



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 19

**ETAT DE LA VACCINATION CONTRE  
L'HEPATITE TYPE B DANS LA REGION DE  
MARRAKECH ET À L'ECHELLE NATIONALE**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ..../.../2007  
PAR

**Mr. Abdelhadi ROCHDANI**

Né le 10/05/1980 à Tinghir

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**MOTS CLES**

HEPATITE VIRALE B – VACCINATION – ENFANT – MAROC

---

**JURY**

**Mme. K. KRATI**

Professeur de Gastroentérologie

**PRESIDENTE**

**Mr. M. BOUSKRAOUI**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. SBIHI**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. H. ABBASSI**

Professeur de Gynéco-Obstétrique

**Mme. L. ESSAADOUNI**

Maître de conférence agrégé de Médecine interne

**Mme. N. GUENNOUN**

Maître de conférence agrégé de Gastroentérologie

**JUGES**

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

**DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie-azzaman**

**VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FADOUACH Sabah**

**: Pr. AIT BEN ALI Saïd**

**ADMINISTRATION**

**DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI**

**VICE DOYEN : Pr. Najib BOURAS**

**PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo- Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Saïd	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRY	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro -entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto -Rhino- Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique

## PROFESSEURS AGREGES

Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie –Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAIAT	Ridouan	Chirurgie générale
Pr. BOURAS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Laila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie Générale
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro– Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumatologie– orthopédie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SARF	Ismail	Urologie

## PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie-Obstétrique
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie-clinique
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardio -Vasculaire
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie- Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie réparatrice
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie- Générale
Pr. LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumatologie -orthopédie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie- Réanimation

Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SAMKAOUI	Mohamed abdenasser	Anesthésie– Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies infectieuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumatologie– orthopédie
Pr. YOUNOUS	Said	Anesthésie– Réanimation
Pr. ZOUGARI	Laila	Parasitologie–Mycologie

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948.*

*Je dédie cette Thèse ...*

*A MES TRÈS CHERS PARENTS*

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour mon éducation; pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières et votre présence à mes coté ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de ma vie. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

**"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل صالحاً ترضاه"**

*A MES CHÈRES FRÈRES ET SŒURS : LATIFA, HASNA, SOUFIANE ET ILIAS*

*Je vous dédie ce travail en témoignage d'amour et de tendresse que j'ai à votre égare. Puisseons-nous rester unis et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et prospérité.*

*A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MÈRE*

*A MES TANTES et ONCLES : Atti Itto ; Lala Zaha ; My Ali ; Lala Saadia ; My Lhassan ; My Abdelouahed ; My Rachid ; Lala Amina ; My Ahmad ; Kfi. Khadouja....*

*A LA MEMOIRE DE MON ONCLE*

*A TOUS MES COUSINS ET COUSINES*

*AUX EPOUSES DE MES ONCLES : Aziza ; Malika ....*

*A L'EPOUX DE MA SŒUR: Sanfi Mohamed et sa famille.*

*AU PROCHAIN (E) neveux ou nièce*

*A TOUS MES COLLÈGUES ET AMIS (ES): Elberkaoui, El Alaoui, Fouad ; Rbia ; Naoual ; Serhane Hind ; Med Essaid ; Rachid...*

*A TOUS MES AMIS (ES): Assou ; El Mahjoub ; Jamal ; Hassan ; Rachid ; Abderrahman ; Ridouane ; Abdelatif....*

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER...*

*Qu'ils me pardonnent...*

## REMERCIEMENT:

### ***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE : Pr. K. KRATI***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.*

*Veillez accepter, chère maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

### ***A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : Pr. M. BOUSKRAOUI***

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

### ***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. M. SBIHI***

*Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

### ***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. H. ABBASSI***

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assuré de notre grand respect.*

### ***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. L. ESSAADOUNI***

*De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Nous sommes toujours impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de notre jury.*

### ***A NOTRE MAÎTRE : Pr. K. GUENNOUN***

*Nous tenons à vous exprimer tous nos sincères remerciements en acceptant aimablement de juger notre modeste travail. Sachez cher maître, que vous nous étiez un meilleur exemple de sérieux et de bon sens.*

*Veillez accepter, chère maître notre sincère respect.*

# ABREVIATIONS

Afssaps : Agence Française de sécurité des produits de santé.

AgHBc: Antigène HBc

AgHBe: Antigène HBe

AgHBS: Antigène HBs

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CDC: Center of Disease Control

DTC: Diphtérie-tétanos-coqueluche

DTP : Diphtérie-tétanos-polio.

HB1, HB2, HB3 : doses du vaccin anti-Hépatite virale B

HBC : Hépatite B chronique.

HBIG: Immunoglobuline anti-hépatite B

Hib: Haemophilus influenzae type b

HVB: Hépatite virale B

HVD : Hépatite virale D

HVC : Hépatite virale C

Inserm: Institut national de la recherche médicale.

JNV : Journées Nationales de Vaccination

LED : Lupus Erythémateux Dessiminé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEV : Programme Elargi de Vaccination

PNI : Programme National d'Immunsation

SEP : sclérose en plaques.

SIAAP : Service d'Infrastructure et d'Actions Ambulatoires Préfectorales.

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'enfance

VHB : Virus de l'Hépatite Virale B

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

VPI : Vaccin antipoliomyélitique injectable

VPO : Vaccin antipoliomyélitique oral

# Plan

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>METHODOLOGIE</b>	4
<b>RESULTATS</b>	6
<b>I- POPULATIONS CIBLES DE VACCINATION ANTI- HEPATITE B</b>	7
<b>II- POPULATIONS VACCINEES CONTRE L'HEPATITE B</b>	8
<b>III- POPULATIONS AYANT ECHAPPE A LA TROISIEME DOSE</b>	10
<b>IV – COUVERTURE VACCINALE ANTI-HEPATITE B</b>	12
<b>V – DISPARITES ENTRE LE MONDE RURAL ET URBAIN</b>	14
<b>DISCUSSION</b>	16
<b>I- RAPPEL THEORIQUE SUR L’HEPATITE VIRALE B</b>	17
<b>A- HISTORIQUE</b>	17
<b>B- EPIDEMIOLOGIE DE L’HEPATITE VIRALE B</b>	20
<b>C- VIROLOGIE</b>	27
<b>D- HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE</b>	29
<b>E- PRINCIPES THERAPEUTIQUES</b>	32
<b>F- PREVENTION DE L’HEPATITE B</b>	33
1- MESURES GENERALES	33
2- PROPHYLAXIE POST-EXPOSITIONNELLE	35
<b>II- VACCINATION CONTRE L’HEPATITE B</b>	36
<b>A- INTRODUCTION</b>	36
<b>B- STRATEGIES ET ACTIONS</b>	37

C- BENEFICES ATTENDUS.....	42
D- VACCINS DISPONIBLES.....	42
E- EFFICACITE DU VACCIN.....	44
F- MECANISMES D’ACTION DU VACCIN ANTI-HEPATITE.....	46
G- PROBLEMES DE NON OU FAIBLES REPONDEURS.....	49
H- DOSE DE RAPPEL.....	50
I- VACCINS DE L’AVENIR.....	50
J- CALENDRIER VACCINAL.....	51
K- COUVERTURE VACCINALE.....	55
L- CONTROLES SEROLOGIQUES APRES VACCINATION.....	60
M- EFFETS INDESIRABLES ET LEUR EVALUATION.....	61
N- EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE.....	70
O- EVALUATION ECONOMIQUE.....	73
P- INDICATIONS.....	73
Q- CONTRE INDICATIONS.....	73
R- ASPECTS TECHNIQUES DE LA VACCINATION CONTRE L’HEPATITE B...74	
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>78</b>

## **RESUMES**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

L'hépatite virale B (HVB) représente une énorme menace à la santé mondiale, exigeant des efforts médicaux, sociaux, et économiques. Plus de deux milliards d'individus ont une hépatite B confirmée ou l'auront dans l'avenir (27).

L'estimation en l'an 2000 est de 350 millions de porteurs chroniques (41) dont 30 à 90% de jeunes enfants et 2 à 10% d'adultes. Selon CDC (center of diseases control), 15 à 25% de ces porteurs chroniques mourront de cirrhoses hépatiques ou du carcinome hépatocellulaires. Environ 2.5 millions d'individus meurent chaque année par hépatite virale B (41).

L'infection est causée par un petit virus à ADN de la famille des hepadnaviridae, il est très infectieux 50 à 100 fois plus que le HIV (27), il y en a plusieurs voies de transmission, la transmission verticale (mère-enfant) et horizontale (intrafamiliale, trans-cutanée par un matériel contaminé, sexuelle, et intraveineuse..).

Le diagnostic est actuellement aisé par le développement des techniques de laboratoires sophistiquées, et le traitement repose dans la majorité des cas sur les antiviraux et interféron alpha. Cette thérapie s'est révélée insuffisante en plus de ses effets indésirables importants et son coût très excessif surtout dans notre contexte.

La gravité de l'HVB réside dans ces risques évolutifs redoutables ; à cours terme par l'hépatite fulminante qui constitue 0.5% à 1% des hépatites aiguës et qui est mortelle en l'absence de transplantation hépatique et à long terme par le portage chronique de l'HVB. Ce dernier arrive jusqu'à 90% chez des enfant ayant contracté l'HVB dès la naissance, 25% chez ceux ayant la contracté dans l'enfance, et 5 à 10% chez ceux ayant la contracté à l'âge adulte. Ces individus sont exposés aux complications chroniques de cette affection, la cirrhose hépatique et le cancer primitif du foie. En plus de réservoir de virus que constituent ces individus avec un risque important de déssimination de la maladie.

La prévention de cette maladie reste le meilleur moyen pour la contrôler voire l'éradiquer et bien entendu réduire ses complications chroniques. En effet, dès 1997 l'assemblée générale de l'OMS recommande l'implantation de la vaccination contre HVB dans les programmes d'immunisation de tout les pays.

Cependant, le Maroc a pris beaucoup de retard en matière de vaccination contre l'hépatite B par rapport à plusieurs pays. Il l'a commencé en 2000, c'est dire 20 ans après la France en dépit des recommandations de l'OMS, qui a recommandé d'intégrer le vaccin contre l'hépatite B dans le programme d'immunisation au début pour les pays d'endémie supérieur à 8% en 1992, pour en finir de la recommandée fortement à tous les pays en 1997 quelque soit le taux de prévalence (47).

Ce retard n'est pas du à une mauvaise prise de conscience des complications désastreuses de cette maladie par les responsables de santé au Maroc, mais surtout du au coût pour intégrer celui-ci dans le programme national d'immunisation (PNI), qui avant le développement des vaccins produits par génie génétique, revient extrêmement cher pour que le budget restreint aux vaccinations puisse le supporté.

En effet, dès la mise sur le marché du vaccin recombinant, produit à partir de cellules d'Hamster ou de levures, les quantités du vaccin deviennent plus importantes et son coût revient moins cher, et grâce à la subvention de l'OMS, de l'UNICEF et d'autres organismes non gouvernementaux, plusieurs pays en voie de développement y compris le Maroc ont pris la décision d'ajouter le vaccin contre le virus de l'hépatite B dans leur programme de vaccination des enfants.

Plusieurs stratégies ont été évaluées dans plusieurs pays qui ont déjà adopté cette vaccination, le Maroc a choisi pour des raisons surtout financières, la vaccination des nourrissons et le personnel de santé. Cette stratégie reste insuffisante pour espérer le contrôle de cette maladie à court terme.

L'introduction de telle vaccination dans un système d'immunisation déjà expérimenté et efficace –comme en témoigne l'OMS dans l'exemple de la poliomyélite, dont le Maroc a obtenu le certificat d'éradication de cette maladie en 2000– n'a pas posé beaucoup de difficultés.

Notre travail essaye d'approcher la vaccination contre l'HVB au Maroc et dans la région de Marrakech, en se basant sur l'analyse des données concernant cette dernière, obtenues auprès de la direction de la population au sein du ministère de la santé marocain et du service d'infrastructure et d'actions ambulatoires préfectorales (SIAAP) de Marrakech.

# METHODOLOGIE

Pour faire une approche des progrès que le Maroc a effectué en matière de vaccination contre l'hépatite B, ainsi des défaillances d'une telle mesure, nous avons opté à analyser les données fournies par le ministère de la santé marocain et le service de l'infrastructure et d'actions ambulatoires préfectorales de Marrakech (SIAAP), dès le début de cette vaccination en 2000 jusqu'à 2005.

Ainsi, ce travail a comme objectif de :

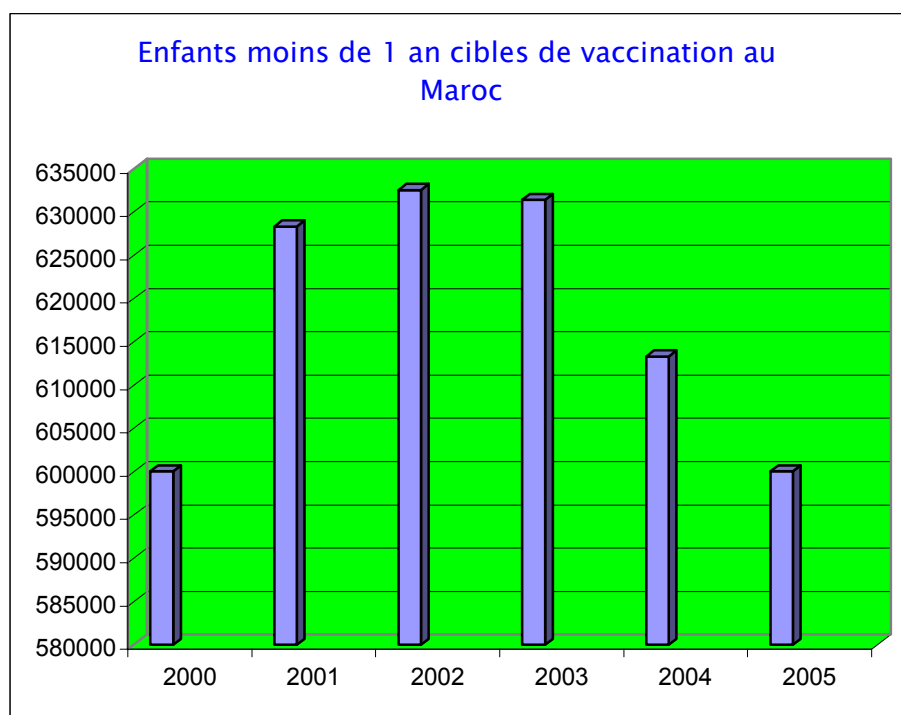
- Analyser la stratégie vaccinale anti- hépatite B actuelle en précisant s'elle est efficace prenant en compte les taux de prévalence actuels ;
- Etudier les taux de couverture de cette vaccination à l'échelle nationale et dans la région de Marrakech ;
- Comparer les mondes rural et urbain en terme de couverture vaccinale anti-hépatite B ;
- Se comparer aux pays maghrébins, subsahariens et occidentaux qui ont intégré la vaccination contre l'hépatite B dans leurs programmes nationaux d'immunisation.

