémie faible ou nulle

Les sujets AgHBs (+) doivent toujours être considérés comme potentiellement dangereux

2.2.1.2-Transmission sexuelle :

Démontrée et confirmée, la contamination peut se faire de la femme vers l'homme ou vice versa. Elle explique la prévalence élevée des marqueurs du VHB dans le sérum des sujets ayant des partenaires multiples et chez les homosexuels mais réduite à cause de l'usage fréquent des préservatifs.(7)(8)

2.2.1.3-Transmission mère-enfant :

La contamination périnatale est fréquente, notamment dans les pays de forte endémie. La contamination périnatale est très fréquente en Asie du Sud-Est

Il semble exister un passage transplacentaire du VHB, qui entraîne une Immunotolérance chez le nouveau-né. Celui-ci devient alors porteur chronique du VHB, la détection du portage du VHB est obligatoire chez la femme enceinte au 6ème mois de grossesse si ce dépistage est positif, une sérovaccination de l'enfant sera réalisée à la naissance

Aucune preuve n'a été trouvée concernant la transmission par l'allaitement maternel.

2.2.2-L'Hépatite B dans le monde

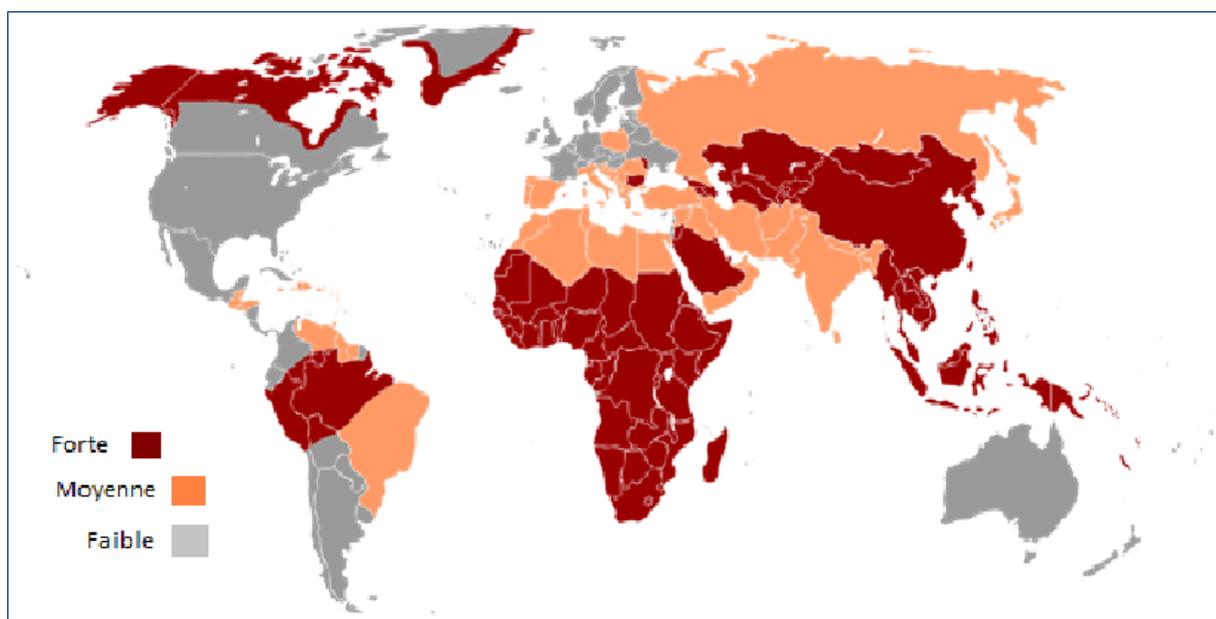


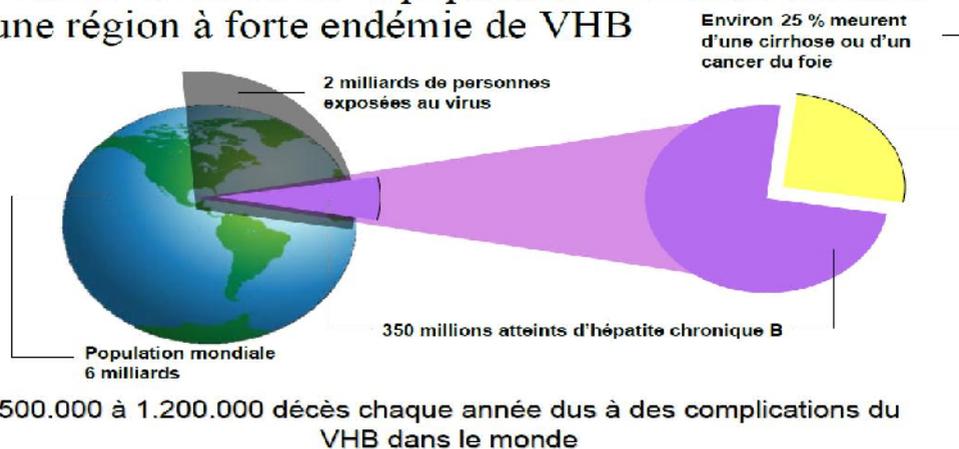
Figure 5 : Prévalence géographique du VHB (Source : OMS)

Environ 1/3 de la population mondiale a été infecté par le VHB .Plus de 350 millions de personnes sont infectés de façon chronique (5% de la population).Le VHB est la cause d'environ 300 000 cas de cancer du foie et d'un million de décès par an(9)

Plus de 25 % des sujets souffrant d'une infection virale B chronique mourront de leur maladie

Le VHB : Une forte prévalence dans le monde^(1,2)

- Près de la moitié de la population mondiale vit dans une région à forte endémie de VHB



1. Lavanchy D; Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measure; *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 97-107.

2. WHO World Health Organization, Department of communicable Diseases Surveillance and response. Hepatitis B 2002, 1/03

Figure 6 : Prévalence Mondiale du VHB

L'hépatite B est la 10ème cause de mortalité dans le monde. Plus d'un million de personnes y meurent chaque année. Le virus de l'hépatite B est 100 fois plus contagieux que le VIH

2.2.2.1-Répartition Géographique :

On divise le monde en trois zones selon le degré d'endémie du VHB :

Forte endémie (>8%)

Il s'agit de l'Afrique et de l'Asie. La contamination est surtout périnatale ou lors de la petite enfance. L'évolution vers la chronicité est alors fréquente.

Faible endémie (<1%)

Regroupe l'Europe de l'Ouest et du nord, de l'Amérique du nord et de l'Australie, il s'agit le plus souvent de contamination sexuelle ou avec l'usage de drogue par voie veineuse concerne les 15 à 25 ans, l'hépatite chronique est généralement due au virus sauvage (Ag Hbe +)

Endémie Moyenne (entre 1 et 8 %) :

Il s'agit de l'Europe de l'est et du bassin méditerranéen la contamination est variable selon les cas et l'Age des patients : périnatale, familiale, nosocomiale et sexuelle. En région méditerranéenne on retrouve le virus mutant (AgHbe -)(10)(11)

2.2.2.2-Sous-types et génotypes du VHB

La diversité génétique du VHB est à l'origine de la distinction de huit génotypes viraux dénommés de A à H.

Ces génotypes ont un intérêt épidémiologique puisqu'ils présentent une répartition géographique distincte.

Le génotype **A** est principalement présent en Europe du Nord et en Afrique.

Le génotype **D** est prévalent dans le Bassin méditerranéen.

Les génotypes **B** et **C** sont principalement retrouvés en Asie.

Le génotype **E** est rencontré en Afrique, alors que le génotype **F** est retrouvé en Amérique du Sud. Il y a pour l'instant peu de données épidémiologiques concernant le génotype **G** et le génotype **H**.

Plusieurs études ont analysé l'impact clinique potentiel des génotypes viraux en termes de sévérité de la maladie hépatique. Certaines n'ont pas montré de relation particulière avec le degré évolutif de l'hépatopathie.(12)

Des études réalisées en Asie semblent suggérer un effet différentiel des génotypes B et C, le génotype C semblant être associé au développement plus rapide de carcinomes hépatocellulaires

les différences entre les génotypes affectent la gravité de la maladie, son cours évolutif, les risques de complications, et la réponse au traitement et peut-être à la vaccination.

2.2.2.3-Populations à Risques

Dans les pays de faible endémie la contamination de mère à enfant est rare .L'infection survient plus fréquemment a l'âge adulte chez des sujets exposés par leur métier ou leur comportement.

Les personnes qui adoptent des comportements à risque peuvent contracter une hépatite B. (Les professionnels de la santé), parce qu'ils sont appelés à manipuler fréquemment des seringues, des aiguilles, des objets coupants et des produits dérivés du sang ayant pu être contaminés.

La porte d'entrée du virus en dehors de la contamination sexuelle et la toxicomanie reste non identifiée(13)(14)(15)

2.2.3- L'hépatite B en Algérie :

Maghreb :

Pays	Total p opulation (1)	Prévalence Hep B (2)	Prévalence Hep C (2)	Prévalence VIH (2)	Espérance vie (3)	Budget Santé (4) (en % du PIB)	Date 1ère vaccination Heb B	Taux de vaccination HepB	Lien vers plan national
Algérie	34,895,000 habitants (2009, OMS)	0,88 % (ANS, 2010)	0,21 % (ANS, 2010)	0,06 % (ANS *, 2010)	71/74 (2009, OMS)	5,8 % (2009,OMS)	A la naissance	95 % (2010, Unicef)	
Maroc	31,993,000 habitants (2009, OMS)	1,8 %	1,3 %	0,1 % (2010, Unicef)	71/75 (2009, OMS)	5,5 % (2009,OMS)	A la naissance	98 % (2010, Unicef)	
Mauritanie	3,2 (2011)	18	< 1	0,7 (2011)	57	2,8 (2011)	A la naissance		
Tunisie		4,9 %	1,2 %				A la naissance		

Figure 7 : Prévalence des différents virus au Maghreb (Source : ANS)

L'Algérie pays considéré comme «émérgent» en pleine transition épidémiologique appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'Ag HBs (19):

2,16% dans la population générale.

Estimation des porteurs chroniques de VHB ; 763 000 (réservoir de transmission).

- Taux d'incidence est passé de 0.33 à 0.44 cas pour 100 000 habitants en 2011

- 1,09% chez le donneur de sang.
- 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte.
- 10,5% chez les hémodialysés.
- 89% des patients sont AgHBe négatif (Virus mutant)
- les génotypes D 94% et A 5% prédominent.

AgHbs	
Don de sang (ANS)	1,09% (2007)
Population Générale	2,18% (Enquête Nationale 1998)
Enquête régionale (2005) Est du pays (6 wilaya)	1,53%
Hémodialysés: n=7503 (Enquête Nationale 2009)	10,5%
(ANS: Agence Nationale du Sang)	

Figure 8 : séroprévalence du virus de l'hépatite B en Algérie (Source : ANS)

2.3-Physiopathologie

2.3.1 - Replication

Réplication in vitro

Le virus complet pénètre dans les hépatocytes en se fixant sur des récepteurs spécifiques. La capsid migre alors vers le noyau, où elle délivre l'ADN viral. L'ADN est transcrit en au moins quatre acides ribonucléiques (ARN) messagers. Les transcrits sont transportés dans le cytoplasme où ils seront traduits en protéines virales.

Un de ces transcrits est un ARN pré génomique. Les protéines de capsid se rassemblent autour de ce pré génome dans le cytoplasme, tandis que l'ADN polymérase (P) recopie par transcription inverse l'ARN en un brin d'ADN, qui sera par la suite transformé en ADN bicaténaire. L'ensemble (capsid + ADN) s'enveloppe à la surface du réticulum endoplasmique. Ce processus interrompt l'activité de l'ADN polymérase, ce qui explique qu'il y a un génome viral bicaténaire partiellement monocaténaire.(20)(22)

La particule virale complète est expulsée de la cellule par exocytose

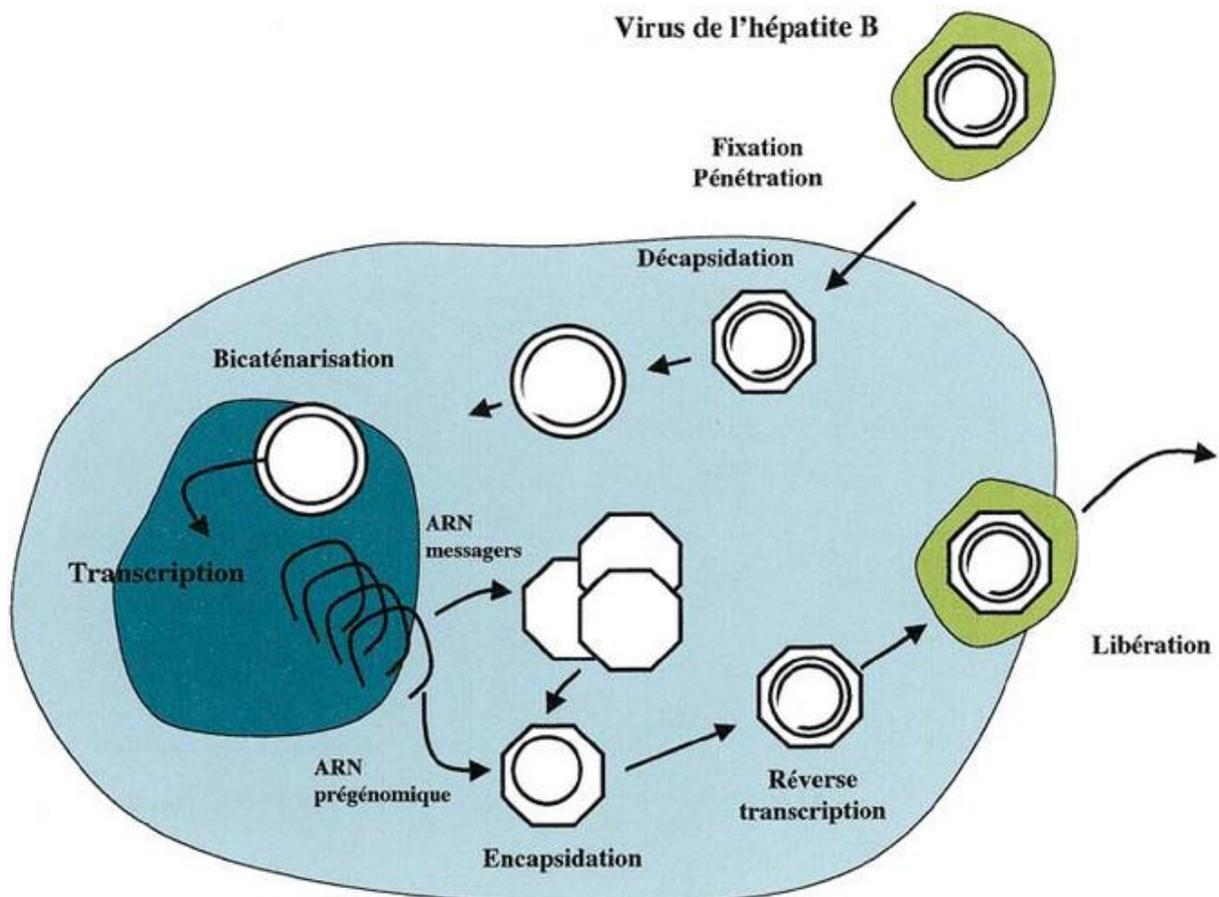


Figure 9 : Schéma de répllication du VHB (Source : Elsevier-Masson)