Il convient aussi d'évaluer l'impact de cette vaccination dans la prévention des complications de l'hépatite B au Maroc, mais la courte durée dès sa mise en place ne permet pas d'évaluer ce paramètre étant donné que les complications de cette maladie surviennent au moins 10 à 30 ans après son début.

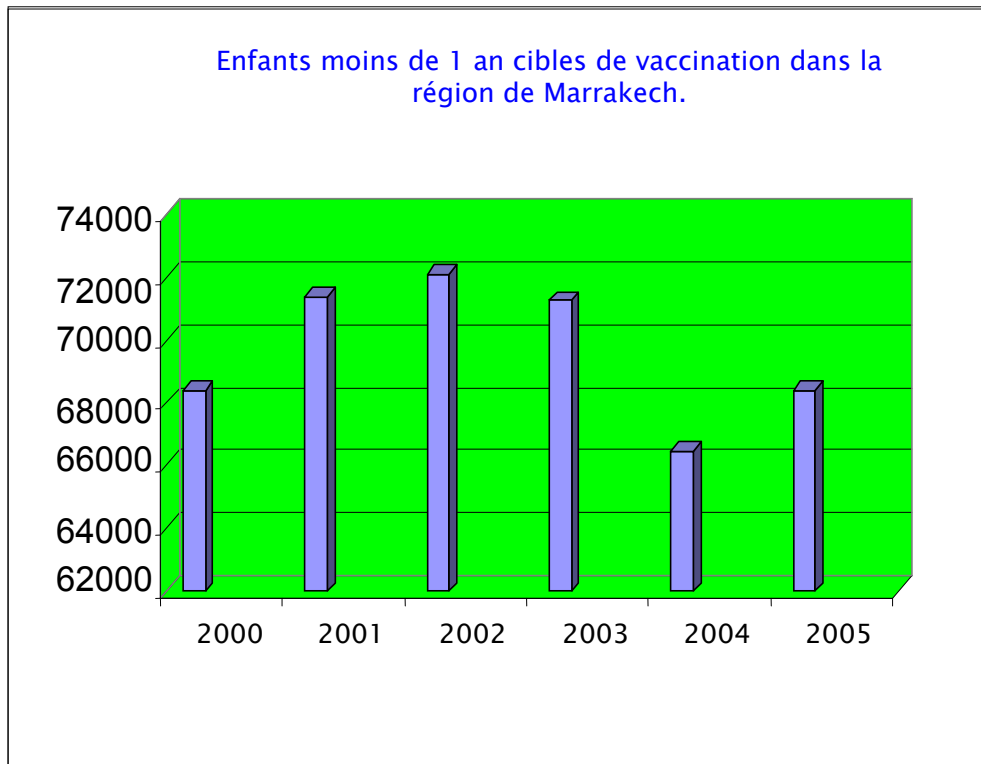
# RESULTATS

## I- POPULATIONS CIBLES DE VACCINATION ANTI- HEPATITE B :

La vaccination contre l'hépatite B a concerné une population d'âge inférieur à 1 an. Selon les données du ministère de la santé, cette population cible de vaccination varie en fonction des années, elle a été comprise à l'échelle nationale de 2000 à 2005 entre 600 000 et 630 000, et dans la région de Marrakech-tensift-elhaouz entre 68 000 (2000) et 72 000 (2004) (fig. 1 et 2).



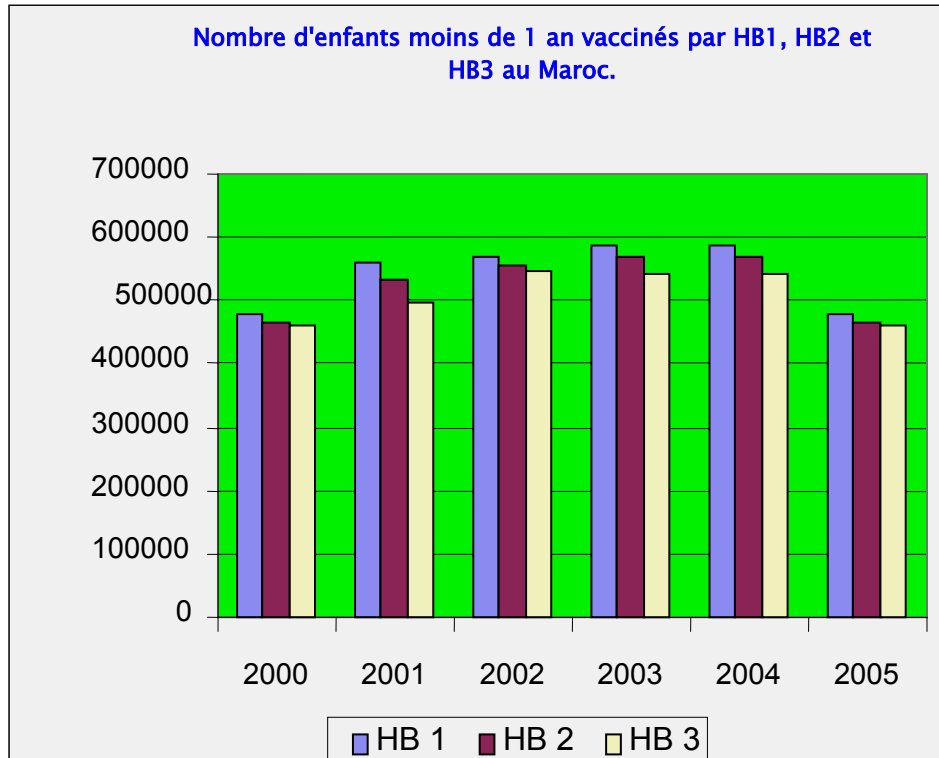
**Figure 1: Taille de la population cible de vaccination anti-hépatite B au Maroc.**



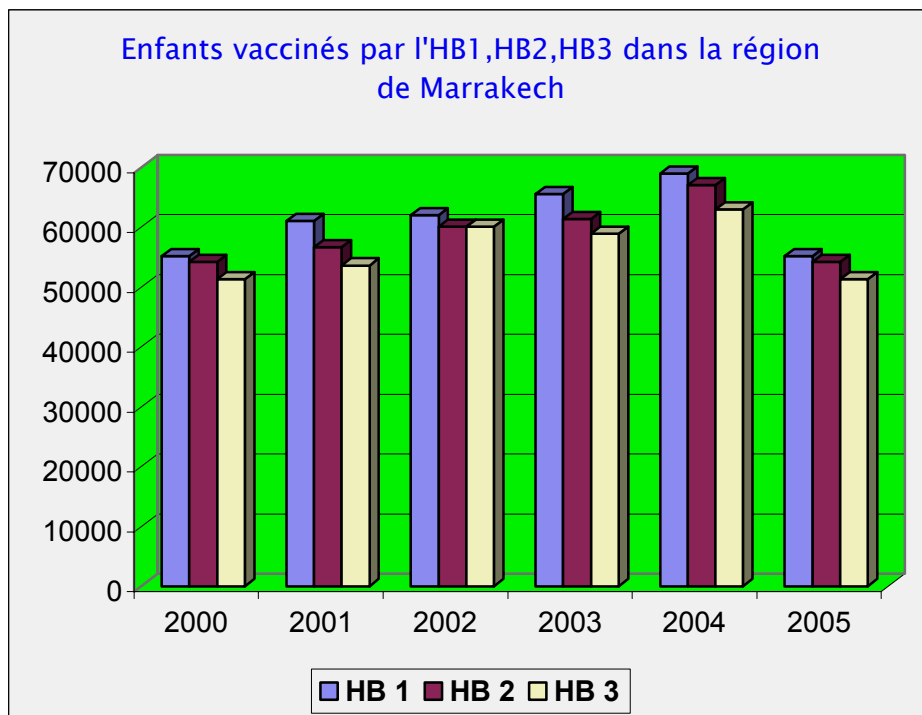
**Figure 2: Taille de la population d'enfants moins de 1 an cible de vaccination dans la région de Marrakech.**

## **II- POPULATIONS VACCINEES CONTRE L'HEPATITE B :**

L'écart entre la population cible de vaccination est celle ayant reçu le vaccin contre l'HVB est assez important à l'échelle nationale et également dans la région de Marrakech. En effet, le nombre de nourrissons qui ont reçu la première dose de ce vaccin est toujours élevé par rapport à ceux qui ont reçu la deuxième dose, et le nombre de ces derniers est aussi élevé par rapport à ceux ayant reçu la troisième dose. (Figure 3 et 4).



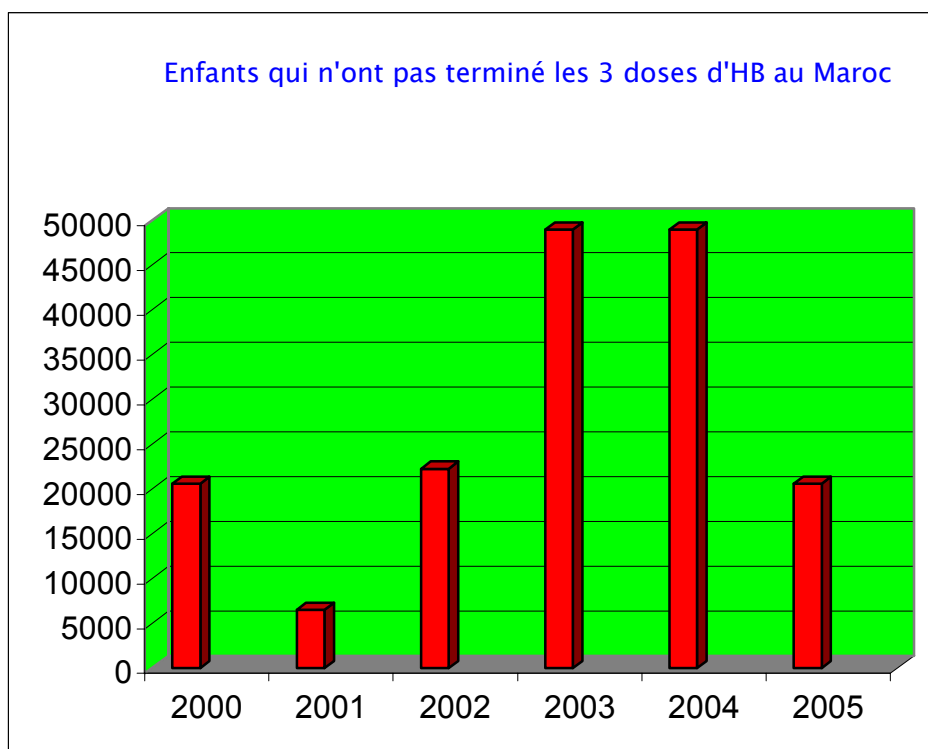
**Figure 3: Enfants moins de 1 an vaccinés par HB1, HB2 et HB3 au Maroc.**



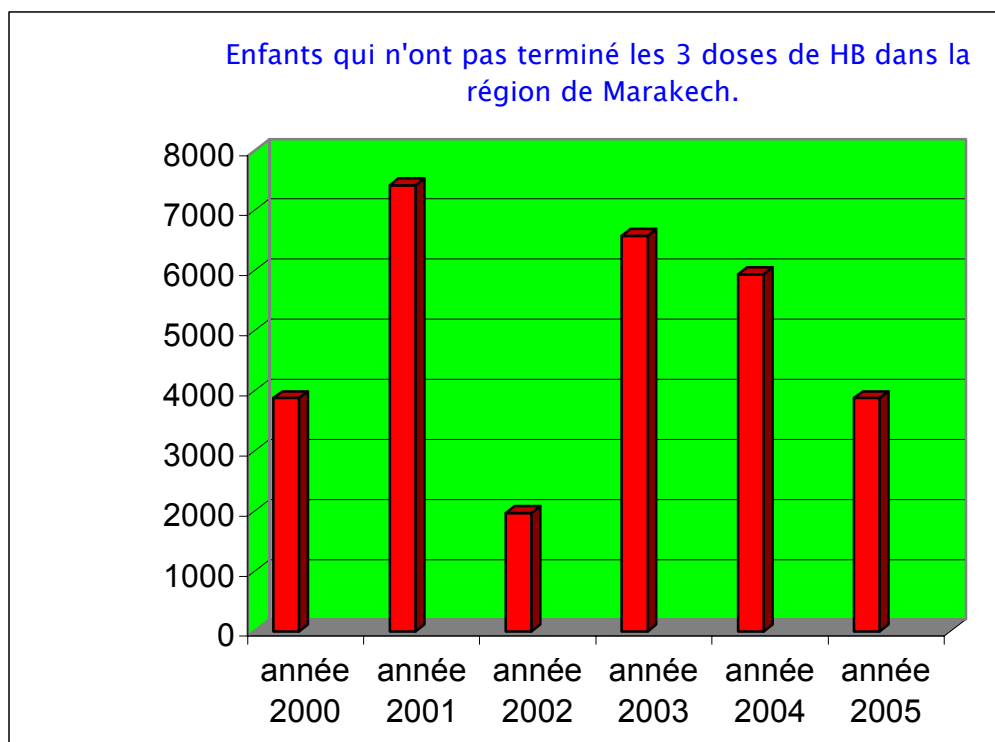
**Figure 4: Enfants moins de 1 an vaccinés par HB1, HB2 et HB3 dans la région de Marrakech.**