Répllication in vivo

Le virus pénètre dans l'organisme par voie parentérale ou sexuelle. Son lieu de répllication primaire est le foie. L'ADN du VHB, les intermédiaires de répllications, et/ou les transcrits viraux sont détectés dans le tissu hépatique mais aussi dans des cellules extra hépatiques, dont les cellules mononuclées du sang et de la moelle. Les lymphocytes sont peut-être un réservoir

extrahépatique permettant la pérennisation de l'infection virale et l'infection des greffons hépatiques après greffe.

On considère généralement que le VHB n'a pas d'effet cytotoxique direct sur la cellule infectée, et que les lésions de l'hépatite B sont causées par la réponse immunitaire dirigée contre des antigènes viraux produits au cours de l'infection.

La réponse cellulaire T est vigoureuse, polyclonale et multispécifique dans l'hépatite aiguë, mais déficiente dans l'hépatite chronique(23)

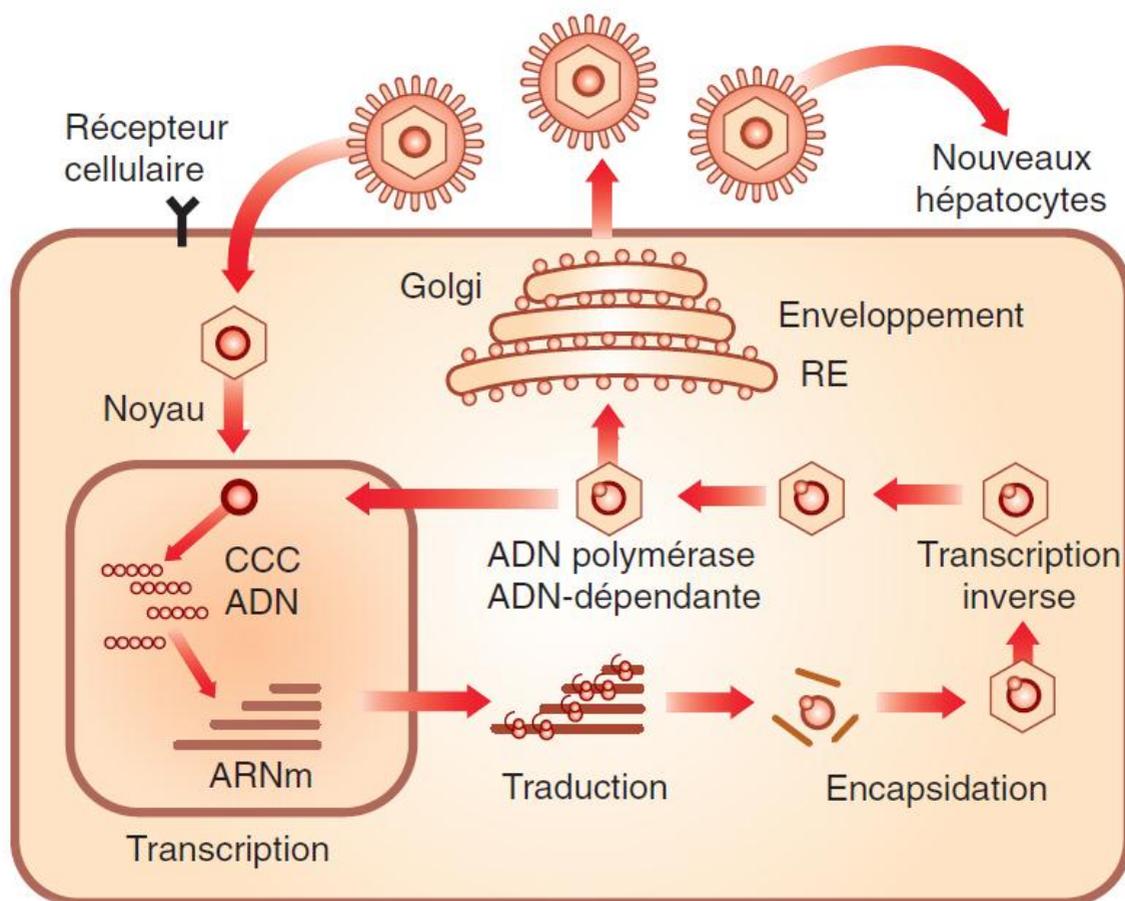


Figure 10 : Schéma de réplique et de multiplication du VHB

2.3.2-Rappels cliniques et paracliniques

L'infection par le VHB est responsable d'hépatites aiguës et d'hépatites chroniques, sa gravité est essentiellement liée à l'évolution possible de l'hépatite chronique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

L'hépatite aiguë est symptomatique dans 20 % des cas. L'incubation est longue, en moyenne de 10 semaines à 6 mois. Il y a alors un syndrome grippal, une asthénie, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, des céphalées, un prurit et une élévation des transaminases.

On considère que 5 à 10 % des sujets infectés par le VHB développent une infection chronique qui est le plus souvent asymptomatique, associée ou non à des transaminases élevées. La découverte de l'infection persistante peut être fortuite (grossesse, don du sang, enquête familiale.

Les risques d'infections fulminantes existent dans moins de 1 % des cas. (23)(24)(25)

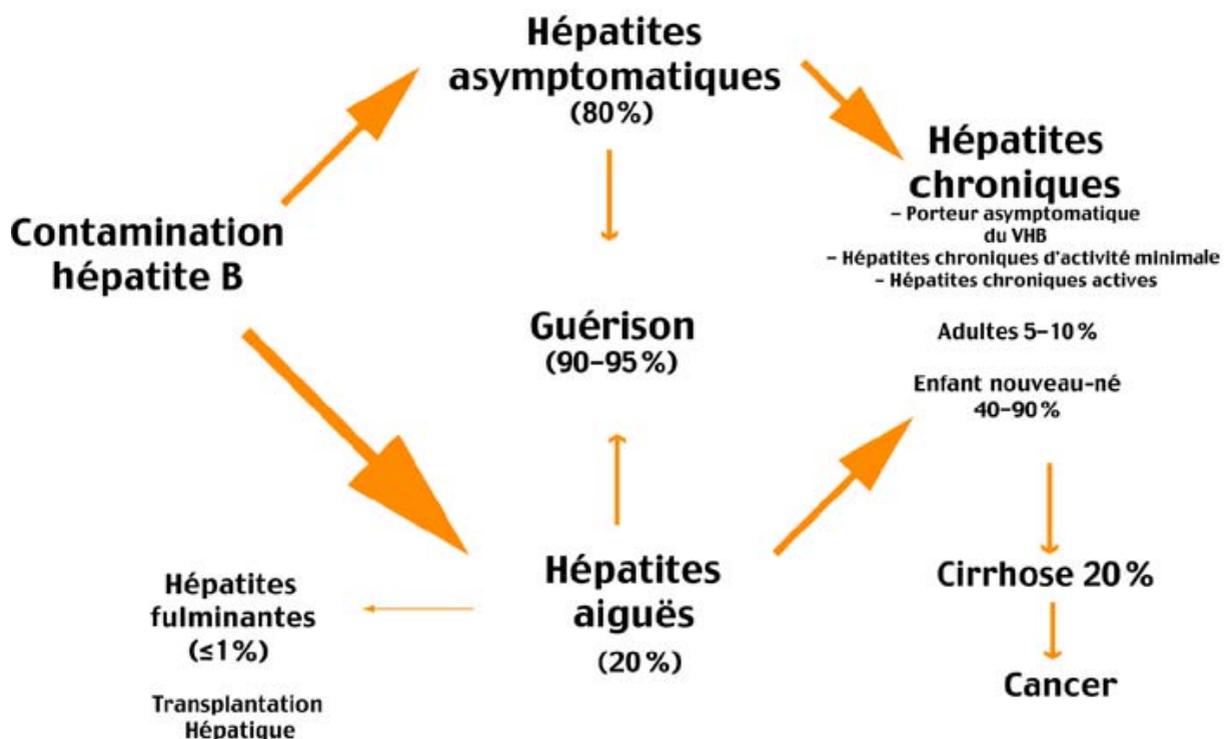


Figure 11 : Histoire naturelle de la maladie (Source : EMC Hépatologie)

2.3.3-Prélèvements

Le diagnostic virologique spécifique associe la mise en évidence de composants du virus (antigène ou génome) et la recherche d'anticorps sériques. Ces marqueurs spécifiques de l'infection au VHB (antigènes ou anticorps) sont recherchés dans le sérum.

Le diagnostic non spécifique, utile au suivi des infections chroniques, comprend généralement la réalisation de tests hépatiques, et éventuellement une ponction-biopsie hépatique.(25)

2.3.4-Diagnostic spécifique

Le diagnostic d'une infection au VHB utilise différents marqueurs viraux sériques :

- **Marqueurs viraux directs : Ag HBs, Ag HBe, ADN VHB;**
- **Marqueurs viraux indirects : les anticorps liés à la réponse immune (immunoglobulines (Ig)G anti-HBs, IgG anti-HBe, IgG et IgM anti-HBc).**

Actuellement, les méthodes de diagnostic utilisées pour la recherche des antigènes ou des anticorps viraux sont des techniques *enzym-linked-immunosorbent-assay* (Elisa). Schématiquement, on analyse la cinétique d'apparition ou de disparition des différents marqueurs viraux au cours de l'évolution de l'hépatite virale B, pour définir les différents stades cliniques : hépatite aiguë, hépatite chronique avec ou sans multiplication virale, (27)

Le suivi de l'évolution de l'atteinte hépatique (fibrose, cirrhose, cancer) sera réalisé par des méthodes de diagnostic non spécifiques (transaminases, biopsie).

2.3.4.1-Diagnostic d'une infection aiguë à l'HBV

En général, l'**antigène HBs** apparaît **2 à 6 semaines** avant le début des symptômes cliniques, et 2 à 12 semaines après la contamination virale.

Le diagnostic est fondé sur l'utilisation de deux marqueurs: l'antigène **HBs** et les **IgM anti-HBc**.

Le virus de l'hépatite B se réplique activement pendant la phase aiguë de l'hépatite. La phase aiguë est associée à la détection dans le sérum des patients de marqueurs de réplication (ADN viral, Ag HBe). La réponse immune débute par l'apparition des IgM anti-HBc et des IgG anti-HBc qui sont détectés dès le début de la maladie clinique . La guérison survient lorsque les

marqueurs de réplication ont disparu et que la réponse immune complète est établie (anticorps anti-HBs, anti-HBe, IgG anti-HBc).(28)(29)(30)

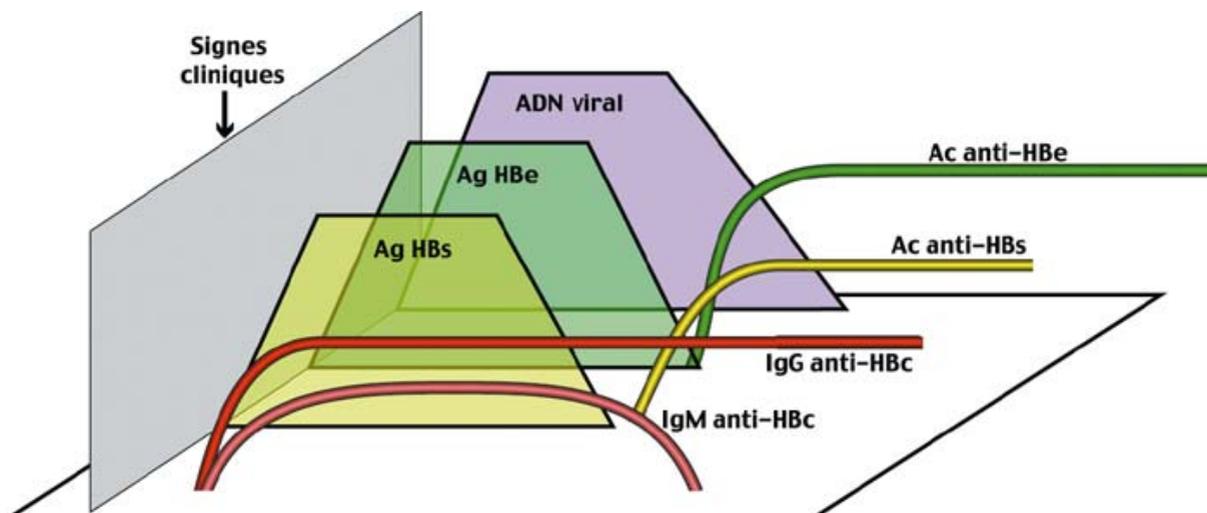


Figure 12 : Evolution des marqueurs de l'hépatite B aigue sans chronicité

(Source : EMC biologie médicale)