### III- POPULATIONS AYANT ECHAPPE A LA TROISIEME DOSE :

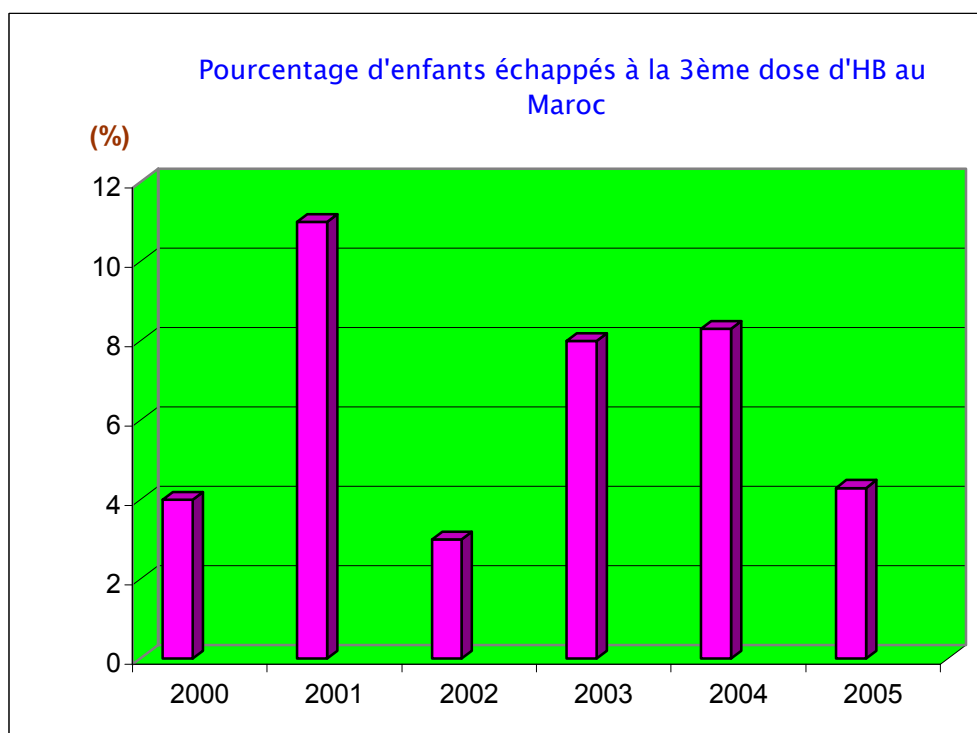
Le nombre de la population qui a échappé à la troisième dose du vaccin anti-HVB varie en fonction des années, il a été compris dans le royaume entre environ 5 000 nourrissons (3%) en 2001 et moins de 50 000 (11%) en 2003 et 2004. Dans la région de Marrakech le nombre varie entre 2 000 enfants (3%) en 2002 et plus de 7 000 (12%) en 2001 (Fig. 5, 6, 7 et 8).



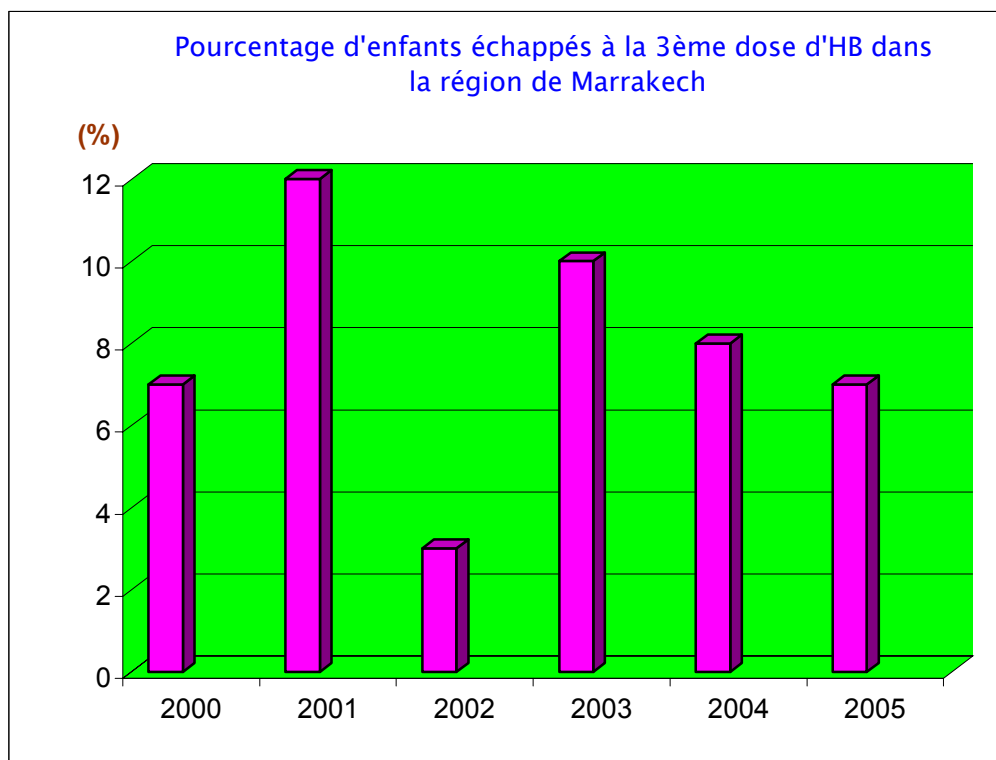
**Figure 5: Enfant ayant pas terminé les 3 doses du vaccin HB au Maroc.**



**Figure 6: Enfants ayant pas terminé les 3 doses du vaccin HB dans la région de Marrakech.**



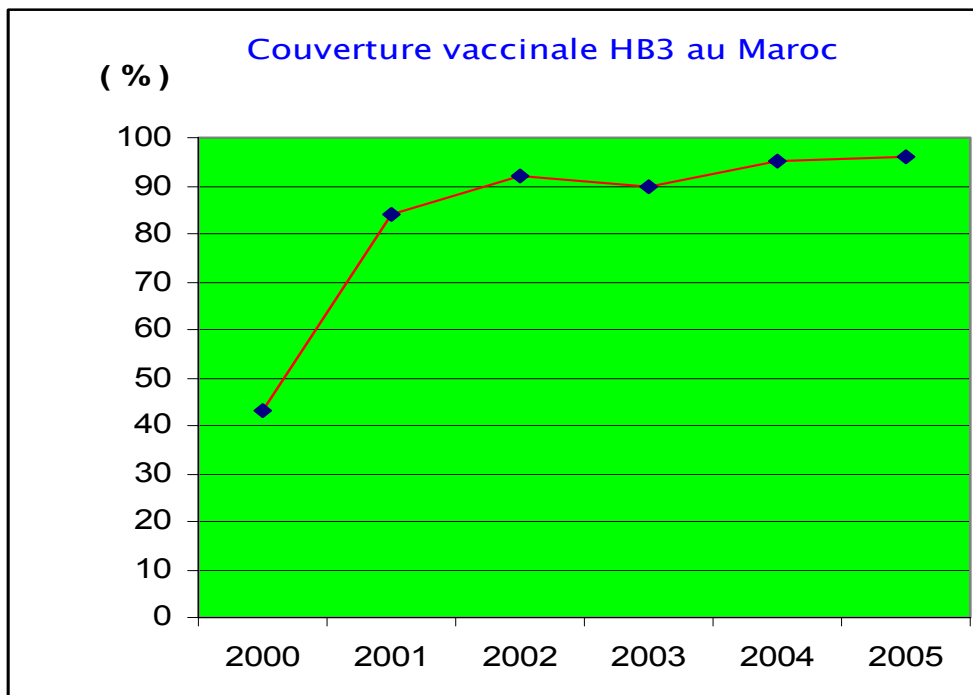
**Figure 7: Proportion d'enfants échappés à la 3ème dose au Maroc.**



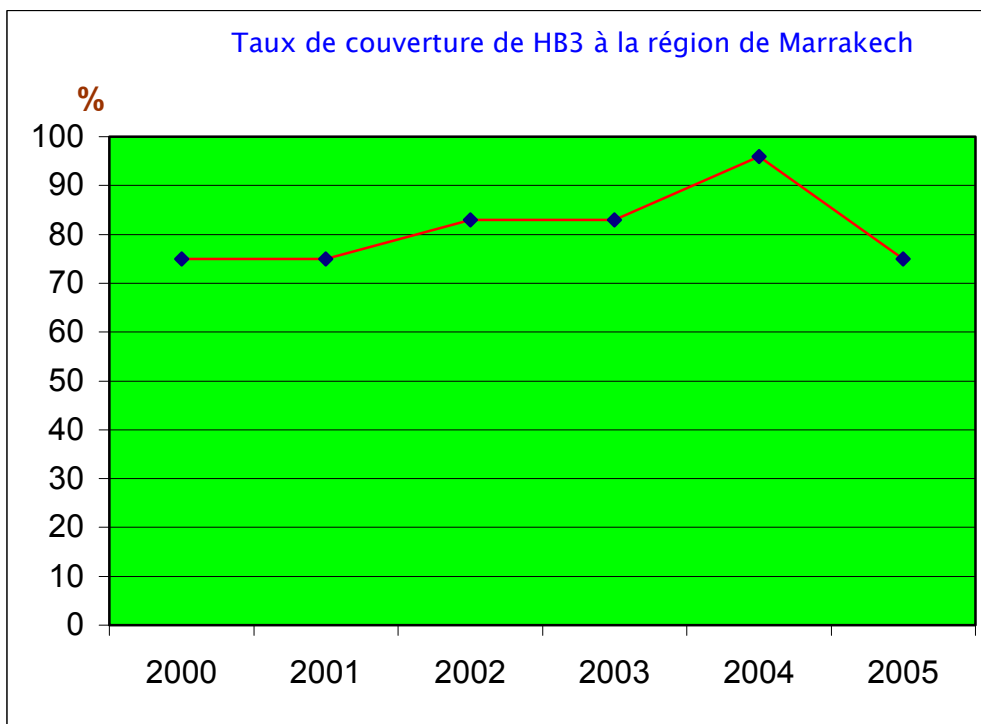
**Figure 8: Proportion d'enfants échappés à la 3<sup>ème</sup> dose dans la région de Marrakech.**

#### **IV – COUVERTURE VACCINALE ANTI-HEPATITE B :**

A partir des données obtenues du ministère de la santé, le taux de couverture de la troisième dose de vaccin contre l'HVB (HB3) varie en fonction des années, il a atteint 43 % en 2000 pour arriver à plus de 96 % en 2005. La même constatation a été observée en analysant les taux de couverture dans la région de Marrakech, celui-ci a passé de 75 % en 2000 à 96 % en 2004 (Figure 9 et10).



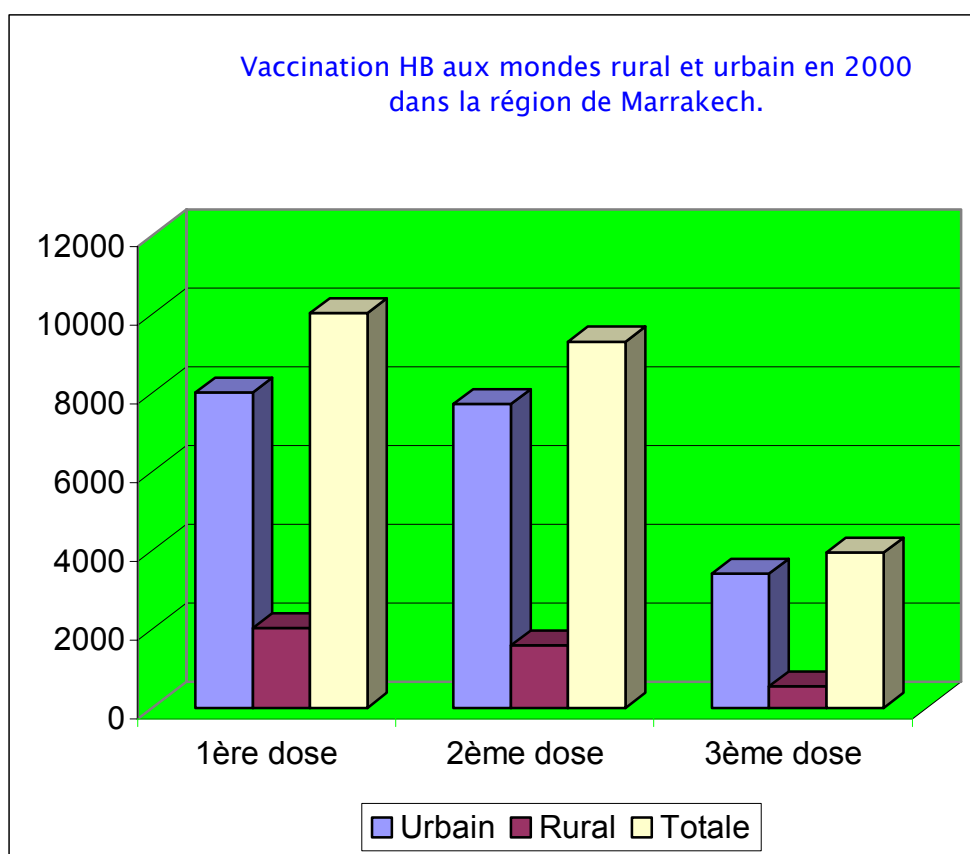
**Figure 9: Evolution de taux de couverture de HB3 au Maroc.**



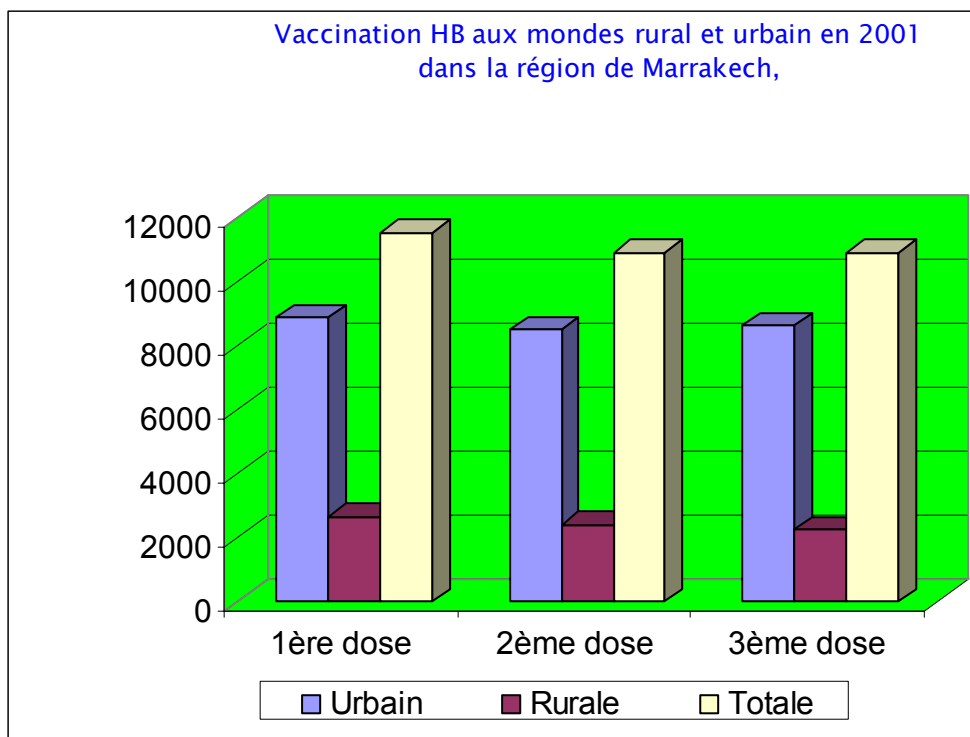
**Figure 10: Taux de couverture de HB3 dans la région de Marrakech.**