2.3.4.2-Diagnostic d'une infection chronique au VHB

L'hépatite chronique est caractérisée par un taux élevé des transaminases sériques, associé à la persistance de marqueurs virologiques. Schématiquement, l'hépatite chronique avec multiplication virale est susceptible d'évoluer vers une hépatite chronique active

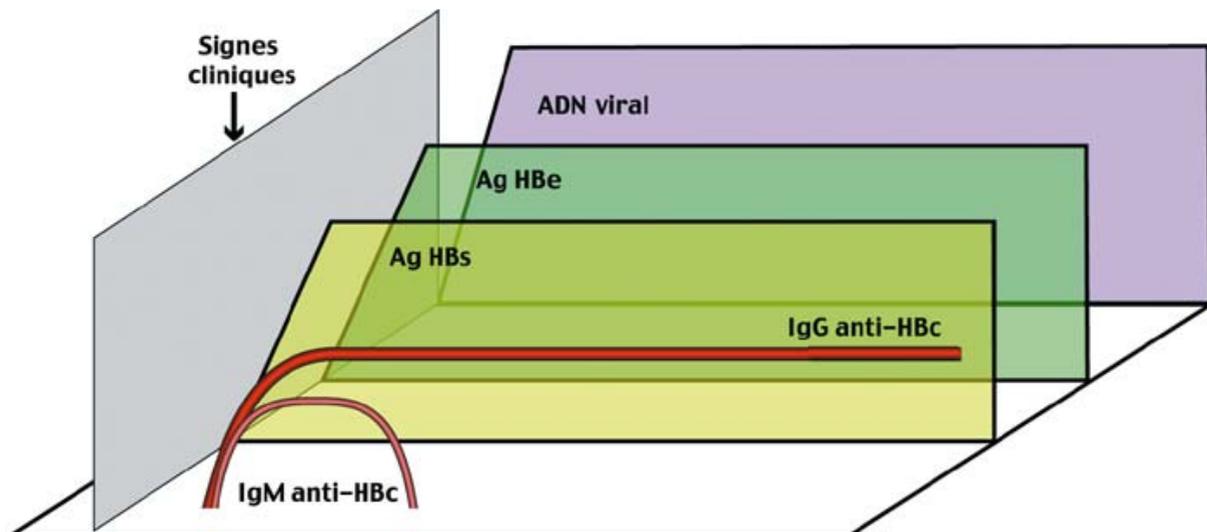


Figure 13 : Evolution des marqueurs de l'hépatite B chronique avec ADN viral

L'évolution ultérieure de la maladie s'associe souvent à une diminution progressive des marqueurs de réplication virale (ADN viral et Ag HBe), alors qu'une cirrhose peut s'être constituée. La persistance des marqueurs viraux est associée à l'absence de réponse immunitaire humorale anti-HBs et anti-HBe. La séroconversion du statut Ag HBe vers la détection des anticorps anti-HBe représente soit un critère de diminution de la réplication virale (celle-ci restant encore détectable par des techniques plus sensibles comme la polymérase chain reaction [PCR]), soit l'émergence d'un virus mutant dans la région pré-C incapable de synthétiser l'Ag HBe.(31)

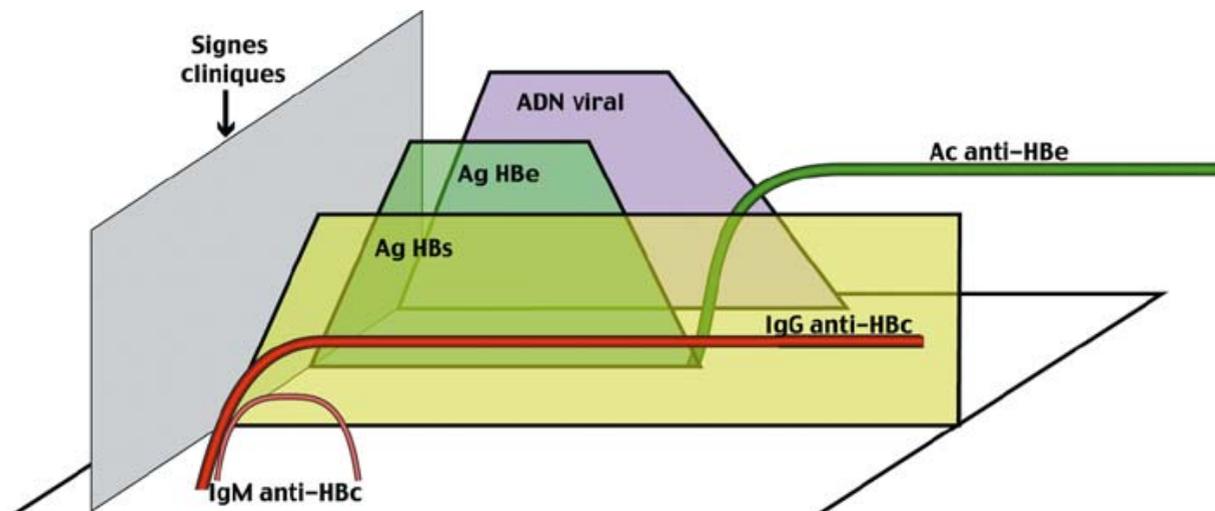


Figure 14 : Evolution des marqueurs de l'hépatite B chronique sans ADN viral

Dans le cas de l'hépatite chronique sans multiplication virale décelable, les marqueurs de réplication, Ag HBe et ADN viral, sont négatifs. Le seul marqueur viral qui persiste est l'antigène HBs. Ici encore, la quantification sensible de l'ADN viral va moduler cette notion de « sans multiplication virale ». Les anticorps anti-HBs ne sont pas détectés, mais on observe habituellement l'apparition d'anticorps anti-HBe .(30)(31)

2.3.4.3-Cas du Sujet vacciné

La vaccination contre l'hépatite B consiste en l'injection d'antigène HBs sous forme de protéines recombinantes fabriquées à partir de la levure. Le sujet vacciné, après une période très courte de détection de l'antigène HBs dans le sérum, développe une réponse immune unique anti-HBs(33)(34)

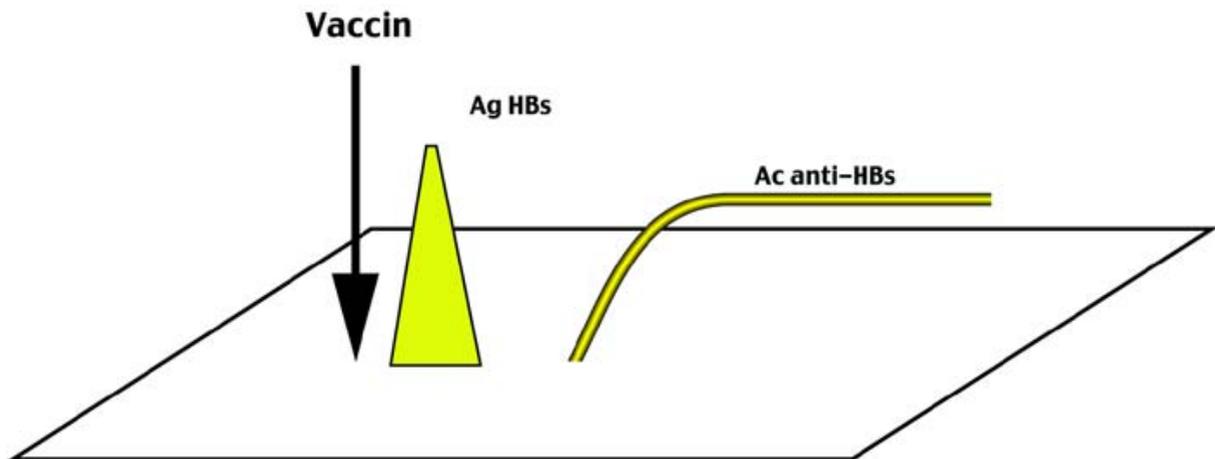


Figure 15 : Sérologie des marqueurs post-vaccination (Source : EMC Biologie clinique)

2.3.5-Diagnostic non spécifique

Le dosage des transaminases est l'examen utilisé pour mettre en évidence les perturbations du bilan hépatique. Au cours d'une hépatite aiguë symptomatique, les transaminases peuvent être très élevées, de 10 à 100 fois la normale; en revanche, au début de l'infection chronique, les transaminases sont normales ou modérément élevées (1 à 5 fois la normale). Dans ce cas, les alanine-aminotransférases (ALAT) sont souvent supérieures aux aspartate-aminotransférases (ASAT).

La ponction-biopsie hépatique est indispensable pour porter l'indication d'un traitement antiviral. Elle permet de préciser l'activité (nécrose et inflammation) de l'hépatite chronique, et le degré de fibrose. Deux scores histologiques sont établis (Knodell, et METAVIR). Ces scores permettent de quantifier le degré d'activité et de fibrose

Ils sont également utiles pour le suivi d'un traitement, il est possible en effet, dans certains cas, d'observer une amélioration des scores quantifiant la régression de la fibrose et parfois même de la cirrhose.(35)

2.3.6-Evolution des marqueurs :

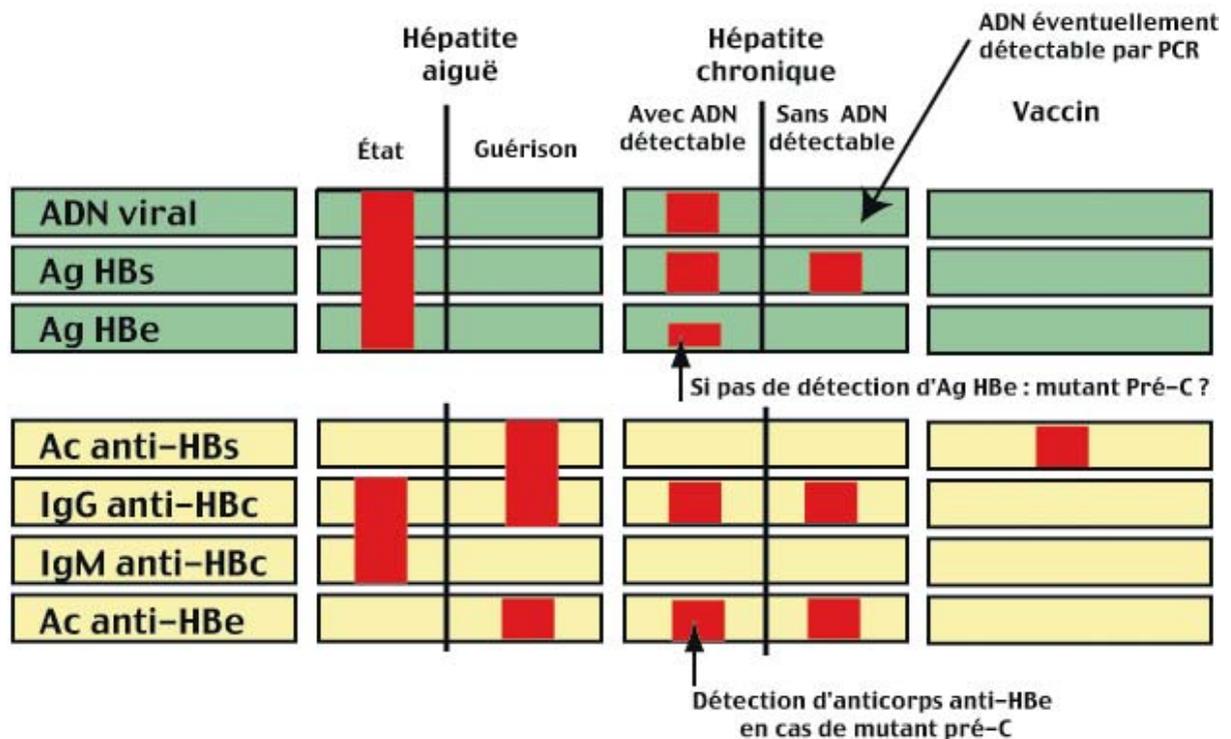


Figure 16 : Résumé des marqueurs virologiques et sérologiques dans les cas les plus fréquents

La figure résume les résultats des examens virologiques et sérologiques dans les cas les plus classiques, toutefois, il faut savoir qu'il peut exister des exceptions à ces règles d'interprétations, dues à l'existence de virus mutants dans la population infectante des virus de l'hépatite B. Ces variants peuvent avoir un impact à plusieurs niveaux et modifier les profils de réponse immune entraînant des difficultés d'interprétation des résultats. Ils peuvent aussi avoir des conséquences sur l'efficacité des vaccinations ou les mesures de sérothérapies préventives.

Les variants de la région pré-C (surtout liés au génotype D présent autour du bassin méditerranéen) ont pour conséquence l'absence de détection de l'antigène HBe circulant, et seule la présence de l'ADN viral est retrouvée dans les hépatites chroniques actives.(36)(37)

Les variants du gène C ont pour conséquence l'absence de réponse immune anti-HBc, entraînant des difficultés d'interprétation des examens sérologiques, plus particulièrement lorsque les stratégies diagnostiques sont basées sur la recherche des anticorps anti-HBc.

Les variants du gène S, beaucoup plus rares, ont un impact sur la détection de l'antigène HBs par les tests Elisa utilisés en routine. Ils peuvent avoir aussi un retentissement sur les

programmes de vaccination, car ces variants donnent des souches qui ne seront probablement pas neutralisées par les anticorps développés après vaccination. Enfin, dans certaines situations de greffe hépatique, où on est amené à prendre des mesures de prévention contre une atteinte hépatique par le VHB, les Ig anti-HBs habituellement utilisées seront inefficaces contre ces variants du VHB.(37)

2.3.7-Traitement

Le traitement curatif a pour but d'inhiber la réplication virale, afin d'éviter une évolution vers la cirrhose, son efficacité est mesurée par l'arrêt de la multiplication du virus, avec disparition de l'ADN circulant, de l'antigène HBe, et normalisation des transaminases. La réponse au traitement est fonction du statut immunitaire du sujet et de la durée de l'évolution de la maladie.

Le traitement utilise l'interféron (IFN) alpha, qui associe des propriétés antivirales et immunomodulatrices. Le traitement peut également comprendre la lamivudine, inhibiteur nucléosidique utilisé aussi dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).(39)

En cas d'échappement ou d'échec (virémie positive), de nouveaux analogues nucléosidiques sont en évaluation, comme l'adéfovir qui semble contrôler la multiplication des souches résistantes. L'orientation actuelle se fait vers des bi- ou des multithérapies.

Le traitement préventif repose sur la vaccination par injection des protéines recombinantes HBs. Les vaccins sont très immunogènes, et la réponse immune se fait par production exclusive d'anticorps anti-HBs.

L'homme est le seul réservoir du virus de l'hépatite B et il n'est pas vain d'espérer qu'un programme universel à l'échelle mondiale permettrait l'éradication de cette maladie, bien que la présence de porteurs chroniques constitue une énorme difficulté ; de plus, la vaccination a déjà montré son efficacité dans la diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire

2.4-Vaccination :

Un vaccin est une préparation faite à partir de microbes, que l'on introduit dans l'organisme. Ce geste a pour but d'entraîner la constitution d'anticorps (protéine participant à la défense active de l'organisme) que l'on appelle immunité humorale. Le processus a également pour résultat la

fabrication par l'organiste de cellules tueuses ayant la capacité d'agir contre les microbes que l'on désire combattre avec ce vaccin, il s'agit de l'immunité cellulaire.(40)

2.4.1-Classification des vaccins

Il faut différencier plusieurs types de vaccins :

- Les vaccins qui sont tués ou inactivés, élaborés à partir de microbes incapables de déclencher une pathologie mais conservant une certaine capacité. En effet ces vaccins sont capables d'induire une réaction immunitaire sévère, raison pour laquelle ils entrent dans la catégorie des vaccins tués ou inactivés. Exemples : la poliomyélite, la coqueluche, la grippe et la rage.
- Les vaccins vivants : sont constitués de microbes dont la virulence a été atténuée mais qui restent en vie. Il s'agit des vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, la poliomyélite orale et la fièvre jaune.
- Les vaccins d'extrait de microbes purifiés sont des vaccins constitués de substance provenant de ces germes et qui déclenchent une réaction immunitaire. Il s'agit des vaccins anti-méningococcique, anti-pneumococcique, anti-typhoïdique, anti-hémophilus, anti-hépatite A et anti hépatite B.
- Les vaccins immunisants sont utilisés contre la toxine du microbe. Il s'agit des vaccins anti-diphthériques et du vaccin anti-tétanique.

2.4.2-Vaccin contre l'hépatite B

Le vaccin contre l'hépatite B prévient la contamination par le virus de l'hépatite B depuis 1982. Le vaccin ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95 % pour prévenir l'apparition de cet état. Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin susceptible de protéger contre un cancer et le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible.(41)(42)

Grâce aux actions de l'OMS, depuis quelques années, beaucoup de pays ont ajouté le vaccin contre l'hépatite B à leur programme national de vaccination. Cependant, dans les pays pauvres, là où les zones endémiques sont les plus importantes, le coût de cette vaccination pose problème. L'OMS a alors lancé en 1999 la création de l'Alliance mondiale pour les vaccins et

la vaccination (GAVI), dont un des buts est de vacciner le plus d'enfants possible afin de les prémunir contre certaines maladies pour lesquelles il existe un vaccin comme l'hépatite B.

2.4.1.1-Mode D'action

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 d'anticorps en quelques jours et prévient le passage à la chronicité avec ces complications

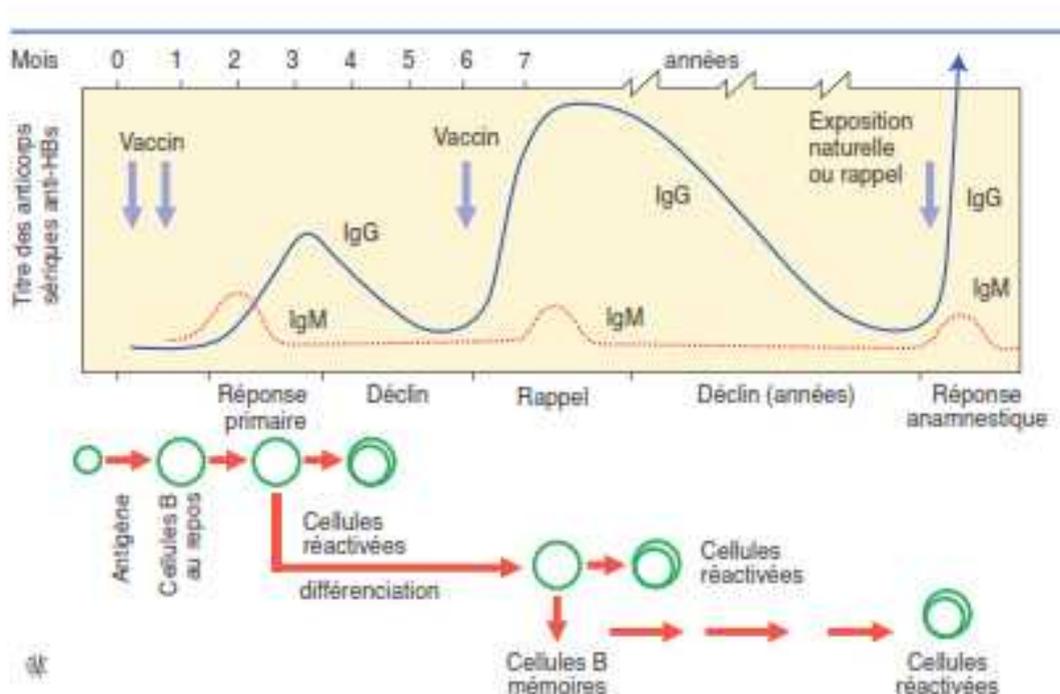


Figure 17 : Réponse schématique primaire : Anamnestic et Mémoire (Source: EMC)

2.4.2.2- Indications :

- le personnel de santé exerçant en collectivité.
- les nourrissons, les adolescents,
- les personnes exposées à un risque de contamination par leur activité ou leur état de santé (professionnels de santé, tatoueurs, perceurs, dialysés, candidats à la transplantation...), ou par leur mode de vie (partenaires multiples, toxicomanes...),
- Le dépistage est obligatoire chez les femmes enceintes à 6 mois de grossesse en France(44)

2.4.2.3. Contre-indications :

Le vaccin contre l'hépatite B est contre indiqué dans les cas d'infections fébriles sévères, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants des vaccins

De façon générale les vaccins qui sont préparés à l'aide de culture de microbes, élaborés sur des œufs sont contre-indiqués chez les sujets allergiques aux protéines de l'œuf et principalement l'albumine.

2.4.3. Schéma de la vaccination anti-VHB :

Le schéma initialement prévu était le suivant :

Trois injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première et la troisième se fait cinq mois après le second rappel

- Rappel tous les cinq ans un an après la première injection

Le schéma actuellement recommandé est le suivant :

Deux injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première puis rappel six mois après la première injection ; pour les personnes vaccinées avant l'âge de 25 ans et non exposées professionnellement, aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n'est préconisé.

Schéma accéléré

Dans certains cas particuliers, une immunité doit être rapidement acquise :

- voyage en zone épidémique
- personnes détenues
- personnes en attente de greffe (en particulier greffe de foie)
- à titre exceptionnel : étudiants des écoles médicales et paramédicales

Un schéma accéléré peut alors être proposé :

- J0, J7, J21 pour GENHEVAC B
- J0, J10, J21 pour ENGERIX B (43)(44)

Nom	Protéines contenues Produits des gènes	Concentration Ag HBs	Vecteur	Cible
Engerix B [®]	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Enfants de 0 à 15 ans
Engerix B [®]	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes (> 15 ans)
Fendrix [®]	S	20 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Insuffisant rénal
Genhevac B [®]	S + pré-S	20 µg	CHO	Enfants dès la naissance jusqu'à l'âge adulte
HB VAX Pro [®]	S	5 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Enfants de 0 à 15 ans
HB VAX Pro [®]	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes (> 15 ans)
HB VAX Pro [®]	S	40 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Patients dialysés
Twintrix [®] (vaccin VHA + VHB)	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Nourrissons, enfants, adolescents < 15 ans
Twintrix [®] (vaccin VHA + VHB)	S	20 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes
Infanrix hexa [®] (Hexavalent)	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Nourrissons

Ag: antigène; CHO: cellules ovariennes de hamster; VHA (-B): virus de l'hépatite A (B).

Figure 18 : Exemples de différents vaccins anti HBV (Source : EMC Hépatologie)

Engérix B

Vaccin contenant l'antigène HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans les cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*.



Il existe deux présentations de ce vaccin :

Engerix B20[®] pour l'adulte.

Engerix B10[®] pour le nourrisson et l'enfant de moins de 15 ans.

2 injections à 1 mois d'intervalle, et rappel à 6 mois, il est efficace pendant 5 ans et protège aussi contre le virus D.

En cas d'hépatite B, une enquête doit être menée au sein de la famille et les personnels doivent être systématiquement vaccinés.

La prophylaxie post-exposition repose sur l'administration d'immunoglobulines.

Pour les sujets vaccinés contre l'hépatite B : l'administration d'immunoglobulines dépendra du taux des anticorps anti-HBs

si > 10 UI/l, absence d'immuno prophylaxie

si < 10 UI/l, rappel du vaccin + immunoglobulines si le sujet source est HBs positif ou inconnu.

Recommandations pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans non antérieurement vaccinés :

Soit un schéma classique à 3 doses, qui respecte un intervalle de 1 à 2 mois entre les 2 premières injections et de 5 à 12 mois entre les 2^{ème} et 3^{ème} injections.

Soit un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les 2 doses (ENGERIX B ®, 20 µg ou GENEVAC B ® 20 µg)

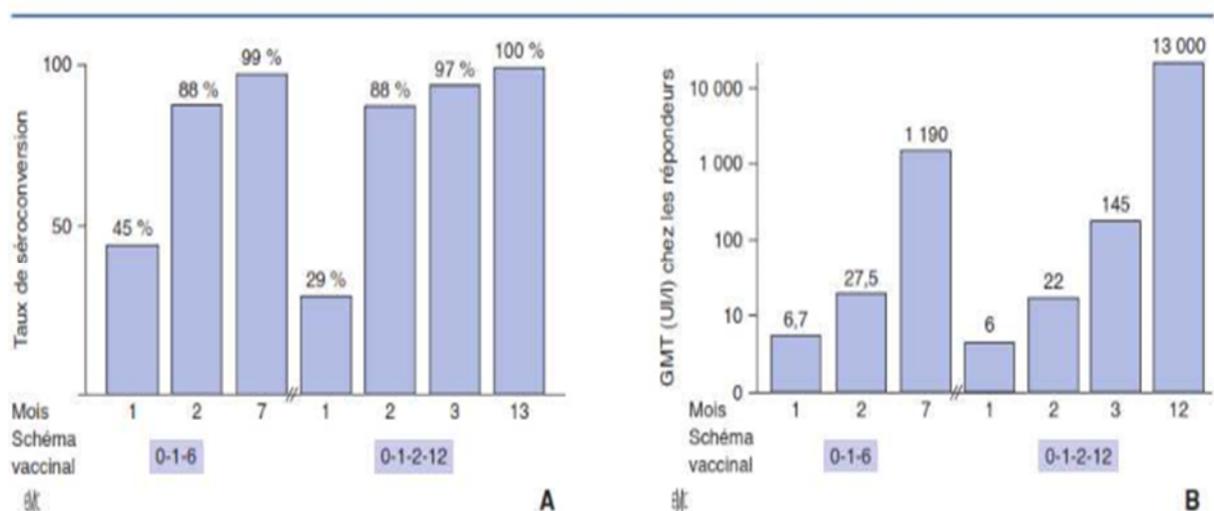


Figure 19 : Evolution des anticorps post-vaccinaux dosés 1 mois après administration d'engerix B chez des adultes **A : Taux de séroconversion** , **B : Titre des Anticorps anti HBs**