**V – DISPARITES ENTRE LE MONDE RURAL ET URBAIN :**

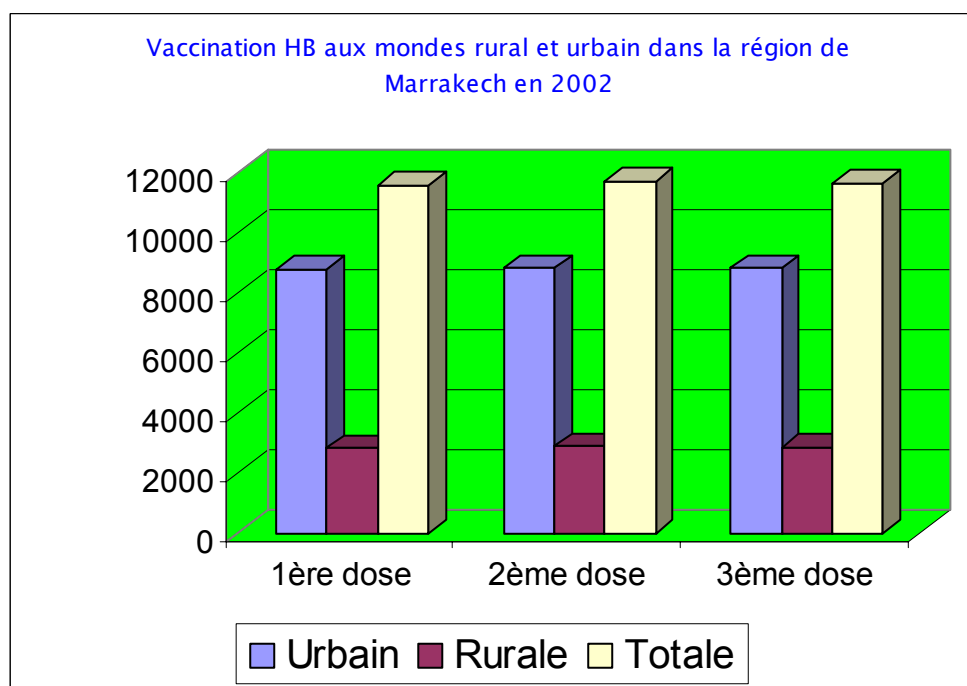
Dans la région de Marrakech, cette disparité est objectivée en chiffre, selon les données fournis par le SIAAP, en 2000 environ 6400 ont été vaccinés en urbain par rapport à environ 1400 en rural. En 2001 et 2002 presque le même scénario qui s'est reproduit (Fig. 11,12, et 13).



**Figure 11: Vaccination contre l'hépatite B aux mondes rural et urbain dans la région de Marrakech en 2000.**



**Figure 12 : Vaccination HB aux mondes rural et urbain en 2001 dans la région de Marrakech.**



**Figure 13 : Vaccination HB aux mondes rural et urbain en 2002 dans la région de Marrakech.**

# DISCUSSION

## **I- RAPPEL THEORIQUE SUR L'HEPATITE VIRALE B :**

Dans le monde, 350 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et 25 % d'entre elles meurent de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. L'hépatite B est due à un virus de type sauvage dans 40 % des cas et à un mutant pré-C dans 60 %. L'histoire naturelle de l'hépatite chronique à VHB présente 3 phases successives : une phase d'immunotolérance, une phase immunoréactive avec une rupture de cette immunotolérance et une phase où la réplication virale s'éteint.

L'état de porteur inactif se caractérise par la présence dans le sérum d'anticorps anti-HBe, de taux sériques d'ADN du VHB indétectables et des transaminases normales. Les traitements actuellement disponibles sont principalement l'interféron alpha, et les analogues nucléotidiques d'efficacité moindre et d'effets indésirables importants.

Les marqueurs utilisés pour apprécier l'efficacité des traitements sont la disparition de l'Ag HBe, la séroconversion avec l'apparition d'anticorps anti-HBe et la diminution de la charge virale. La véritable guérison de l'hépatite chronique B, caractérisée par la négativation de l'AgHBs et la disparition complète de la virémie est rare. Le vaccin contre l'hépatite B est sûr et efficace. Ainsi, la vaccination universelle de tous les nouveau-nés devrait être mise en oeuvre dans tous les pays (48).

## **A- HISTORIQUE DE L'HEPATITE VIRALE B : (26)**

L'hépatite virale est une maladie avec multiples causes, décrite pour la première fois au 5<sup>ème</sup> siècle avant J-C. Quand Hippocrate avait décrit l'ictère épidémique, il avait sans doute référé aux personnes atteintes d'une hépatite virale B aigue comme aux autres agents qui peuvent infecter le foie. Les ictères épidémiques décrits à travers l'Histoire, étaient particulièrement observés après les guerres au 19<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> siècle. La plupart de ces éruptions étaient dues à l'hépatite A. Cependant, la transmission de l'hépatite B était aussi de mise dans les régions qui commencent à utiliser des produits dérivés de sang.

-En 1883 : Connaissance de la forme de l'hépatite transmise par l'inoculation directe du sang ou par des produits dérivés de celui-ci par Lurman en Allemagne.

- Dans la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle : Description des éruptions des hépatites à « long terme d'incubation » dans une variété des groupes à risques comprenant des personnes hospitalisés pour des maladies vénériennes, diabète, et tuberculose ; patients qui avaient été transfusés ; personnes qui avaient été inoculées par le sérum des patients en convalescence de rougeole ou orillons ; et les militaires qui avaient reçus le vaccin de la fièvre jaune durant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale. L'ictère après le vaccin de la fièvre jaune était relaté à un lot spécifique contenant le sérum humain.

- Des études sur des volontaires dans les années 1930 et 1940 ont porté la preuve de la cause virale de ces ictères avec au moins deux agents étiologiques.

- En 1947, Mac Callum et Bauer avaient proposé la courante nomenclature hépatite virale A pour l'hépatite infectieuse et B pour « son homologue dans le sérum ». A cette époque il est connu que ces deux pathologies aient chacune une épidémiologie différente. L'hépatite A transmise par voie oro-fécale, son incubation est de 2 à 6 semaines et touchant les jeunes enfants. En revanche, l'hépatite B transmise par voie transcutanée par exposition aux produits dérivés du sang, son incubation est plus longue de 2 à 6 mois et atteignant le plus souvent les adultes.

-En 1960 et 1970 : Krugman avait décrit deux types de virus de l'hépatite MS-1 et MS-2. MS-1 ressemble à celui déjà classé par Mac Callum comme hépatite A. Des études sur des volontaires avaient confirmés que cet agent est transmis par voie oro-fécale et son incubation est de 30 à 38 jours. MS-2 ressemble à l'hépatite B qui a une longue période d'incubation (41 à 108 jours) et qui est transmis par voie transcutanée. Ces études avaient aussi confirmé l'existence d'une réaction immunitaire après l'hépatite A ou B. En effet, Krugman et al. avait bouilli une préparation de sérum contenant MS-2 pendant 1 minute pour déterminer l'effet de la chaleur sur l'infectivité de virus ; la préparation a perdu son infectivité et la chaleur a détruit le matériel susceptible d'être antigénique. Par la suite, cette préparation a été montrée immunogénique mais partiellement protectrice. La description de ce vaccin inactif a rapidement amené au développement de vaccins purifiés de plasma des porteurs de AgHBs.

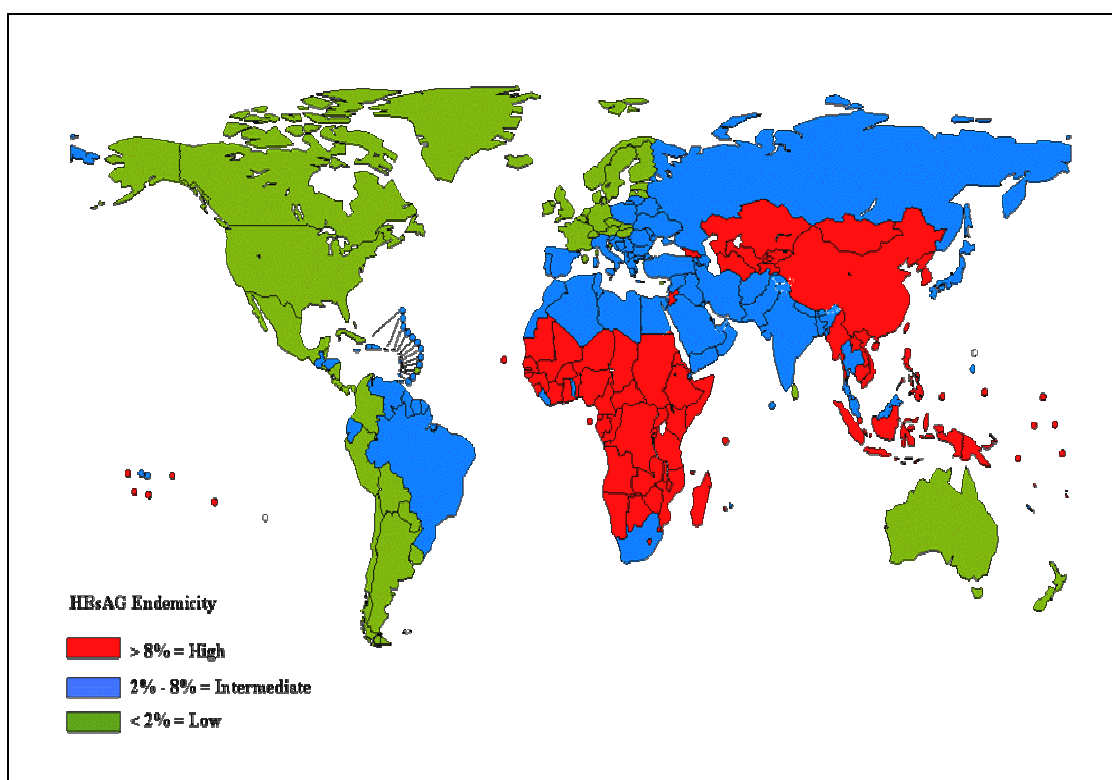
-L'étiologie virale de l'HVB était fermement bien établie par le microscope électronique avec la détection de plusieurs particules virales (dites particules de Dane). Il a été démontré par

la suite que la particule de Dane était le virus de l'hépatite B, et sa composante de surface a été désigné antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), la composante du noyau contient ADN viral et l'antigène du « core » (AgHBc). Un troisième antigène relié à l'infectivité, l'antigène « e » (AgHBe) décrit pour la première fois en 1972 par Magnus et Espmark.

– En 1977, Rizzetto et al. avait détecté un nouvel antigène dans le sérum des patients atteints de maladies chroniques de foie ; l'antigène delta a été par la suite montré qu'il a une capsid d'un virus défectueux, classé virus de l'hépatite D (HVD). Ce virus est considéré défectueux dans la mesure où il utilise le virus de l'hépatite B pour sa réplication. D'ici, la prévention de l'HVB englobe aussi celle de l'HVD.

–En 1981, les travaux de Maupas et al ont conduit à la découverte du premier vaccin de l'hépatite B dérivé du plasma de porteurs sains.

## **B- EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE B :**



**Figure 14 : Prévalence de l'hépatite B dans le monde. (63)**

### - Dans le Monde :

Le monde est réparti en 3 zones d'endémicité, la première de haute endémicité dont la prévalence est supérieure à 8%, la deuxième d'endémicité intermédiaire où la prévalence de l'HVB est entre 2 et 8%, et la 3<sup>ème</sup> zone d'endémicité faible inférieure à 2% (6) (Figure 14).

L'hépatite B est transmise de la mère à l'enfant, par les fluides corporels d'un sujet infecté, par voie sexuelle, et en transcutané surtout chez les toxicomanes utilisant les drogues dans des seringues. La fréquence de l'HVB et les modèles de transmission varient de façon remarquable à travers les différentes régions du monde. A peu près de 45% de la population mondiale vive dans des régions où la prévalence de l'HVB chronique est élevée (plus de 8% de la population est AgHBs positive), 43% vive dans celles où la prévalence est modérée (2 à 8% de la population est AgHBs positive), et 12% vive dans celles où l'endémicité est faible (moins de 2% de la population est AgHBs positive.) (Fig.14) (67).

Dans les régions de haute endémicité, le risque d'infection par HVB dépasse 60% et la plus part des infections se produisent à la naissance ou au jeune âge où le risque de développer l'HVB chronique est très important. Vu que, la plus part des HVB dans le jeune âge sont asymptomatiques, la phase aigue de la maladie passe inaperçue, mais les taux de maladies hépatiques chroniques et le cancer du foie sont élevés. Les régions avec une endémicité élevée incluent la majorité de l'Asie (sauf le Japon et l'Inde), la plupart de moyen orient , le bassin d'Amazone de l'Amérique de sud, la majorité des groupes des îles pacifiques, l'Afrique et autres populations spécifiques comme les originaires d'Alaska , les originaires d'Australie (67).

Les mécanismes de transmission dans le jeune âge dans les régions de haute prévalence sont variables. Généralement les infections se regroupent dans les ménages de personnes avec une infection chronique. Le déterminant majeur de l'infection comprend la contamination par des mères, frères et sœurs AgHBs positifs. La contribution de la transmission périnatale dans le fardeau global de la maladie est relatée à la prévalence de AgHBe chez les femmes enceintes. Si une mère est AgHBs et AgHBe positive, 70 à 90% de leurs enfants seraient infectés s'ils n'ont pas reçu une immunoprophylaxie. Parmi les nouveau-nés issus de mères AgHBs positives et qui sont AgHBe négatives, approximativement 5 à 20% sont infectés à la naissance. Les enfants de femmes AgHBs positives, qui n'ont pas été infecté à la naissance courent un grand risque

d'attraper la maladie durant leur enfance à cause de contact intrafamilial avec les personnes infectées (67).

Dans les pays d'Asie d'Est et de Sud, comme dans le Pacifique 35 à 50% des femmes AgHBs positive sont AgHBe positive. Il est estimé que 3 à 5% de tous les enfants dans ces pays peuvent développer HVB chronique à la naissance et cela tend à 30 à 50% de toutes les infections chroniques chez ces enfants qui peuvent résulter de la transmission périnatale. Dans les régions de haute endémicité où la prévalence de AgHBe chez les femmes enceintes est diminuée (Afrique, Amérique de Sud, et Moyen Orient), la transmission périnatale contribue peu dans le groupe des enfants souffrants d'HVB chronique que la transmission dans le jeune âge. Généralement dans ces régions, 1 à 2% des enfants développent l'infection chronique et 10 à 20% de toutes les infections chroniques chez les enfants résultent de l'exposition périnatale.

Dans les régions d'endémicité modérée, le risque de contracter l'HVB durant la vie est de 20 à 60% et les infections touchent tous les âges. L'hépatite aigue est de plus en plus diagnostiquée car l'infection atteint les adolescents et les jeunes adultes. En plus, le taux élevé des maladies chroniques du foie relatives à l'HVB est dû à la prévalence élevée de l'HVB chronique. Généralement, dans les zones d'endémicité modérée 2 à 7% des femmes enceintes sont AgHBs positive et moins de 20% des femmes AgHBs positive sont AgHBe positive ; d'où la transmission périnatale explique une petite proportion (10 à 20%) de personnes atteintes d'infection chronique. Dans ces régions, la transmission de HVB dans la jeune enfance peut être tout à fait variable dans les différentes régions ou parmi les groupes ethniques dans un même pays. L'hépatite aigue parmi les adultes tend à se produire dans les mêmes groupes à risques comme dans les pays développés.

Dans les régions à faible endémicité, le risque de contracter l'infection est moins de 20% et la plus part des infections se produisent parmi les adultes des groupes à risque bien définis. Les groupes à haut risque d'infection incluent les toxicomanes utilisant les injections intraveineuses, les homosexuels, les hétérosexuels à partenaires multiples, contacts intrafamiliaux avec les personnes porteurs d'une HVB chronique, les patients hémodialysés et le personnel qui travaille dans les unités de dialyse, détenus, personnel de santé exposé au sang et aux autres fluides corporels infectieux, et les handicapés mentaux.

Dans les pays en voie de développement, 5 à 15 % des patients sont porteurs chroniques de l'AgHBs, soit 350 millions d'individus. Environ 25 % d'entre eux mourront des complications hépatiques de la maladie.

**-Au MAROC :**

La prévalence de l'HVB au Maroc est de 2.40 % en 2002 (7). Dans le même sens, une étude de prévalence de l'HVB faite sur les enfants marocains (13) a trouvé que 7.71% de ces enfants possédaient au moins un marqueur sérologique. L'AgHBs était positif chez 1.53% des cas, l'anti-HBs était positif chez 4.97 % des cas et l'anti-HBc était positif chez 5.86 % des cas. La répartition des marqueurs sériques selon le sexe montre une prédominance masculine. Le taux de positivité pour au moins un marqueur était de 8.81 % chez les garçons contre 6.62 % chez les filles. L'étude des marqueurs en fonction de l'âge montre que la prévalence de l'AgHBs était faible dans la tranche d'âge 0-5 ans (0.77 %). Le taux double dans la tranche d'âge 6-10 ans et triple dans la tranche d'âge 11-15 ans, ensuite il décroît pour arriver à 1.70 % dans la tranche 16-20 ans (Voir Tableau I). Le taux de prévalence de l'ensemble des marqueurs de l'HVB est le meilleur indice de l'infection globale par ce virus, dans cette étude il est de 7.71 %, moins important que celui trouvé chez les enfants tunisiens (18 %) (16), et encore moins important que le Sénégal, et Taiwan où le taux globale d'infection à l'âge de dix ans est de 70 % (13).

**Tableau I : Prévalence des marqueurs sérologiques en fonction de l'âge.**

<b><u>Age (ans)</u></b>	<b><u>Au moins un marqueur (%)</u></b>	<b><u>AgHBs (%)</u></b>	<b><u>Ac anti-HBs (%)</u></b>	<b><u>Ac anti-HBc (%)</u></b>
<b>0-5 (n= 517)</b>	3.48	0.77	2.32	1.74
<b>6-10 (n=413)</b>	6.53	1.45	3.63	4.60
<b>11-15 (n=403)</b>	10.42	2.48	6.20	7.94
<b>16-20 (n=235)</b>	14.46	1.70	11.06	13.61
<b>Prévalence globale</b>	<b>7.71</b>	<b>1.53</b>	<b>4.97</b>	<b>5.86</b>

Dans une enquête, menée en 2002 au centre de transfusion de Casablanca (43) pour évaluer la prévalence de l'HVB chez les donneurs de sang marocains, 242 /10 000 (2.42 %)

avaient au moins un marqueur viral de l'HVB. Alors qu'un taux beaucoup plus faible a été signalé en France (12/10 000), et aux états unis d'Amérique (7.6/10 000) (Tableau II et III). Ainsi, ces résultats confirment que le Maroc reste un pays de moyenne endémicité de l'HVB.

**Tableau II : Prévalence du l'HVB chez les donneurs de sang marocain en 2002. (43)**

	Nombre	Taux pour 10 000
AgHBs	1146	242

**Tableau III : Prévalence du l'HVB chez les donneurs de sang marocain, français et américains en 2002 (43).**

	DDS* Maroc (n=47272) Taux pour 10 000	DDS France (n=352 000) Taux pour 10 000	DDS USA Taux pour 10 000
AgHBs	242	12.0	7.6

\* donneurs de sang.

Une étude rétrospective, menée auprès des patients hémodialysés chroniques de CHU Ibn-Rochd, a montré que la prévalence de l'HVB chez ces patients était de 2 % (9). Ce taux est beaucoup moins élevé que celui trouvé chez les hémodialysés tunisiens (19.5 %) (25).

**-En TUNISIE :**

Le VHB est responsable de 36 % des hépatites aiguës chez l'adulte dans une étude comportant 72 patients sénégalais et tunisiens (15). Dans le travail de Coursaget (16), le VHB était responsable de 60 % des hépatites aiguës chez l'adulte.

Chez les donneurs de sang, la prévalence de l'AgHBs varie de 5 à 10 % (33, 59). Cette prévalence atteint 13 % dans certaines régions du sud et du centre-ouest (30). Le taux de prévalence de l'ensemble des marqueurs du VHB constitue le meilleur indice du taux d'infection global (anticorps HBc, anticorps HBs). Les chiffres trouvés (48,6 et 60 % des donneurs de sang) montrent qu'environ la moitié de la population générale tunisienne a été infectée par le virus à

un moment ou à un autre de la vie (59, 25). L'anti-HBc est associé à l'anti-HBs chez 35,7 % des donneurs de sang (59).

D'autre part, Triki (59) a démontré que la courbe d'antigénémie HBs décrit un pic à l'âge de 15-25 ans et que ce pic est net pour le sexe masculin, et plus aplati et plus tardif chez la femme. Ainsi, à la lumière de ces travaux, il ressort que l'infection par le VHB est acquise en Tunisie à un âge jeune. Les modes de transmission seraient : verticale de la mère à l'enfant, transversale dans la vie familiale et scolaire, sexuelle (ce qui explique le pic d'antigénémie entre 15 et 25 ans), ou percutanée (scarification, tatouage, circoncision traditionnelle, ...).

Dans les hépatopathies chroniques, le virus B serait responsable de 23 % des cirrhoses de l'enfant (2), et l'AgHBs est positif dans 70 à 74 % des cas de carcinome hépatocellulaire (59).

Dans les populations à haut risque, d'après El Goulli et al. (25), 19,5 % des hémodialysés et 9,1 % du personnel de santé exerçant en dialyse serait Ag HBs (+). D'après Houissa et al. (33) et Coursaget et al. (15), 19,8 % des membres de l'entourage familial des mères AgHBs (+) seraient contaminés (21 % des enfants, 18 % des époux).

#### **-Au MALI :**

La prévalence du portage de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) varie chez l'adulte jeune au Mali entre 8 et 12 % (38, 39). Si, dans les pays industrialisés, l'hépatite virale B est une infection surtout liée au sexe ou au sang, en Afrique, la contamination mère-enfant en période péri- et néo-natale du virus est un mode majeur de transmission, associée à une transmission horizontale par contact très élevée dès l'enfance (5).

En effet, un enfant sur 4, né de mère AgHBs positive, risque d'être infecté par le virus de l'hépatite B (VHB) pendant les 12 premiers mois de la vie, alors que ce risque serait 5 fois moindre chez les enfants nés de mère AgHBs négatives (39, 5, 8, 23, 58) ; dans le district de Bamako, des études ont montré qu'un bébé né de mère porteuse de l'AgHBs court près de 20 fois plus de risque d'être contaminé par le VHB que celui dont la mère est AgHBs négatif (56). Il est maintenant clairement établi qu'une contamination au moment de la naissance entraîne pour l'enfant un taux de portage chronique de 90% et que ce taux reste élevé si l'infection survient dans la petite enfance jusqu'à l'âge de 4 ans (> 30 %) (5, 23, 58). Ce portage chronique avec répllication virale prolongée est un facteur déterminant dans l'oncogenèse du VHB (39, 58). Une

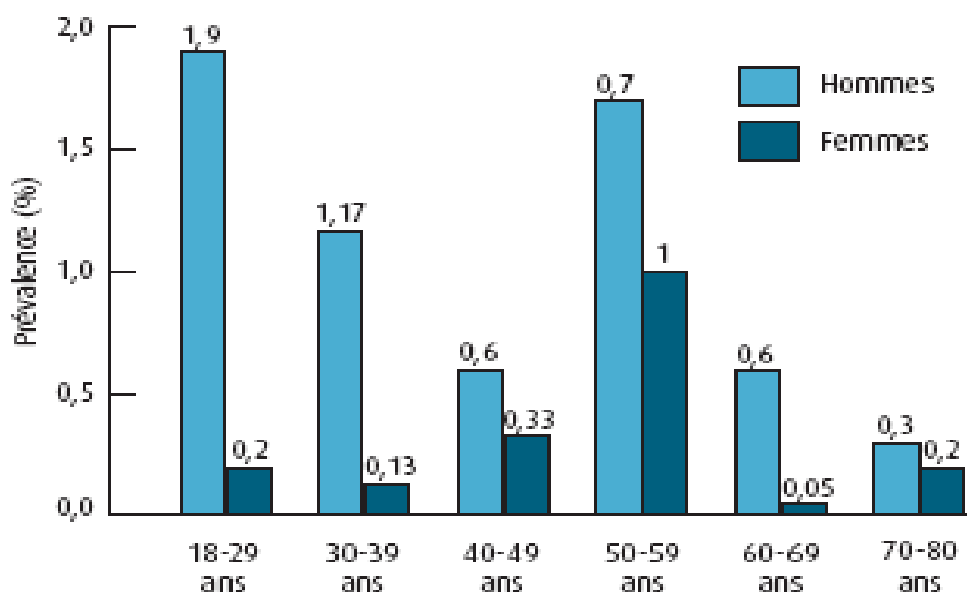
étude de prévalence a été entreprise afin de préciser l'importance du réservoir humain du VHB que constituent les femmes enceintes dans le district de Bamako. Ce travail révèle la fréquence très élevée du portage de l'AgHBs chez ces femmes enceintes et attire l'attention sur le rôle possible de la scarification et du tatouage dans ce portage. Cette prévalence considérable (15,5 %) fait classer cette zone parmi les régions de la planète à très fort taux de portage. Ces faits rendent indispensables la mise en place urgente d'une politique vaccinale contre l'hépatite B des nouveau-nés et/ou des nourrissons pour réduire significativement et rapidement le portage chronique et à plus long terme, les cirrhoses et les cancers primitifs du foie (50).

**-En FRANCE :** (12)

La prévalence du portage de l'antigène HBs était estimée entre 0,2 et 0,5 % au début des années 1990 avec au moins 100 000 personnes considérées comme porteuses chroniques du VHB et environ 1000 décès/an liés à une infection chronique. Une nouvelle enquête de prévalence a été réalisée de 2003 à 2004 à partir d'un échantillon national d'assurés sociaux du régime général de l'assurance maladie. Un ensemble de 29 caisses primaires d'assurance maladie a été sélectionné, ce qui a permis d'inclure 14416 personnes âgées de 18 à 80 ans. L'estimation de la prévalence du portage de l'antigène HBs était, dans cette enquête, de 0,68 %. Par ailleurs, la prévalence des anticorps anti-HBc était estimée à 8,18 %.

Chez les hommes, la prévalence du portage de l'antigène HBs était estimée à 1,19 % et chez les femmes, à 0,16 % (Figure 15). L'estimation de la prévalence avec l'intervalle de confiance à 95 % selon l'âge et le sexe est indiquée sur la figure 2. Le tableau IV montre l'estimation de la prévalence du portage de l'antigène HBs selon le continent de naissance. La prévalence est donc estimée plus élevée que celle qui avait été proposée jusqu'à maintenant, soit 0,2 à 0,4 %. Elle est compatible avec un nombre de porteurs chroniques de l'antigène HBs de l'ordre de 300 000 chez les sujets de France métropolitaine âgés de 20 à 80 ans et apparaît plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Chez l'homme, le taux le plus élevé est retrouvé dans les classes d'âge 18-29 ans, et 50-59 ans, alors que chez la femme le taux est maximum pour la classe d'âge 50-59 ans. On observe de plus une influence importante de la précarité sociale sur la prévalence de l'infection chronique par le VHB car ce taux est 3 fois supérieur chez les bénéficiaires de la couverture maladie universelle (CMU) que chez les non bénéficiaires. De

même, la prévalence est plus élevée chez les personnes nées dans des zones géographiques connues pour leur forte prévalence comme l’Afrique sub-saharienne ou l’Asie.