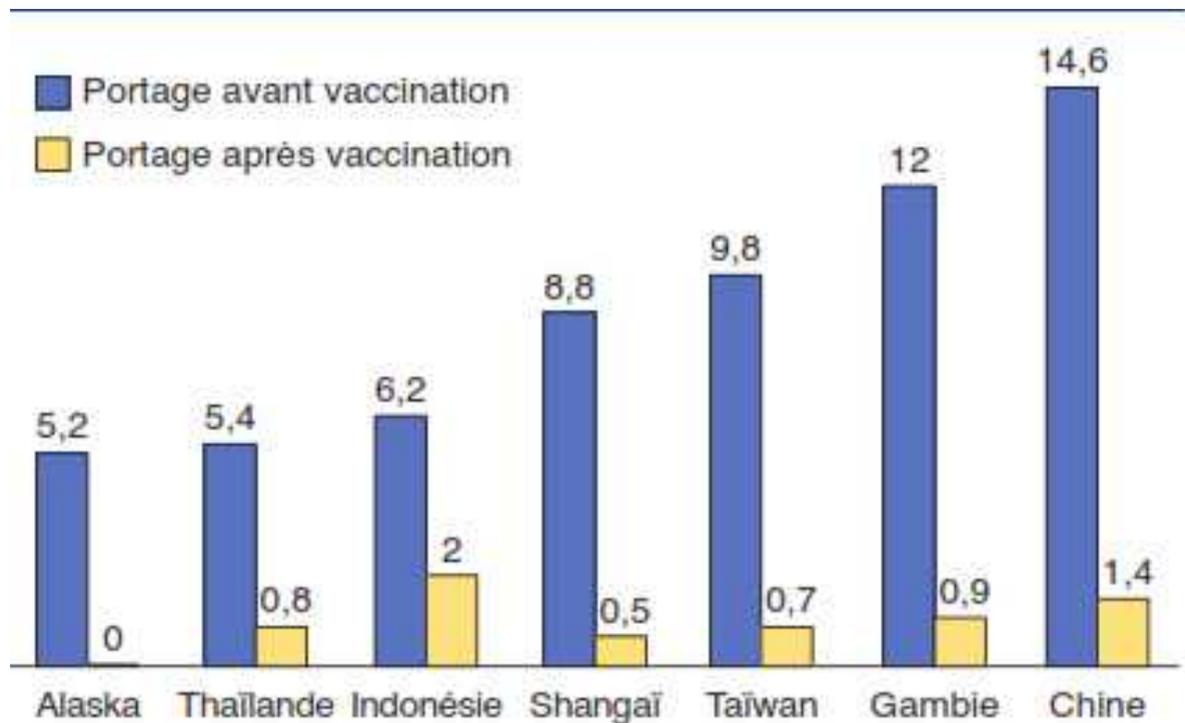


Figure 20 : Exemples de prévalence de l'Ag HBs avant et après vaccination (Source : EMC)

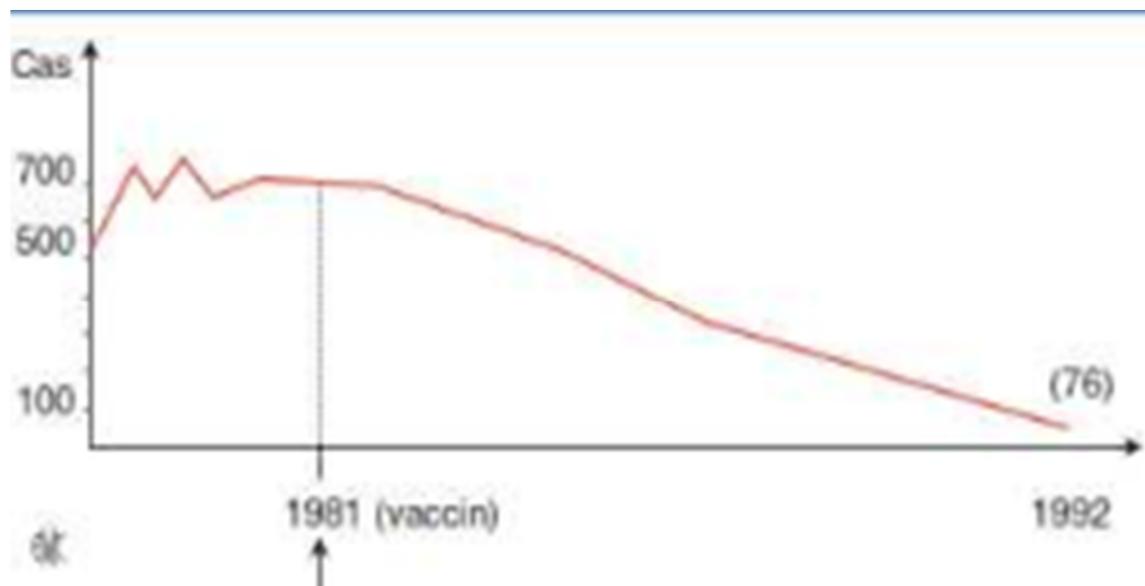


Figure 21 : Evolution de l'incidence des cas de l'hépatite B en France chez les professionnels de santé (1981-1992) (Source : EMC Hépatologie-Vaccination Hépatite B)

2.4.4-Limites de la Vaccination :

Les non ou faibles répondeurs sont :

-les personnes âgées : l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40 ans);

-les individus séropositifs au VIH, les personnes immunodéprimées ;

-les sujets atteints de défaillance rénale chronique (dialysés) qui peuvent répondre moins bien et exigent des doses plus importantes de vaccin ou des injections plus fréquentes

-les individus alcooliques

-les personnes HLA DR3+ ou DR7+ : cette non-réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires.

Il faut savoir que le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au vaccin.

Les non-répondeurs devraient recevoir des immunoglobulines contre l'hépatite B(HBIG) au cas où elles seraient ultérieurement exposées au virus de l'hépatite B.

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'Ag HBs, sur la boucle induisant la synthèse d'anticorps 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'Ag HBs 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 puisse infecter des sujets vaccinés : leurs capacité de répllication et d'infection sont à l'étude, A ce jour, 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(42)(44)(45)

Selon KANE « il n'y a aucun argument laissant à penser que les mutants d'échappement constituent actuellement une menace pour les programmes de vaccination »

Amélioration de la vaccination anti-VHB pour les non ou faibles répondeurs :

Un vaccin à base d'antigènes de surface PréS2 et S produit par la levure induit des titres en anticorps protecteurs après 2 injections chez 80 à 91 % des sujets qui n'avaient pas été protégés auparavant avec un vaccin « conventionnel ».

Un autre vaccin renfermant les antigènes PréS1, PréS2 et S (vaccin Hepa-Gene 3) a été testé sur des sujets souffrant d'insuffisance rénale et non-répondeurs au vaccin classique. Au bout d'un an, 70 % d'entre eux avaient des titres d'anticorps protecteurs. D'autres approches existent et sont en cours de recherche comme les vaccins à base d'ADN plasmique.

2.4.5-Immunogénicité et protection vaccinale

L'Ag HBs étant de nature protéique et très immunogène permet de vacciner à tout âge dès la naissance.

Très peu de vaccins ont fait l'objet d'études aussi poussées portant sur les facteurs de réponse et de « non-réponse » à une vaccination..

Selon les études, il est estimé que 3% à 10 % des sujets sains vaccinés au sein de la population générale sont des moindres ou des non-répondeurs ; malgré 3 voire 4 doses de vaccin leur titre d'anticorps n'atteint pas 10 UI/l. Les faibles répondeurs voient leur titre d'anticorps augmenter en réponse à des doses vaccinales supplémentaires. En revanche les non répondeurs restent séronégatifs même après 6 doses de vaccin(44)(45).

Couverture Vaccinale :

Au début des rappels tous les 5 ans, après la vaccination complète initiale, étaient recommandés. Depuis des modélisations mathématiques de la persistance des anticorps ont permis d'affirmer :

1. La durée de la persistance des anti corps anti- Hbs conférée par la vaccination d'un sujet immunocompétent dépasse 10 ans. le pic est observé 1 à 2 mois après le rappel la décroissance initiale est rapide puis beaucoup plus lente

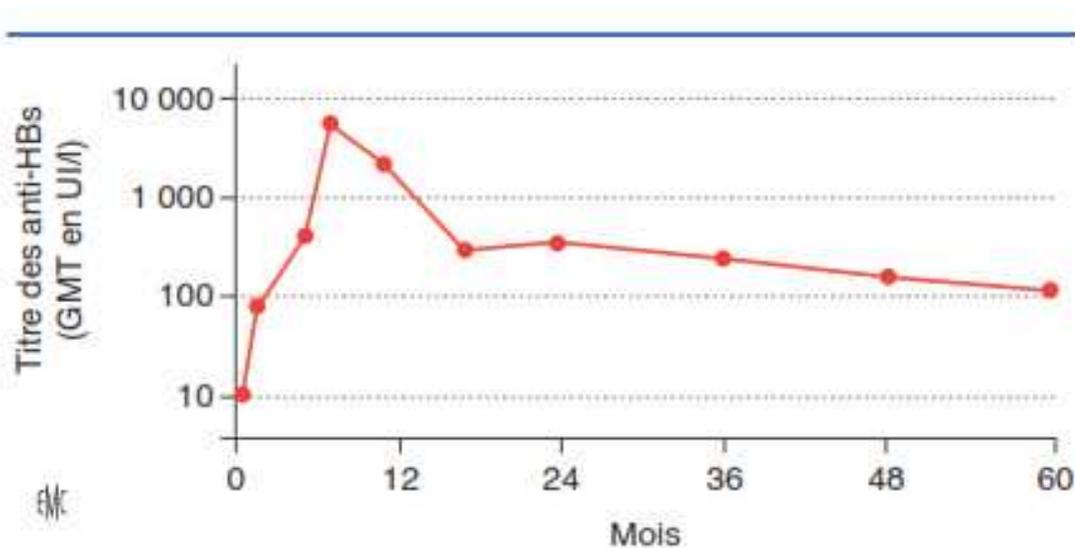


Figure 22 : Evolution du titre d'Anti corps anti HBs post-vaccinaux (source : EMC)

2. La persistance est étroitement liée au pic d'anticorps atteint après le rappel
3. La disparition des anticorps anti-HBs n'entraîne pas une perte de protection face à la maladie et l'efficacité à long terme y est maintenue grâce à l'induction de cellules B mémoires par la vaccination, induites proportionnellement aux plasmocytes et aux taux d'anticorps initiaux sans que des rappels soient nécessaires

2.4.6- Tolérance et effets indésirables :

il existait un risque infectieux lié au sang (contamination par le virus du sida), redouté du fait de l'origine plasmatique des vaccins.

Par la suite un certain nombre d'effets indésirables ont été rapportés à la vaccination contre l'hépatite B, le plus souvent du fait de liens de temporalité entre injections et manifestations cliniques les principales complications sont d'ordres neurologiques et auto-immuns

2.4.6.1-Complications neurologiques

Certaines affections démyélinisantes du système nerveux central notamment la sclérose en plaque sont décrites et même rarement des atteintes inflammatoires du SNC

Un certain nombre d'injections étaient suivies d'un premier épisode ou de poussées de SEP, plusieurs études ont écarté toute relation entre la vaccination VHB et le risque d'accidents neurologiques mais le risque étant très faible certes mais non démontrable

En 2008 l'OMS a conclu à l'absence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B chez l'enfant et le risque de survenue ultérieure d'une atteinte du SNC incluant la sclérose en plaques(44)

2.4.6.2-Complications auto-immunes :

Il n'existe pas de lien entre ces complications et le vaccin lui-même mais certains constituants autres que l'Ag HBs ont été incriminés comme le Thiomersal un conservateur et l'hydroxyde d'aluminium un adjuvant provoquant des myofasciites à macrophages

Aucun lien de causalité n'a pu être établi à ce jour

2.4.6.3-Autres effets :

Le vaccin contre l'hépatite B est très immunogène ; il est très bien toléré, la vaccination généralisée des nourrissons est conseillée et pratiquée dans plus de 140 pays

Les effets indésirables vrais signalés, locaux ou généraux, sont habituellement bénins ou temporaires, se limitant en général à une douleur - rougeur - œdème au point d'injection s'ajoutant à une réaction fébrile ne dépassant pas 37.7° C , on note rarement des arthralgies myalgies ou céphalées. Une réaction anaphylactique reste très rare (42)(44)

2.4.7 Vers un vaccin à ADN :

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.

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+. (44)

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.

Calendrier vaccinal actuel

Naissance	BCG,VPO,HVB 1
1 mois	HVB 2
3 mois	DTCoq.1+ VPO+Hib 1
4 mois	DTCoq.2+VPO+Hib2
5 mois	DTCoq.3+VPO+HVB3+Hib3
9 mois	VAR
18 mois	DTCoq.R+VPO+HibR
6 ans	DT E+VAR R+VPO
12 ans	DT A+VPO
18 ans	DT A+VPO
Tous les 10 ans	DT A

Figure 23 : Calendrier Vaccinal Algérien (Source : MSPRH)

MATERIELS ET METHODES

3-MATERIELS ET METHODES :

3.1-Type d'étude :

Nous avons procédé à une étude descriptive transversale. On mesure le paramètre étudié dans une population donnée il s'agit de l'anticorps anti HBs., durant la période de Février-Avril 2015

3.2-Population étudiée :

Nous nous sommes intéressés aux patients adressés au CHU et EHS Tlemcen (service de pédiatrie et laboratoire central) pour mesure des anti corps anti HBs.

Le CHU de Tlemcen est la plus grande structure hospitalière de la wilaya et l'un des plus importants



Figures 24 : Situation géographique du CHU Tlemcen

Cependant nous savons que l'hépatite B dans la wilaya de Tlemcen n'a pas fait l'objet de plusieurs études approfondies

3.2.1-Critères d'inclusion

1ère étude :49 Patients sains venus pour un simple bilan vaccinés ou non .

2eme étude : 41 patients qui ont eu un schéma complet de vaccination contre l'hépatite B (0-1-6 Mois)

3.2.2-Critères d'exclusion :

Personnes présentant une pathologie lourde ou une hépatite antérieure et pour la deuxième étude : Enfants non vaccinés contre l'hépatite B et âgés plus de 15 ans

3.3-Recueil des données :

Deux études ont été réalisées, la première au niveau du laboratoire central du CHU Tlemcen avec 49 cas. la seconde au service de pédiatrie de l'EHS Mère-enfant de la wilaya de Tlemcen qui a regroupé plus de 41 cas,

Il n'existe pas de base de données ou de dossiers afin d'avoir une idée sur l'incidence de l'hépatite B.

La population de l'étude fut interrogée et une fiche de renseignement (Annexe1) contenant le nom, l'Age, le sexe la notion de vaccination et d'éventuels antécédents.

Le consentement libre et éclairé a été accordé par les patients et les tuteurs légaux pour les mineurs.

3.4 Matériel biologique :

Des prélèvements sanguins ont été effectués chez 90 individus (41+49 cas) afin de dépister pour la première fois les Anti-corps anti HBs.

Les prélèvements du sang ont été recueillis dans des tubes stériles citratés.

Le plasma sanguin obtenu après centrifugation est le matériel biologique utilisé dans ces deux études. Après centrifugation de 10 Min à une vitesse de 3000 Tours/minute, les plasmas obtenus non destinés à être utilisés dans les 24h, ont été congelés stérilement dans des tubes Eppendorf.

3.4.1-Dépistage des Anticorps anti HBs :

Le dépistage des Anticorps anti HBs est réalisé par le test immunoenzymatique de type ELISA (Enzym linked immuno sorbant assay) par le **Kit Monolisa Anti HBs plus** (BIORAD Diagnostics)

PRINCIPE DU TEST

Echantillons et Contrôles sont incubés dans les cupules sensibilisées à l'antigène de surface de l'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 au 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 cupules. Il s'en suit une phase d'incubation.

Si un échantillon contient des anticorps anti-HBs, l'enzyme liée HRP entraîne une coloration du 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 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 comparée à une valeur seuil (Vs) déterminée à partir du calibrateur 10 mUI/ml.



Figure 25 : Le Kit Monolisa anti-HBs plus (BIORAD diagnostics)

RESULTATS

4-RESULTATS :

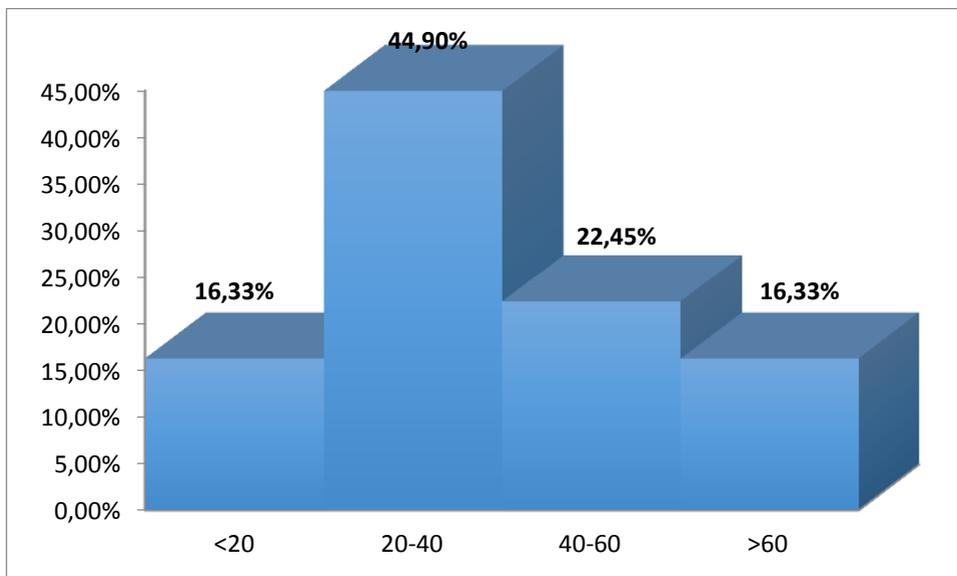
4.1-Description :

4.2-Répartition des résultats étude 1

1ere étude : 49 cas (ANNEXE 2)

L'âge :

Figure 26 : Répartition des cas selon l'âge étude 1

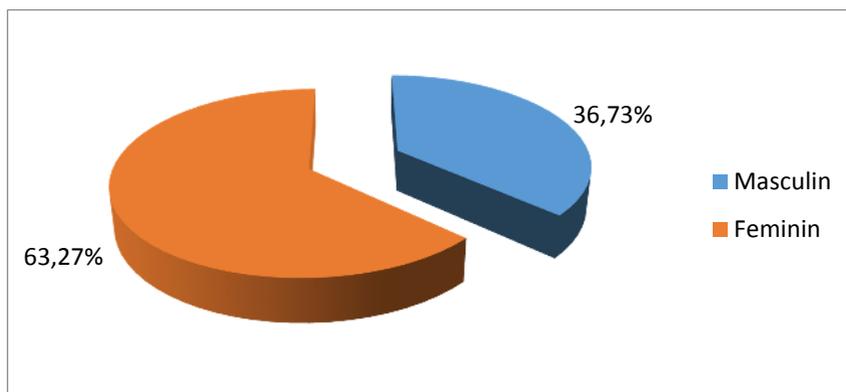


L'âge moyen des cas est de 36 ± 19.23 Ans (8 a 75 ans).

La tranche d'âge la plus représenté est celle qui se situe entre 20-40 ans 44.90% (22 cas)

Alors que 16.33% de nos patients ont moins de 20 ans et plus de 60 ans (8 cas chacun)

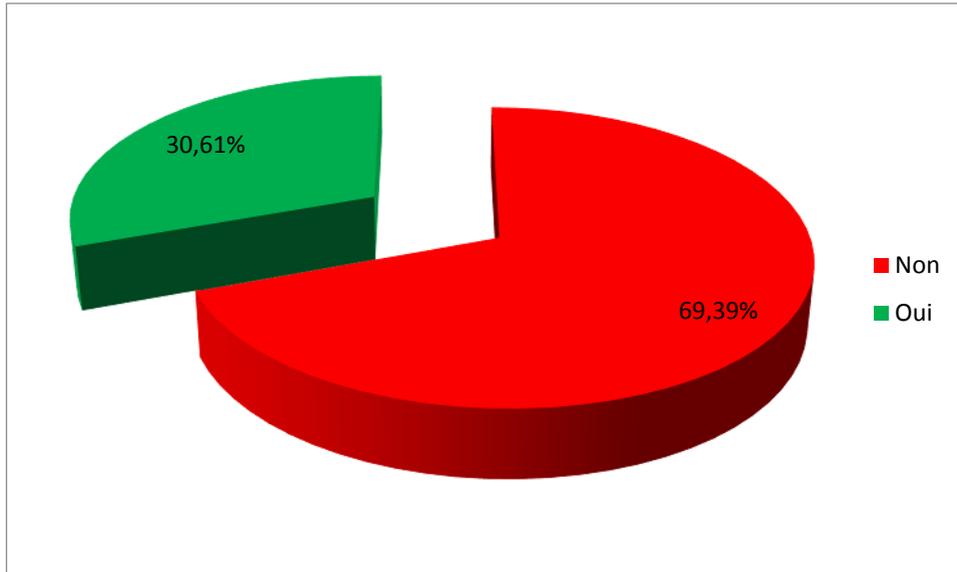
Sexe : Figure 27 : Répartition selon le sexe étude 1



On note une prédominance féminine avec un pourcentage de 63,27% et un sex-ratio de 0.58.

Vaccination

Figure 28 : Répartition des Cas selon la vaccination

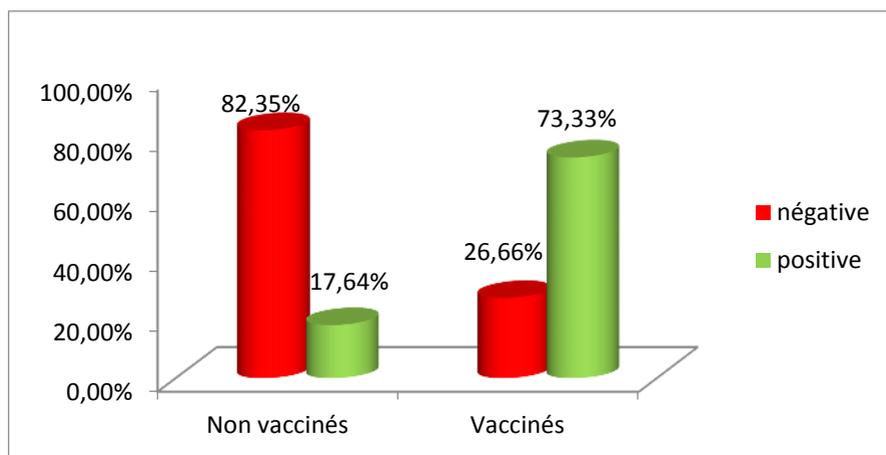


69.39% des cas de notre étude (34 cas) ne sont pas vaccinés contre l'hépatite B

30.61% sont vaccinés (15 cas)

Protection Immunitaire :

Figure 29 : Répartition selon la protection immunitaire en fonction de la vaccination



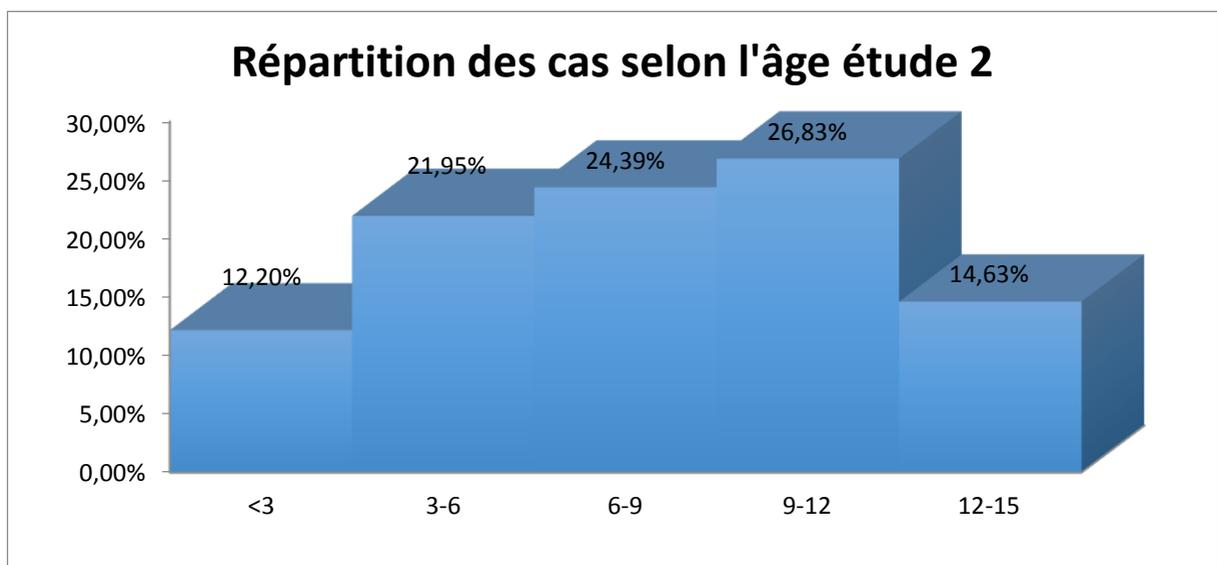
73.33% des personnes vaccinés (25 cas) sont protégés contre 17.64% des cas (9 cas).

17.64% des personnes non vaccinés (3 cas) sont protégés contre 73.33% (12 cas) qui ne sont pas protégés contre l'hépatite B.

2eme étude : 41 Cas du service de pédiatrie (ANNEXE 3)

L'âge :

Figure 30 : Répartition des cas selon l'âge étude 2

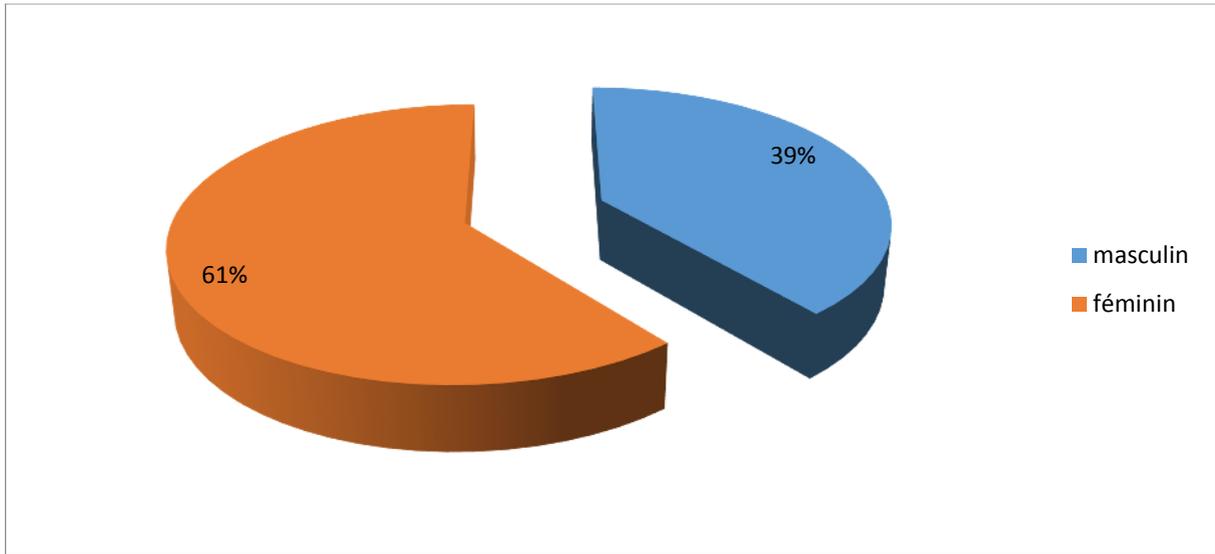


L'âge moyen des cas est de 8 Ans (1 à 15 ans).