**Figure 15 : Estimation de la prévalence du portage de l’antigène Hbs selon l’âge et le sexe.**

**Tableau IV : Prévalence de l’AgHBs selon le continent de naissance des assurés sociaux :**

Continent d’origine	Prévalence de l’HVB
Europe	0.58 %
Afrique de Nord	0.36 %
Moyen Orient	1.61 %
Afrique sub-saharienne	3.75 %
Asie-Pacifique	1.36 %
Amérique (Nord et Sud)	0.22 %

### **C- VIROLOGIE :**

Le VHB est un virus à ADN, sphérique, enveloppé, contenant l’AgHBs et une nucléocapside contenant le « core » du virus (AgHBc) (figure 16). Après contamination, le virus se lie à des récepteurs situés à la surface de l’hépatocyte, permettant son entrée dans la cellule (7), le schéma de réplication du VHB est illustré sur la figure 17.

Le génome viral est transporté au niveau du noyau où il est transformé en ADN superenroulé (cccDNA c'est-à-dire covalently closed circular DNA). Il y a 2 sources pour cet ADN superenroulé : l'entrée de nouvelles particules virales dans l'hépatocyte et l'ADN du VHB nouvellement synthétisé venant du cytoplasme des hépatocytes. Le but du traitement est d'annuler la réplication virale au niveau sérique mais aussi de détruire les hépatocytes infectés. Or la plupart des agents antiviraux sont peu ou pas efficaces vis-à-vis de cet ADN superenroulé. Ceci explique que, lorsqu'on arrête le traitement antiviral, souvent la réplication virale réapparaît (21).

Le bilan virologique comprend également la recherche de l'AgHBe et de l'anticorps anti-HBe permettant de déterminer s'il s'agit d'un virus sauvage ou d'un virus mutant pré-C. Dans le cas du virus sauvage, l'AgHBe est présent (et l'anticorps anti-HBe absent). Les mutants pré-C correspondent à un signal d'arrêt (codon stop) de lecture sur le gène pré-C, conduisant à l'arrêt de la production de l'AgHBe sans gêner la production du virus. Ces mutants pré-C sont donc ADN du VHB-positifs, AgHBe-négatifs et anticorps anti-HBe positifs. La plupart des malades porteurs d'un virus sauvage ont souvent une plus forte réplication virale que ceux ayant un mutant pré-C.

Depuis 10 ans, la part respective des virus sauvages et mutants pré-C observée en France par exemple, s'est modifiée. Actuellement, l'hépatite chronique B à virus mutant pré-C est prédominante (environ 60 % des cas). Cette constatation a des conséquences pronostiques et thérapeutiques (57).

Sept génotypes (de A à G) ont été identifiés. Ils ont une distribution géographique : les génotypes A et D sont majoritaires en Europe et aux Etats Unis d'Amérique, les génotypes B et C sont plus fréquents en Chine et en Asie du Sud-Est. La détermination du génotype du VHB est encore actuellement du domaine de la recherche (32).

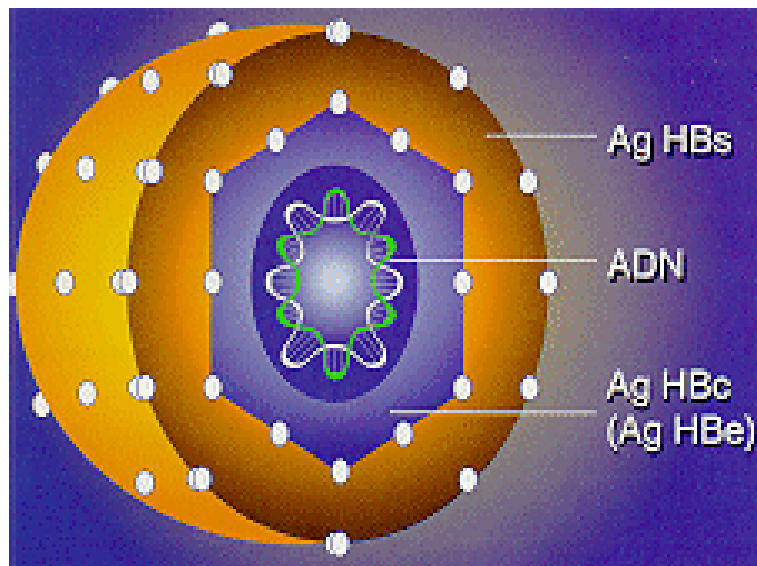


Figure 16 : virus de l'hépatite virale B (4)

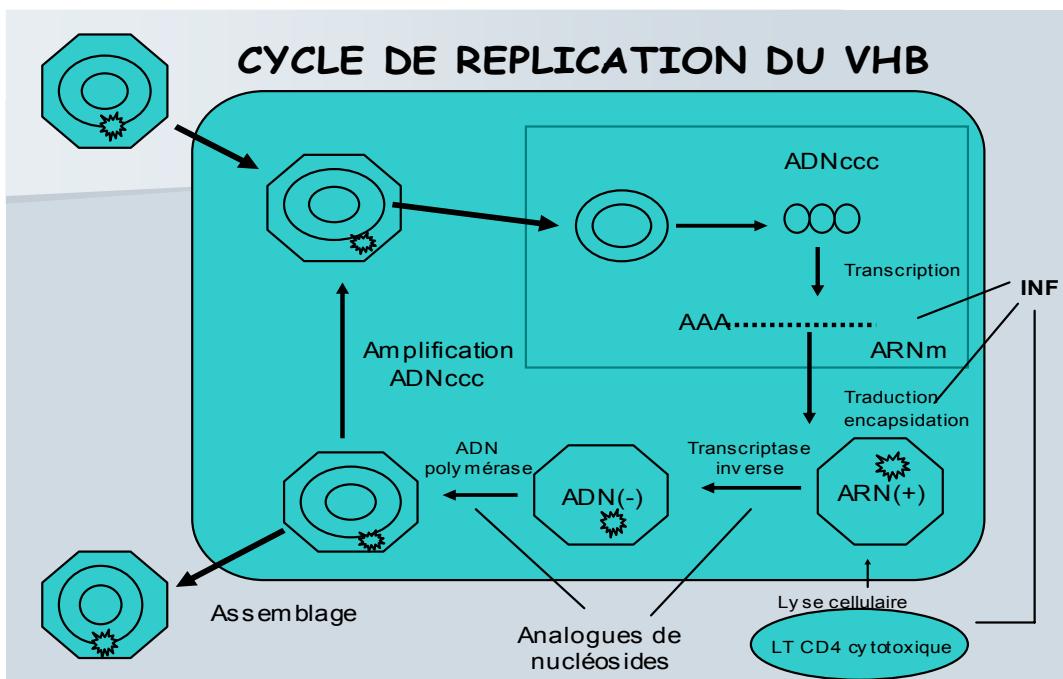


Figure 17 : schéma de répliation du virus de l'hépatite B dans l'hépatocyte (4).

#### D- HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE VIRALE B :

Après contact avec le virus B, les facteurs de la guérison ou de l'évolution vers la chronicité sont schématiquement liés à l'âge, ainsi que le caractère symptomatique ou non de l'affection (28). Lorsque la contamination a lieu chez le nouveau-né, l'évolution vers la chronicité

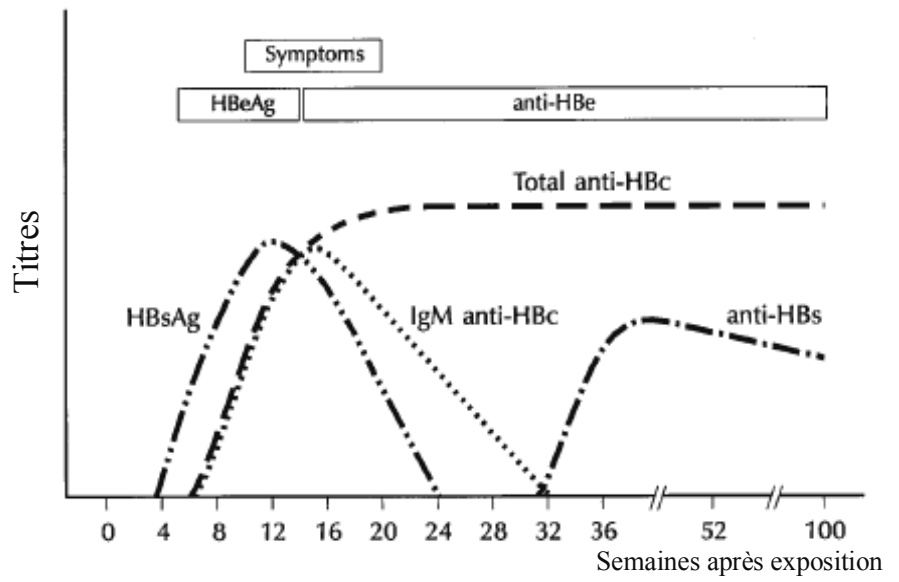
est constatée dans 90 % des cas ; lorsque la contamination a lieu à l'âge adulte, l'évolution vers la chronicité est constatée dans 10 % des cas, les autres pourcentages sont figurés sur le tableau V. Lorsqu'il y a eu une hépatite aiguë ictérique, l'évolution vers la chronicité est rarissime et, inversement, la majorité des cas d'hépatite chronique n'a pas été précédée par un ictère.

L'évolution de l'hépatite chronique B est longue. La cirrhose survient 5 à 20 ans après la contamination. Le risque d'évoluer vers la cirrhose augmente avec l'âge, le sexe masculin, la consommation d'alcool, l'activité histologique, un état de déficit immunitaire, et une co-infection C ou delta (26).

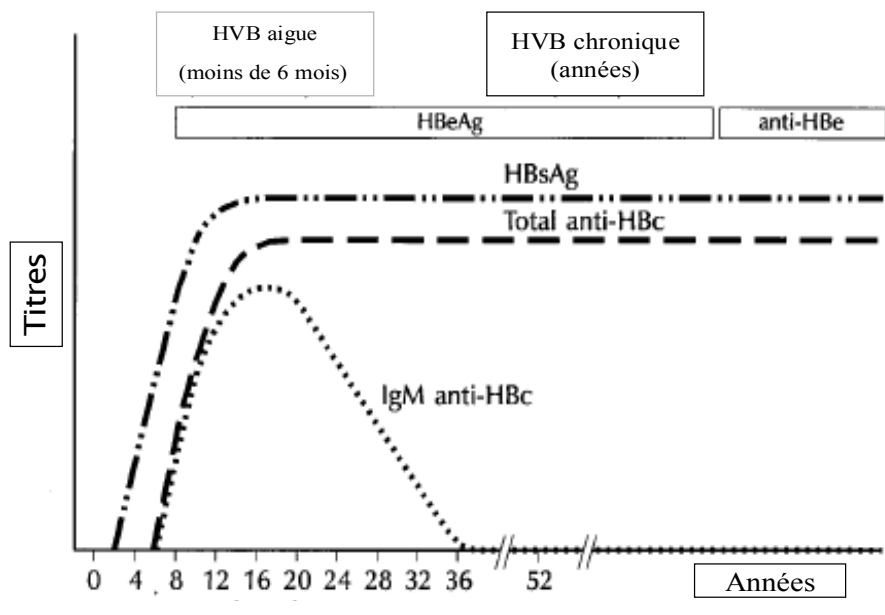
**Tableau V : le risque de passage à la chronicité en fonction de l'âge (45).**

<b>Age de l'infection</b>	<b>Passage à la chronicité</b>
<b>Naissance</b>	<b>90 %</b>
<b>1-6 mois</b>	<b>80 %</b>
<b>7-12 mois</b>	<b>60 %</b>
<b>1-4 ans</b>	<b>35 %</b>
<b>Adultes</b>	<b>10 %</b>

L'évolution des différents marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aiguë et chroniques (HCB) est illustrée dans les figures 18 et 19.

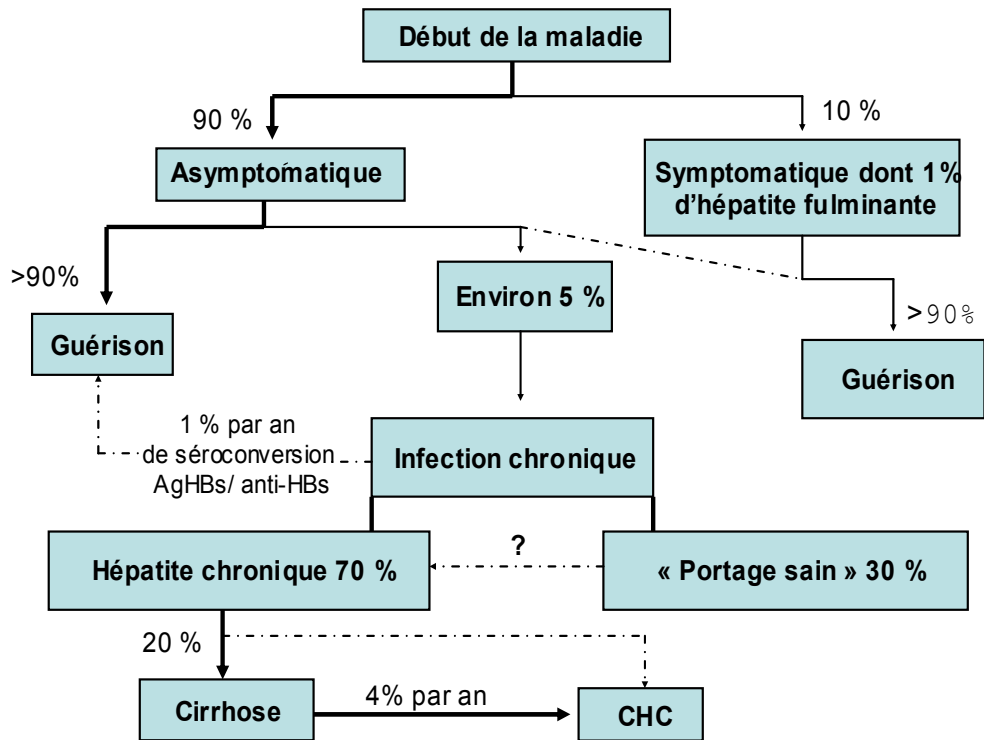


**Figure 18 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'HVB aiguë avec rétablissement. (26)**



**Figure 19 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'HVB chronique (26)**

L'histoire naturelle de l'HVB est schématisée sur la figure 20.



**Figure 20 : Histoire naturelle de l'hépatite B chez le grand enfant et l'adulte (7).**

### **C- PRINCIPES THERAPEUTIQUES :**

Le but du traitement est d'empêcher la constitution d'une cirrhose puis sa décompensation, et d'éviter la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Le but virologique est d'arrêter la réplication virale et de détruire les hépatocytes infectés (3).

Trois médicaments ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'HCB (24) : l'interféron gamma classique, induit une réponse prolongée chez 30 % avec de nombreux effets secondaires, la lamivudine est un analogue nucléosidique, qui inhibe la transcriptase reverse virale. Ce médicament est dépourvu d'effets secondaires. Au début du traitement, la réponse virologique est souvent remarquable, avec une diminution du taux d'ADN viral et une normalisation des transaminases. L'adéfovir est le troisième médicament ayant l'AMM. Le recul est moins important qu'avec la lamivudine. C'est un analogue nucléotidique à très peu d'effets secondaires. Cette molécule est efficace chez les malades répliquant en attente de transplantation hépatique.

De nouvelles molécules prometteuses sont à l'étude : Entécavir, Emtricitabine, Clevudine, tenofovir, telbivudine (4).

## **D- PREVENTION DE L'HEPATITE VIRALE B :**

La prévention de l'hépatite virale B repose essentiellement sur la vaccination (voir chapitre suivant), toutefois des mesures générales ne doivent pas être négligées ou sous estimées.

### **1- MESURES GENERALES : (47)**

Le dépistage des donneurs de sang contaminés par la recherche de l'AgHBs, de l'anticorps anti-HBc et le dosage des transaminases (1988) ont constitué des verrous de sécurité successifs pour la prévention de l'hépatite post-transfusionnelle B. La prévention a également beaucoup bénéficié des efforts réalisés pour la prévention du SIDA. La transmission par le sang et ses dérivés a été diminué par l'utilisation raisonnée de la transfusion, par les techniques de chauffage pour les dérivés du sang et par l'utilisation du matériel à usage unique.

La crainte du SIDA a entraîné de profonds bouleversements dans les habitudes des usagers de drogue. La mise à disposition de seringues jetables et l'avènement des programmes de substitution de drogues devrait permettre de réduire le risque d'hépatite B dans cette population.

La transmission sexuelle a, de la même façon, été réduite par la modification des comportements des sujets homo et hétérosexuels et notamment par les campagnes anti-SIDA sur l'utilisation du préservatif.

Au milieu hospitalier, la promotion de l'usage de matériels jetables, ainsi que la stérilisation du matériel tranchant, en plus de la vaccination du personnel de santé y compris les étudiants en médecine et les élèves infirmiers, aurait sans doute un effet bénéfique sur la diminution de la transmission du VHB. Les autres précautions d'hygiène hospitalière sont détaillées sur le tableau VI.

**Tableau VI : Les précautions générales d'hygiène ou Précautions standard à respecter lors de soins à tout patient. (48)**

<b>Si contact avec du sang ou liquide biologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-après piqûre, blessure : lavage et antiseptique au niveau de la plaie.</li> <li>-après projection sur la conjonctive : rinçage abondant</li> </ul>
<b>Lavage et/ou désinfection des mains</b>	Après le retrait des gants, entre deux patients, deux activités.
<b>Port de gants</b> Les gants doivent être changés entre deux malades, ou deux activités.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémoculture, pose et dépose de voie veineuse, chambre implantable, prélèvement sanguins...) et de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés..</li> <li>Ou</li> <li>-lors des soins, lorsque les mains du soignant portent des lésions.</li> </ul>
<b>Matériel souillé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-matériel piquant ou tranchant à usage unique : ne pas de recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté situé au plus près du soignant et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié.</li> <li>-matériel réutilisable : manipuler avec précaution ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine.</li> <li>-vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien (stérilisation, désinfection) approprié avant d'être réutilisé.</li> </ul>
<b>Surfaces souillées</b>	-Nettoyer et désinfecter avec de l'eau de Javel à 12° chl fraîchement diluée au 1/10 (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou aérosolisations de sang, ou tout autre produit d'origine humaine.
<b>Transport de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés.</b>	Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanchement fermé.

De même, en milieu familial, l'utilisation de matériels tranchants doit être a titre individuel.

Le dépistage systématique de l'antigène HBs (AgHBs) chez les femmes enceintes n'est pas encore obligatoire au Maroc. La sérovaccination des nouveau-nés, par l'association de l'immunisation active (vaccination) et passive (immunoglobulines anti-hépatite B : IGHB), offre une protection supérieure à l'administration isolée du vaccin ou d'immunoglobulines et permet

de prévenir une infection chronique dans plus de 90% des cas (26). Le contrôle sérologique du nourrisson (AgHBs et anti-HBs) doit être fait après 9 à 15 mois pour vérifier l'immunité et l'absence d'infection chronique (31).

## **2- PROPHYLAXIE POST-EXPOSITIONNELLE : (31)**

### **Prophylaxie après exposition professionnelle au VHB :**

Une transmission du VHB en milieu professionnel peut survenir 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 que le personnel de santé puisse s'adresser dans les plus brefs délais à un médecin connaissant cette problématique afin de prendre les mesures nécessaires.

L'indication à un traitement prophylactique dépend essentiellement de 3 facteurs : le status sérologique du patient source, le status vaccinal et la réponse immunologique de la personne exposée. La détermination du status sérologique du patient source devrait si possible être pratiquée dans tous les cas d'accident percutané ou cutanéomuqueux (avec l'accord du patient).

Dans tous les cas où le patient source est négatif, il est recommandé de vérifier à cette occasion le status vaccinal du personnel et d'entreprendre ou de compléter immédiatement une vaccination si nécessaire.

### **Prophylaxie après les expositions non professionnelles : (31)**

Une prophylaxie post-expositionnelle est également indiquée lors de contacts sexuels avec un/une partenaire présentant une hépatite B ou après blessure avec une aiguille potentiellement contaminée. L'administration des IGHB est efficace si elle est effectuée rapidement. Au-delà de 1 à 2 semaines après l'exposition, cette mesure est probablement inutile. L'association avec une vaccination active pourrait améliorer l'efficacité du traitement. Une sérologie de la personne exposée (anti-HBc) est recommandée si elle peut être obtenue rapidement.

Les personnes vivant en ménage commun avec un sujet présentant une hépatite B devraient également être vaccinées. L'administration complémentaire de IGHB (demi dose standard) n'est indiquée que pour les enfants âgés de moins de 12 mois dont la mère (ou la

personne qui en prend soin le plus étroitement) a une infection, car dans cette situation, le risque de transmission est particulièrement élevé et le passage à une infection chronique de l'enfant est fréquent.

## **II- VACCINATION CONTRE L'HEPATITE VIRALE B :**

### **A- INTRODUCTION :**

Depuis plus de 25 ans, il existe un vaccin contre l'hépatite B dont l'efficacité et l'innocuité sont reconnues. Le vaccin anti-Hépatite B assure une protection efficace contre les infections à HVB quand il est administré avant l'exposition au virus ou peu de temps après l'exposition. La prévention vaccinale permettrait d'éviter au moins 85 % à 90 % des décès liés à l'infection à HVB (45).

Les traitements actuels sont encore insuffisants en termes d'efficacité, ont pour certains (l'interféron) de nombreux effets secondaires et induisent fréquemment une résistance (lamivudine). Seule la vaccination permet une protection efficace. En 2003, l'équipe de Chang à Taiwan a remarqué une diminution très importante des carcinomes hépatocellulaires, dont l'infection par le VHB est un des facteurs de risque, depuis que la vaccination contre l'hépatite B est réalisée. Il est intéressant de constater que le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin qui prévient la survenue d'un cancer (14).

L'objectif principal de la vaccination contre l'hépatite B vise à prévenir les infections chroniques à HVB, qui entraînent plus tard des pathologies hépatiques chroniques. La prévention des infections chroniques à HVB constitue une stratégie qui permet également de réduire le réservoir principal pour la transmission de nouvelles infections. (45)

### **B- STRATEGIES DE VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B : selon l'OMS (45)**

La plupart des conséquences graves de l'infection à HVB (cancer du foie et cirrhose) surviennent chez les sujets atteints d'infection chronique qui constituent le principal réservoir à partir duquel de nouvelles infections sont transmises. L'objectif principal des stratégies de vaccination contre l'hépatite B est par conséquent de prévenir les infections chroniques par ce virus.

Les stratégies de vaccination contre l'hépatite B comprennent :

- La vaccination systématique des nourrissons ;
- La prévention de la transmission périnatale du VHB ;
- La vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés.

### **1- Vaccination systématique des nourrissons**

Il faudrait accorder un rang de priorité élevé à la vaccination systématique de tous les nourrissons, laquelle devrait faire partie intégrante des programmes nationaux de vaccination.

Dans les pays à moyenne ou forte endémicité de l'infection à HVB, la vaccination systématique des nourrissons contre l'hépatite B est prioritaire parce que la plupart des infections chroniques sont contractées pendant la petite enfance.

La vaccination systématique des nourrissons est également une priorité élevée dans les pays à faible endémicité car c'est la seule stratégie permettant d'éviter l'infection de toutes les classes d'âge (enfants, adolescents et adultes). Dans ces pays, la majorité des infections chroniques sont contractées pendant l'adolescence ou à l'âge adulte, mais les infections qui interviennent pendant la petite enfance jouent un rôle important dans le maintien de la charge de l'infection chronique. De plus, beaucoup d'enfants infectés ont des mères qui ne le sont pas. Ce sont là des infections qu'on ne pourrait prévenir en identifiant les nourrissons nés de femmes AgHBs positives et en leur administrant à la naissance une dose de vaccin contre l'hépatite B. Une vaccination systématique pendant l'enfance est également nécessaire pour parvenir à la prévention optimale des infections à HVB contractées à l'adolescence et à l'âge adulte, car les stratégies qui ciblent les groupes d'adolescents et d'adultes à risque n'ont pas permis d'endiguer suffisamment l'hépatite B. Ces stratégies de vaccination destinées aux groupes à haut risque n'ont pas donné de très bons résultats parce qu'il est difficile de vacciner les gens dans de nombreux groupes à risque avant qu'ils n'adoptent des comportements à haut risque et que l'infection peut toucher des personnes chez qui aucun facteur de risque n'a été identifié.

## **2- Prévention de la transmission périnatale du HBV**

Afin de prévenir la transmission périnatale du HBV, la première dose de vaccin anti-hépatite B doit être administrée aussitôt que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures. Dans la plupart des pays, la stratégie la plus facile à adopter pour prévenir la transmission périnatale du VHB consiste à administrer une dose du vaccin à tous les nouveau-nés. Une autre stratégie consiste à dépister l'AgHBs chez la femme enceinte et à vacciner à la naissance les enfants de femmes infectées par le VHB. Toutefois, le dépistage chez la femme enceinte et la recherche des nourrissons de mères infectées sont des opérations qui nécessitent des ressources considérables. De plus, peu de pays ont créé des services ayant réussi à identifier de manière optimale les nourrissons des mères infectées par le VHB et à suivre ces nourrissons de manière à garantir qu'ils reçoivent la série complète des injections anti-HVB.

Lorsqu'on envisage d'introduire des stratégies de prévention de la transmission périnatale du VHB dans un pays donné, il faut tenir compte de l'importance relative de la transmission périnatale dans la charge de morbidité globale de l'hépatite B et voir s'il est possible d'administrer la première dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance. En général, il est beaucoup plus facile de le faire en cas de naissance dans des établissements de santé. De plus, si le vaccin anti-hépatite B monovalent est disponible dans des dispositifs d'injection unidose préremplis, les sages-femmes pourront l'administrer plus facilement en cas de naissance à domicile.

Il faut aussi tenir compte des priorités suivantes lorsqu'il s'agit d'introduire l'administration d'une dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance.

- Dans tous les pays, il faudrait avant toute chose parvenir à un taux élevé de vaccination anti-hépatite B complète chez tous les nourrissons. C'est ce qui a le plus d'effet sur la prévalence de l'infection chronique à VHB chez l'enfant, qu'il soit possible ou non d'administrer une dose à la naissance.

- Dans les pays où une forte proportion d'infections chroniques à HVB sont contractées pendant la période périnatale (par exemple en Asie du Sud-est). Lorsqu'on introduit le vaccin anti-hépatite B, on en administrera une dose à la naissance aux nourrissons qui voient le jour

dans les hôpitaux. Dans ces pays, on s'efforcera aussi de vacciner dès que possible contre l'hépatite B les enfants nés à domicile.

· Dans les pays où la proportion des infections chroniques à HBV contractées pendant la période périnatale est plus faible (par exemple en Afrique), l'administration d'une dose à la naissance peut être envisagée compte dûment tenu de :

- l'importance relative des infections périnatales à HVB dans la charge de morbidité globale;
- la faisabilité et la rentabilité de l'administration d'une dose à la naissance.

### **3- Vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés**

Lorsque le vaccin anti-hépatite B est incorporé dans les calendriers de vaccination infantile systématique, il faudrait évaluer la nécessité d'une vaccination de rattrapage pour les classes d'âge supérieures à un an. En particulier, il convient de noter que les agents de santé exposés à une contamination par le sang courent un risque élevé d'infection à HVB. La nécessité d'une vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés dans d'autres groupes variera en fonction du degré d'endémicité de cette infection dans chaque pays.

Dans les pays où l'infection chronique à HBV est fortement endémique, celle-ci est contractée la plupart du temps par de jeunes enfants. La vaccination systématique des nourrissons réduit alors rapidement la transmission et la vaccination de rattrapage des enfants plus âgés n'est habituellement pas nécessaire. Il est particulièrement important que la vaccination de rattrapage dans les classes d'âge supérieur ne fasse pas obstacle aux efforts visant à parvenir à la vaccination complète des nourrissons et à empêcher la transmission mère-enfant du virus en administrant à ce dernier une dose de vaccin à la naissance.

Dans les pays à endémicité moyenne ou faible, la charge de morbidité due aux infections chroniques contractées par les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes peut être importante. Il est alors possible que, si l'on ne vaccine que les nourrissons, l'incidence de la maladie ne baisse pas avant plusieurs décennies ; des stratégies de vaccination de rattrapage visant ces tranches d'âge supérieures, s'ajoutant à la vaccination systématique des nourrissons, pourraient donc être souhaitables.

Les groupes cibles éventuels de la vaccination de rattrapage pourraient comprendre certaines cohortes de naissance (par exemple vaccination systématique du jeune adolescent) et les personnes exposées à des facteurs de risque. La mise en place d'une surveillance de l'hépatite B aiguë et la réalisation d'études de séroprévalence de l'infection à HVB peuvent aider à déterminer quels sont les groupes qui risquent le plus de contracter cette infection, c'est-à-dire les clients et le personnel des établissements pour sujets présentant des troubles du développement, les consommateurs de drogue par injection, les homosexuels masculins et les personnes ayant des partenaires multiples. La vaccination et les autres efforts de prévention pourraient viser ces groupes.