La tranche d'âge la plus représentée est celle qui se situe entre 9-12 ans (26.83 %) alors que 12.20% de nos patients ont moins de 3 ans. par ailleurs (14.63 %) de nos patients sont âgés entre 12 et 15 ans

Sexe :

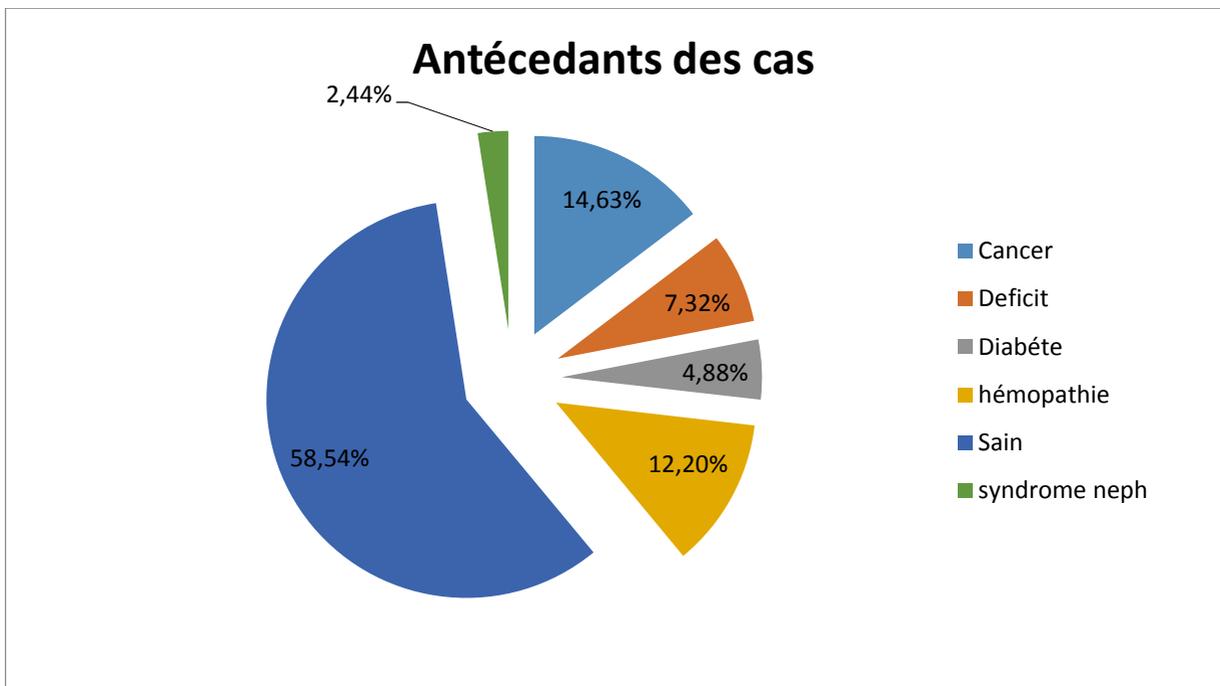
Figure 31 : Répartition selon le sexe étude 2



Nous avons obtenu un ratio de 0.64 avec 16 cas masculins et 25 cas féminins .

Répartition selon les antécédents cliniques :

Figure 32 : Répartition des cas selon les antécédents



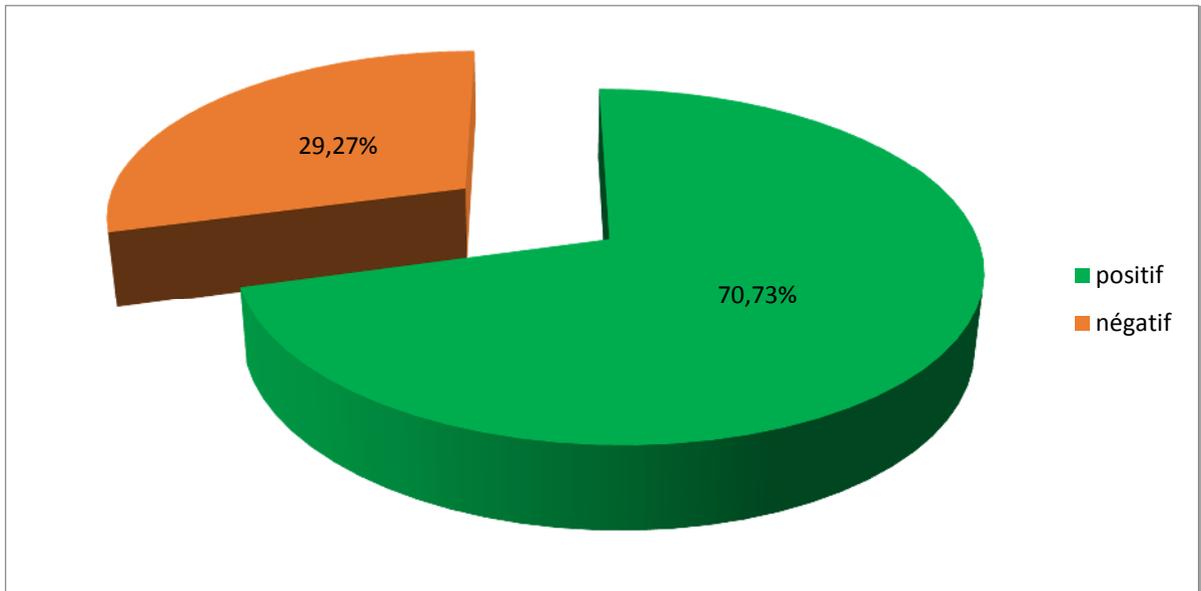
58.54 % (24) des cas n'ont pas d'antécédent particulier

12.20% (4) des cas présentent une hémopathie ,14.63% (6) ont un syndrome malin

Réponse Vaccinale :

La réponse vaccinale contre le virus de l'hépatite B a été mesurée par le dosage des Anticorps anti HBs (ANNEXE 3)

Figure 33 : Répartition selon la réponse vaccinale

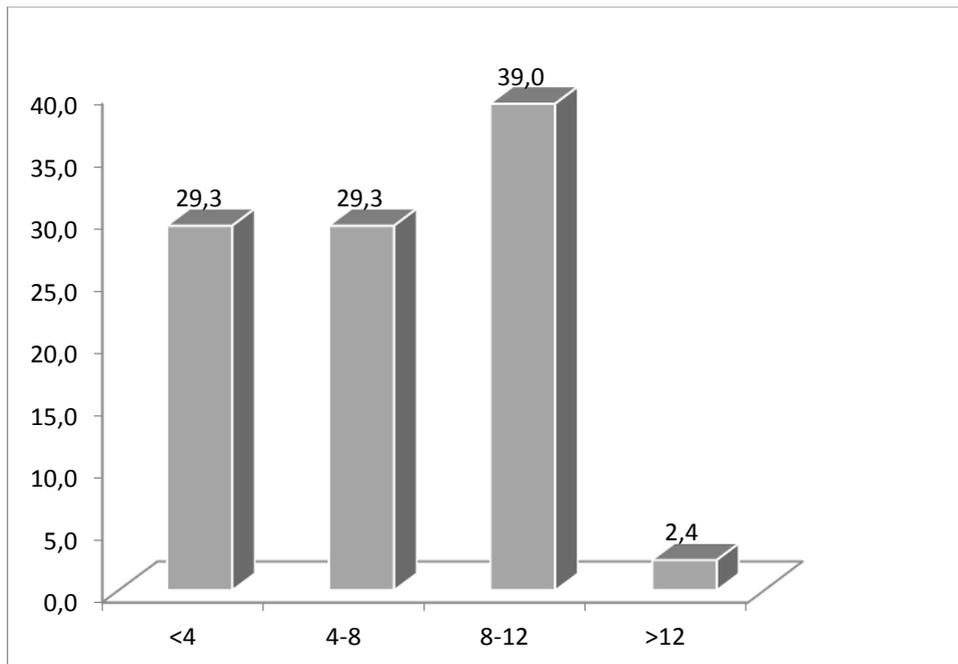


29.27% des cas (12 cas) ont eu un titre d'Ac inférieur à 10mUI/ml

70.73% (29 cas) ont répondu positivement >10mUI/ml

Selon la recul post-vaccinal : Le recul post-vaccinal équivaut au nombre d'années passés depuis la vaccination.

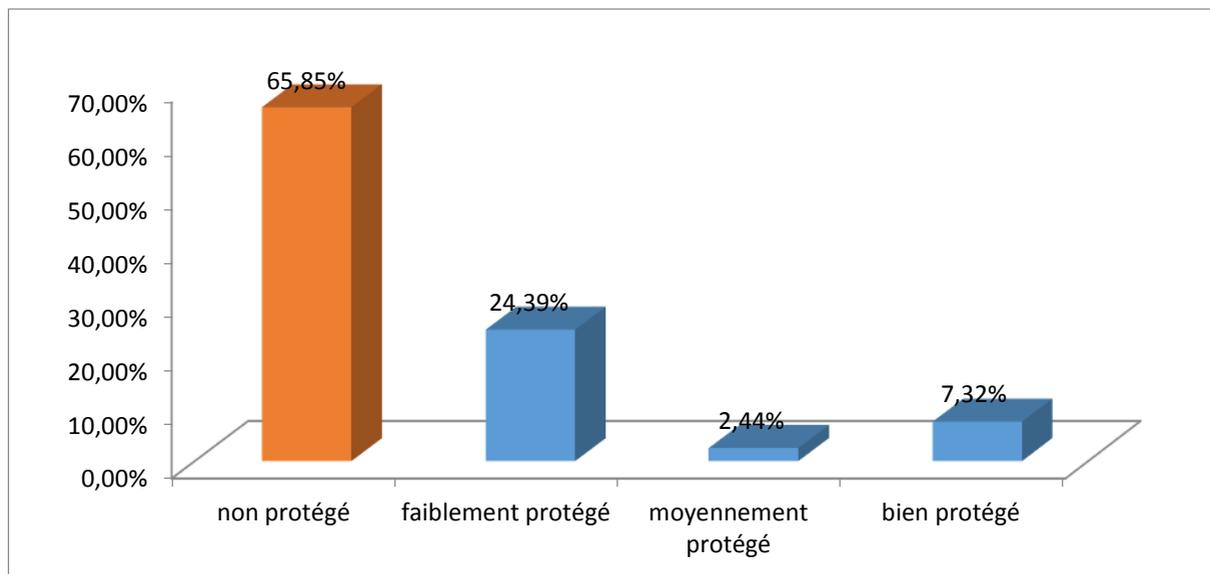
Figure 34 : Répartition selon le recul post-vaccinal



39% des cas (16 cas) de notre étude possèdent un recul post-vaccinal de 8-12 ans, un cas seulement possède un recul post-vaccinal à 12 ans

Répartition Selon la protection vaccinale :

Figure 35 : Répartition selon la protection immunitaire



<10mUI/ml : Pas de protection vaccinale : 65.85% (27 cas) des cas ne sont pas protégés

10-100mUI/ml : Protection vaccinale faible : 24.39% (10 cas) sont faiblement protégés

100-200mUI/ml : Protection vaccinale moyenne : 2.44% (1 cas) a une protection moyenne

200mUI/ml< : Bonne protection vaccinale : 7.32% (3 cas) sont bien protégés .

Corrélation entre la protection vaccinale et le recul post-vaccinal :

Protection Vaccinale	Recul post-vaccinal				Total	X ²	P
	<4	4-8	8-12	>12			
Protégé	8	4	2	0	14	0.023	0.05
Non protégé	4	8	14	1	27		
Total	12	12	16	1	41		

Tableau 2 : Test de corrélation entre le recul post-vaccinal et la protection immunitaire

Il existe une relation significative entre la protection contre l'hépatite B et la couverture vaccinale

➔ La protection faiblit avec la durée de couverture vaccinale

DISCUSSION

V. DISCUSSION :

Rares sont les études qui ont été faites pour estimer la prévalence de l'Ac anti HBs en Algérie et particulièrement la wilaya de Tlemcen, c'est pour cette raison que l'objectif principal était d'estimer le niveau de protection à Tlemcen par le dépistage d'un certain nombre de personnes.

Cette approche permet d'une part la détermination du nombre de personnes protégées ce qui va permettre d'estimer la couverture vaccinale locale, et d'autre part, de connaître les facteurs influençant la réponse à cette vaccination.

L'évaluation de la prévalence permet de suivre l'évolution du virus à l'échelle de la wilaya.

Notre étude s'intéresse à l'hépatite B par le biais du dépistage de l'un des marqueurs indirects en biologie médicale qui est l'Anticorps anti HBs.

5.1. Limites de notre étude :

Notre but était d'estimer le pourcentage des personnes porteuses des anticorps anti HBs dans une population donnée et de proposer un protocole ainsi que des recommandations pour essayer de faire croître cette population

Malheureusement ni la durée du stage ni le nombre de cas (réticence des donneurs) n'ont été suffisants pour arriver à estimer correctement ce portage (de l'Ac anti HBs)

5.2. Résultats :

ETUDE 1

l'étude de André F. classa l'Afrique parmi les zones de forte endémie sauf l'Algérie, le Maroc et la Tunisie qui sont classés comme zone d'endémie intermédiaire (A.Sbai 2010 et Benamora 2009)

l'Hépatite B est une maladie découverte fortuitement ,souvent à la suite d'un don du sang ou d'un bilan préopératoire :

Les soins dentaires, les transfusions sont des facteurs des risque importants dans la transmission de l'hépatite B sans négliger le comportement sexuel à risque

70 % des sujets de notre étude ne sont pas vaccinés, et considérant notre pays à moyenne endémie de l'infection hépatite B, ce taux reste insuffisant

Chez le reste, La vaccination demeure efficace car il existe une protection immunitaire contre l'hépatite B chez 73.33% (25/34 cas) des cas vaccinés contre 26.67% (9/34cas) qui ne sont pas protégés malgré la vaccination.

Selon l'étude de Daniel D et Wasley A du CDC USA 2007 : 5-10% des individus immunisés 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.

Dans notre étude, on a retrouvé un taux plus élevé, ceci peut être expliqué par le non suivi du schéma de vaccination ou à la non disponibilité continue des vaccins contre l'hépatite ou carrément une notion approximative des malades sur leur vaccination contre l'hépatite B

Les personnes qui n'ont pas un niveau acceptable d'anticorps anti HBs (<10 mUI/ml) et qui ont suivi un schéma classique (0-1-6 mois), une quatrième dose ou un nouveau schéma peuvent immuniser jusqu'à la moitié de cette population.

Les non répondeurs à une seconde vaccination ne sont pas susceptibles de développer une réponse même après plusieurs schémas.

Chez les sujets non vaccinés 82.35% (12 cas/15) ne sont donc pas protégés contre l'hépatite B, mais on retrouve chez 17.64 % (3 cas/15) des cas, la présence des anticorps anti HBs, à des taux supérieurs à 1000 mUI/ml

On a effectué le dosage des anticorps anti HBc chez ces 3 personnes, On a retrouvé :

- Un cas positif au Ac anti HBc : cette personne a du contracter bien avant une hépatite B, la présence des anti HBs montre que la personne est guérie spontanément, sans même savoir qu'elle a été infectée au départ.
- Deux cas négatifs ceci explique que ces personnes ont été vaccinées sans s'en souvenir,

Cette étude démontre l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B même si plus d'efforts doivent être consentis dans la démocratisation de cette pratique

ETUDE 2 :

L'une des nombreuses difficultés est le manque de littérature et d'études concernant les facteurs influençant la réponse de la vaccination, malgré un échantillon réduit (41 cas).

La difficulté réside notamment à trouver une population représentative chez les vaccinés.

Notre échantillon est constitué de 41 cas dont l'âge répartis entre 1 et 15 ans avec une moyenne de 8 ans

La vaccination contre l'hépatite B est obligatoire depuis 2000 en Algérie ce qui a contribué à baisser la prévalence de cette maladie. Normalement une population vaccinée est protégée contre l'hépatite B mais 29 % des cas de notre étude n'ont pas répondu au vaccin (12 cas) parmi cette population seul un sujet est sain n'a pas d'anticorps anti HBs les autres (11 cas) présentent tous une pathologie.

La pathologie la plus présente (Cancer) : 3 cas sur 6 (50%) sont négatifs au test d'ELISA AC

Ceci s'explique par la prise par ces malades de traitements anticancéreux (immunosuppresseurs), ce qui affaiblit leur système immunitaire et plus spécifiquement la réponse humorale

Les sujets sains représentent plus de 58.54% de la population (24 cas) seulement un tiers (8 cas) sont positifs au test ELISA Ac anti HBs, le faible nombre de répondeurs est dû au recul post-vaccinal qui équivaut aux nombres d'années post-vaccination. Dans cette étude la majorité 39 % (16 cas) avait un recul vaccinal situé entre 8 et 12 ans seulement 3 cas étaient positifs contrairement à ceux qui ont été vaccinés il y'a de 4 ans sur les 12 Cas de cette étude deux tiers sont positifs (8 cas) au test Elisa Ac anti-HBs

On trouve que la majorité de la population étudiée (65.85% (27 cas sur 41)) n'est pas protégée contre l'hépatite B malgré la vaccination. Ces non réponses peuvent être expliqués par des pathologies qui peuvent influencer la réponse immunitaire.

Des doses additionnelles de vaccin peuvent donc être requises, chez certaines populations connues pour leur faiblesse de réponse : Les hémodialysés, les immunodéprimés HIV, les personnes greffées : 3 à 4 schémas de vaccination sont recommandés mais peu d'études évaluent cette vaccination alternative.

CONCLUSION

Le VHB reste endémique en Algérie, la vaccination constitue le seul moyen de protection contre cette maladie notre travail le souligne bien .Une bonne connaissance des marqueurs sérologiques et la pratique du dépistage des anticorps anti HBs constituent un moyen de contrôle de la vaccination et devraient être systématiques.

Notre étude apporte une volonté d'améliorer nos pratiques professionnelles au niveau du CHU Tlemcen par le biais d'une prise en charge plus poussée notamment pour les non répondeurs qui sont une population à risque beaucoup de travail reste à faire surtout dans le domaine de la sensibilisation, il faut informer et inciter la population à se protéger contre cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1)-A. Pariente – hépatites virales aiguës 2011
- (2)-H. Agut D. boutolleau S.Burrel -Diagnostic virologique EMC maladies infectieuses Elsevier 2014
- (3)-Ph dorosz Guide pratique des constantes et repères médicaux 4eme Edition maloine 2012
- (4)-Y.bacq hépatite virale et grossesse Gastroentérologie clinique et biologique Elsevier 2008
- (5)-A.Sbai W. baha prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et évaluation des facteurs de risques au Maroc Oct 2010
- (6)-D. Abiteboul la vaccination contre l'hépatite B des personnels de santé Atelier vaccins 2010
- (7)-F.Bouthery A.Pivert A.Ducancelle Quantification de l'antigène HBs : interets et limites dans le suivi des patients infectés par le virus de l'hépatite B
- (8)-S.Pol V.Mallet H.Fontaine Hépatites virales EMC maladies infectieuses Elsevier 2007
- (9)- Eva M. Riedmann (2012) News, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 8:8, 1014-1017, DOI: 10.4161/hv.21700
- (10)-G.Donders E.cayeman Virus de l'hépatite B un programme général de vaccination EMC.2012
- (11)- Dr Debzi Nebil,Dr Bouallag. CHU Mustapha Bacha, journée mondiale de L'hépatite les statistiques Algérie conférence 2009
- (12)- VIIème entretiens médicochirurgicaux du CHU Tlemcen
- (13)-SOS Hépatites Maroc 2005
- (14)- Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008
- (15)- Transmission of hepatitis B virus by blood transfusions and other medica procedures: à global review. *Journal of Hepatology*, 2006

- (16)- Péquignot F, Hillon P, Antona d, Ganne n, zarski JP, méchain m, et al. Estimation Nationale de la Mortalité et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France 2008.
- (17)-Association Canadienne de recherche sur HIV et hépatites
- (18)- Organisation Mondial de la Santé OMS
- (19)- Pr Soukhal : conférence sur les hépatites virales B et C en Algérie, 2005
- (20)- Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. Institut Pasteur Tunis 2007 ; 84:21-7.
- (21)- Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites)
- (22)- La journée mondiale des hépatites B et C : 28-07-2009.
- (23)- Guide des vaccinations INPES edition 2012
- (24) - A. Benouda Prevalence of hepatitis B virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction 2008
- (25)-6eme congrés maghrébo-francais de Medecine Interne Oran 2013
- (26)-Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite B au Maroc : Patrice Cacoub, Souad Sekkat 2000
- (27)-Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [www. Santé-sports .gouv.fr/pdf/planc —hépatite -2007](http://www.Santé-sports.gouv.fr/pdf/planc—hepatite-2007).
- (28)-Y.gorbi.S.yalaoui ; H.L .Ben nedjma. Institut National de la santé publique Dépistage des hépatites B et C en Tunisie.

- (29)-Prise en charge des personnes infectées par le VHB rapport 2013 : Recommandations du groupe D'experts. Pr Morlat
- (30)-Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L. et al. « Prevalence Of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France 2004 » Euro Surveillance
- (31)- Pr M. LAHCENE Service de Médecine Interne d'Hôpital Bachir MENTOURI Berkane S. et al 2010
- (32)- Pr Berkane Saadi,Pr Debzi Nabil conférence-débat janvier 2012 :journée nationale des hépatites
- (33)- Ministère de la Santé. Dr Terfani journée nationale des hépatites 2012.
- (34)- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France. InVS, Saint-Maurice, mars 2007
- (35)-Alter MJ, « Epidemiology and prevention of hepatitis B », *Semin. Liver Dis.*, Vol. 23.
- (36)-La journée mondiale des hépatites B et C : 28-07-2009.
- (37)-Dr O. Bahri Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. EMC
- (38)- Données InVS, CNAMTS, 2003-2004 ; Inserm CépiDC, 2000.
- (39)- Hepatitis B prevalence and risk factors in Morocco Centre national pour la Recherche scientifique Et technique (CNRST), Rabat, Maroc.
- (40)- Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Acute Viral Hepatitis - United States, 2007.
- (41)- Lot F, Abiteboul D - Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Situation au 31 décembre 2009. InVS, 2009

(42)- Institut de veille sanitaire (InVS) France 2009.

(43)- Données InVS, Dépistage de l'hépatite B : personnes dépistées Ag HBs positif en France en 2008.

(44)- Dr O. Bahri Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. EMC.

(45)- Dr : khelifa, F .annexe de Constantine de l'institut pasteur : prévention des hépatites B Chronique en Constantine, 2008

ANNEXES

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE TIDJANI DAMERDJI –TLEMCEN
SERVICE DE MICROBIOLOGIE

Fiche de renseignements

Patient N° :..... Date :...../..... /20.....

Nom :..... Prénom :..... Sexe : F H

Age :..... Date de naissance :.....

Antécédents :

.....
.....

Vaccination : oui non

Vaccin	Date

Autres

.....
.....

Observations

.....
.....
.....

N°	Sexe	Age	Vaccin	D.O	AC Anti-HBs (UI)
1	F	27 ans	Non	0.084	<10
2	H	71 ans	Non	0.061	<10
3	H	25 ans	Non	0.044	<10
4	H	62 ans	Non	0.069	<10
5	H	66 ans	Non	0.081	<10
6	F	43 ans	Non	0.053	<10
7	F	44 ans	Non	0.062	<10
8	H	70 ans	Non	0.194	15.645
9	H	21 ans	Non	0.064	<10
10	H	39 ans	Non	0.045	<10
11	H	51 ans	Non	0.051	<10
12	H	59 ans	Non	0.290	23.39
13	F	30 ans	Non	0.040	<10
14	F	30 ans	Non	3.618	>1000
15	F	08 ans	Oui	0.044	<10
16	F	32 ans	Non	0.051	<10
17	H	20 ans	Oui	3.614	>1000
18	H	21 ans	Oui	3.625	>1000
19	F	20 ans	Non	0.033	<10
20	F	21 ans	Oui	0.067	<10
21	H	21 ans	Oui	1.436	252.26
22	F	21 ans	Oui	2.897	508.91
23	H	42 ans	Oui	0.706	97.38
24	F	21 ans	Oui	1.785	313.57
25	F	21 ans	Oui	3.788	>1000
26	F	21 ans	Oui	3.512	>1000
27	F	21 ans	Oui	0.80	110.34
28	F	20 ans	Oui	3.758	>1000
29	F	52 ans	Non	0.057	<10
30	F	52 ans	Non	0.045	<10
31	F	46 ans	Non	3.607	>1000
32	F	28 ans	Non	0.072	<10
33	F	44 ans	Non	0.065	<10
34	F	28 ans	Non	0.073	<10
35	H	22 ans	Non	0.082	<10
36	F	45 ans	Non	0.055	<10
37	H	66 ans	Non	0.642	88.55
38	H	72 ans	Non	0.064	<10
39	F	71 ans	Non	0.201	16.2
40	F	75 ans	Non	0.087	<10
41	F	52 ans	Non	0.075	<10
42	H	37 ans	Non	0.068	<10
43	F	16 ans	Non	0.054	<10
44	F	35 ans	Non	0.040	<10
45	F	27 ans	Non	0.068	<10
46	F	28 ans	Non	0.061	<10
47	H	08 ans	Oui	0.371	41.59
48	F	09 ans	Oui	0.146	<10
49	F	10 ans	Oui	0.11	<10

N°	sexe	L'âge	Antécédents	Ac anti HBs (UI)
1	F	2 ans	Sain	50.00
2	F	7 ans	Cancer	6.30
3	F	8 ans	Hémopathie	.00
4	F	10 ans	Hémopathie	362.85
5	H	4 ans	Hémopathie	6.21
6	F	15 ans	Sain	.00
7	F	11 ans	Hémopathie	6.72
8	H	8 ans	syndrome néphrotique	.00
9	F	4 ans	Déficit Immunitaire	6.33
10	H	2 ans	Hémopathie	176.68
11	H	4 ans	Sain	6.21
12	H	10 ans	Diabète	.00
13	H	12 ans	Sain	6.55
14	F	10 ans	Cancer	.00
15	F	7 ans	Sain	.00
16	F	5 ans	Cancer	64.52
17	H	13 ans	Diabète	.00
18	F	13 ans	Sain	.00
19	H	12 ans	Sain	.00
20	H	6 ans	Sain	76.40
21	H	9 ans	Sain	18.30
22	H	12 ans	Sain	9.58
23	H	7 ans	Sain	66.50
24	F	1 ans	Déficit Immunitaire	914.60
25	F	4 ans	Déficit Immunitaire	891.90
26	F	4 ans	Cancer	.00
27	F	3 ans	Sain	35.33
28	F	12 ans	Sain	.00
29	F	12 ans	Sain	.00
30	F	13 ans	Sain	9.57
31	F	13 ans	Sain	8.15
32	F	2 ans	Cancer	71.09
33	F	6 ans	Cancer	10.00
34	H	8 ans	Sain	41.59
35	H	13 ans	Sain	5.80
36	F	9 ans	Sain	8.70
37	F	10 ans	Sain	6.58
38	F	4 ans	Sain	23.87
39	H	7 ans	Sain	7.12
40	F	8 ans	Sain	6.90
41	H	11 ans	Sain	21.30

ANNEXE 3 : Dosage anticorps Anti HBs étude 2 :41 cas

RESUME :

Les hépatites constituent un vrai problème de santé publique. Elles persistent malgré les campagnes de sensibilisation ; notre étude avait pour buts : d'estimer le portage des anticorps anti HBs dans une population, de déterminer les facteurs de non réponse au vaccin. et finalement décrire le profil épidémiologique des non répondeurs.

Nous avons procédé à une étude descriptive transversale. Le paramètre étudié est l'anticorps anti HBs : Deux populations ont été choisies la première un échantillon aléatoire, vaccinés ou pas, et la seconde des sujets vaccinés.

La vaccination contre l'hépatite B reste insuffisante : 73% pour un pays qui a une endémicité moyenne et même dans une population vaccinée la protection contre cette maladie est faible.

Plus d'efforts doivent être consentis pour améliorer la vaccination contre l'hépatite B et réduire sa prévalence.