Le Maroc, étant pays de moyenne endémicité, a adopté une stratégie visant de vacciner depuis 2000 tous les nourrissons âgés de moins de un an. Certes, cette stratégie est indispensable pour diminuer la prévalence de l'HVB contractée surtout au jeune âge comme le montre l'étude de Chakib et al (13) ; Cependant elle est insuffisante pour espérer le contrôle de cette maladie à court terme. Ainsi, il faut penser à cibler les classes d'âge supérieur à un an, les préadolescents, et les groupes à risque bien identifiés tels le personnel de santé y compris les étudiants et les élèves infirmiers; les prisonniers, les handicapés mentaux dans leurs institutions, les patients des hôpitaux psychiatriques, et les patients des centres d'hémodialyse. Le tableau VII résume les avantages, les inconvénients des stratégies vaccinales cités au dessus, ainsi que leur faisabilité et acceptabilité. (6)

**Tableau VII. Avantages, inconvénients et faisabilité des stratégies vaccinales ciblant les nourrissons ; les nourrissons-préadolescents ; et de 0-13 ans.**

Stratégie	Avantage	inconvénients	Faisabilité et acceptabilité
<b>Nourrisson simple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Couverture précoce du risque</li> <li>-Excellente efficacité et longue durée de protection vaccinale, suffisante jusqu'à la période à risque maximal d'hépatite.</li> <li>-Absence de notification d'accidents neurologiques connu a ce jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bénéfice retardé</li> <li>-Absence de rattrapage des cohortes non vaccinées.</li> <li>-Injections supplémentaires à un nourrisson (en dehors des vaccins hexavalents) par rapport au autres vaccins.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Intégration dans suivi et vaccination systématique du nourrisson.</li> <li>-Perception du risque trop lointaine.</li> <li>-Dépend de la motivation du corps médical et des familles.</li> </ul>
<b>Nourrisson et préadolescent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Impact épidémiologique plus rapide.</li> <li>-Rattrapage des cohortes vaccinées à 30% à l'âge de nourrisson.</li> <li>-Qualité de réponse suffisante jusqu'à la période à risque.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Problème de la suppression des compagnes en milieu scolaire (exemple de la France)</li> </ul>
<b>Souple de 0 à 13 ans.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-rattrapage possible</li> <li>-liberté de choix des parents et des médecins.</li> <li>-Possibilité de différer la vaccination par rapport au calendrier très chargé du nourrisson.</li> <li>_Qualité de réponse suffisante jusqu'à la période à risque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nécessite un point systématique de contrôle.</li> <li>-Risque de report de la décision de vaccination.</li> <li>-N'évite pas de possibles contamination de jeune enfant.</li> </ul>	

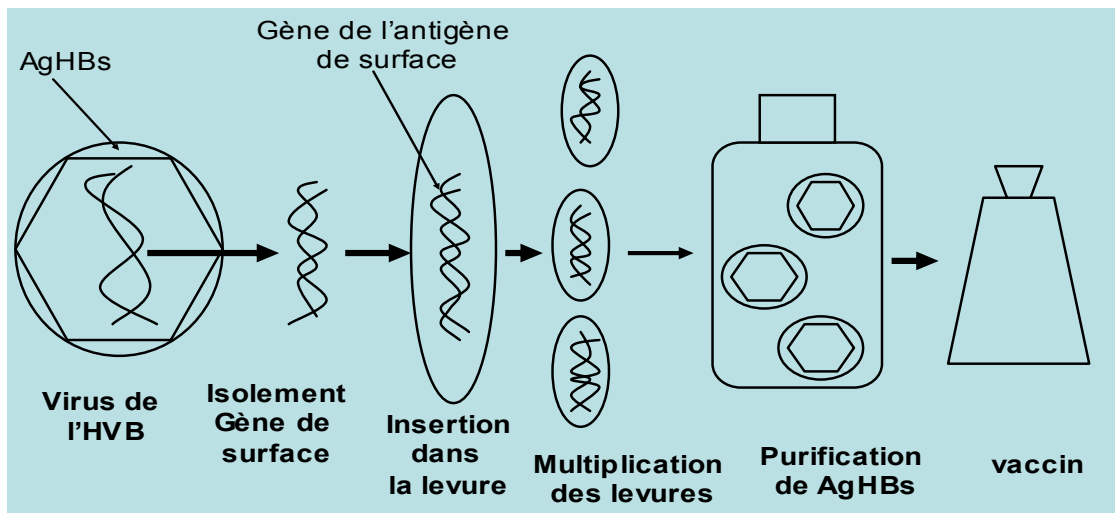
### **C-BENEFICES ATTENDUS : selon CDC. (42)**

Les bénéfices socioéconomiques potentiels d'une politique efficace de prévention de l'hépatite B sont importants. Une politique fondée seulement sur la vaccination des groupes à risque est insuffisante en terme de réduction de l'incidence globale de la maladie. Aux Etats Unis, le CDC d'Atlanta a estimé que cette politique, à supposer que tous les sujets à risques soient vaccinés, réduit le taux de porteurs de 10% en 10 ans, et que ce taux se stabiliserait les 15 années suivantes. Cette analyse a conduit à promouvoir la vaccination universelle des nourrissons et des préadolescents tout en poursuivant la vaccination des groupes à risque. En effet, la vaccination de tous les nourrissons entraîne une diminution du taux de porteurs de 15 % en 10 ans et de 40 % en 25 ans ; celle des adolescents entraîne une réduction de 30 % en 10 ans et de 90 % en 25 ans. L'ensemble des stratégies de vaccination (nourrissons, préadolescent, et sujets à risque) entraîne une réduction du taux de portage de 50 % en 10 ans et de 95 % en 25 ans.

### **D- VACCINS ANTI-HEPATITE VIRALE B DISPONIBLES :**

L'antigène d'enveloppe du VHB possède les épitopes capables d'engendrer la production d'anticorps neutralisant protecteurs. Ces anticorps protègent également de la co-infection ou de la surinfection par le virus de l'hépatite D (VHD). En effet, le virus de l'HVD a la même glycoprotéine d'enveloppe que le virus de l'HVB, et de plus il nécessite la présence du VHB pour être actif (42).

Les premiers vaccins anti-HVB ont été disponibles dès 1981 à la suite des travaux de Maupas et all (40,41). Ils étaient constitués de l'antigène d'enveloppe du VHB (AgHBs) purifié à partir de plasmas de "porteurs sains". Par la suite, sont intervenus les vaccins conçus par recombinaison génétique. Le gène viral codant pour la protéine d'enveloppe du VHB a été inséré dans des cellules de levures ou d'ovaires de hamster (CHO) (fig. 21). Cette nouvelle technologie a permis une production importante de doses vaccinales, et ainsi, des programmes de vaccination universelle (42).



**Figure 21 : Schéma illustrant la production du vaccin anti-VHB par génie génétique (43).**

Il existe trois principaux vaccins d'efficacité identique (42) :

- Le vaccin Genhevac B\* (Pasteur vaccins) dosé à 20 µg, produit dans des cellules d'ovaires d'hamsters contenant des antigènes S et pré S2.
- Le vaccin Engerix B\* (Smithkline Beecham), dosé à 20µg pour l'adulte et 10 µg pour l'enfant jusqu'à l'âge de 15 ans. Il est produit sur des cellules de levures, et qui contient seulement l'antigène de surface (AgHBs).
- Le vaccin HBvax DNA\* (Pasteur Mérieux- M.S.D), dosé à 5 µg et 10 µg, qui est produit sur cultures de levures et ne contient que l'antigène S.

Il existe des formules monovalentes de vaccin anti-Hépatite B qui protègent uniquement contre l'hépatite B et des formules associées qui protègent contre l'hépatite B et d'autres maladies.

. Les vaccins Hépatite B monovalents doivent être utilisés pour la vaccination à la naissance, car les vaccins DTC et anti-Hib ne sont pas recommandés à la naissance.

. Les vaccins combinés bivalents ou polyvalents sont utilisés pour entre autres faciliter l'injection des vaccins et pour alléger les calendriers vaccinaux, mais aussi pour encourager l'immunisation contre d'autres maladies, par exemple le Twinrix® (SKB) qui associe le vaccin de l'hépatite A et B ayant pour objectif la mise en œuvre d'une vaccination universelle contre la première maladie.

. Un vaccin polyvalent contenant en plus les vaccins antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, antipoliomyélitique inactivé et antihaemophilus influenzae b, permettrait de protéger des sept infections en seulement trois injections.

La réponse immunitaire lors de l'association de vaccin de l'hépatite B et DTP-polio est similaire à celle obtenue lors de leur administration séparément (17).

## **E- EFFICACITÉ DU VACCIN :** (34, 6)

Le bénéfice d'une vaccination se mesure par la réduction des taux de morbidité et de mortalité spécifiques qu'induit la stratégie appliquée. L'efficacité du vaccin contre le VHB peut donc s'évaluer par la protection ou le bénéfice en termes de réduction de l'incidence des portages chroniques ainsi que par le bénéfice clinique, c'est-à-dire la réduction de l'incidence de la morbi- mortalité attribuable à l'infection.

Des études menées dans de nombreux pays à forte endémie ont montré une différence notable des prévalences de porteurs de l'AgHBs avant et après vaccination. La capacité du vaccin à réduire l'importance du portage chronique et donc celle du réservoir du virus est certaine. Il s'ensuit une diminution du risque de transmission de la maladie. Le fait que l'homme soit l'unique réservoir du virus permet d'envisager un contrôle efficace de l'infection par le VHB.

On peut également conclure à l'efficacité du vaccin pour prévenir les hépatites aiguës. On peut aussi déduire de l'effet sur le portage chronique son impact sur les complications cliniques de l'infection (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) tel qu'il est observé dans les pays de forte endémie. Le programme de vaccination à Taïwan a été associé à une réduction de 0,70 cas à 0,36 cas de carcinome hépatocellulaire pour 100 000 enfants de 6 à 14 ans après moins de 10 ans de mise en œuvre de la vaccination. Des modélisations mathématiques peuvent être utilisées dans ce type de situation épidémiologique pour en avoir une approche. Les résultats des simulations avec ces modèles destinés à évaluer le bénéfice d'une stratégie de vaccination doivent être examinés avec précaution.

Dans une étude prospective, évaluant le taux des anti-HBs et la protection de la vaccination contre l'HVB après 15 ans de début de la vaccination dans 15 villages au Sud-ouest

d'Alaska, chez des personnes vaccinés à l'âge de 6 mois ou plus. Cette étude a montré que les taux de concentration des anti-HBs diminuent selon une moyenne géométrique, de 882 mUI/mL après la vaccination à 27 mUI/mL 15 ans après. Les personnes vaccinés de l'âge de 6 mois à l'âge de 4 ans ont le taux le plus bas des anti-HBs après 15 ans, ainsi, des infections asymptomatiques ont été détectées chez 16 des 841 testés, ces infections surviennent fréquemment 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 (10).

D'autres études viennent pour confirmer la longue durée de protection du vaccin, elles sont résumées dans le tableau VIII (26).

**Tableau VIII : La protection à long terme contre l'infection par le VHB après vaccination (26).**

Etude/lieu	Nombre de personnes (nourrissons et des jeunes enfants)	La longueur de suivi (années)	% des personnes ayant perdu les Anti-HBs	AgHBs	Nombre de porteurs
Sénégal	327	2-12	-	9	-
Chine	536	8	39	3	3
Venezuela	280	6	29	0	0

Le vaccin suscite la formation d'anticorps protecteurs chez plus de 90% des personnes vaccinées. 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). Elle n'est le plus souvent pas due à une altération du système immunitaire. Les facteurs responsables sont mal connus, pour la plupart probablement liés à la constitution génétique de l'individu. L'administration de doses supplémentaires permet souvent d'obtenir une réponse immunologique lorsque celle-ci était insuffisante après la vaccination de base.

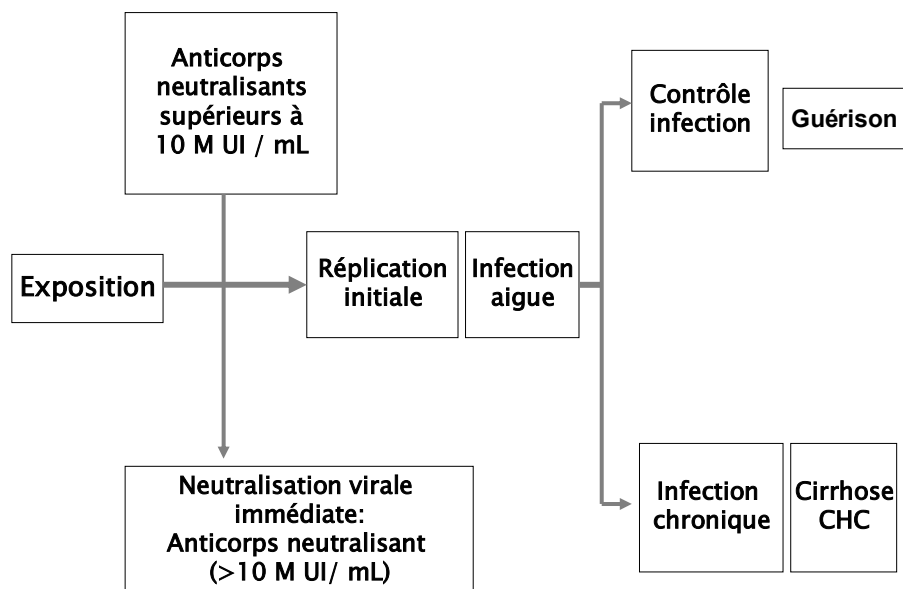
La durée de la protection vaccinale n'est pas définitivement établie. Les données épidémiologiques et immunologiques indiquent qu'elle est de longue durée et qu'elle pourrait même durer toute la vie chez les répondeurs (anti-HBs supérieur à 100 UI/l). La protection

contre la maladie persiste après la disparition des anticorps détectables dans le sang grâce à la mémoire immunologique (34).

Chez les enfants de mères AgHBe positives, le traitement associant les HBIG et le vaccin anti-HVB est efficace dans la prévention de l'HVB chronique dans 79 à 98% selon les études. Plusieurs études ont montré une grande efficacité du vaccin seul dans la prévention de la transmission périnatale de VHB (26).

## **F- MECANISMES D'ACTION DU VACCIN DE L'HEPATITE VIRALE B :**

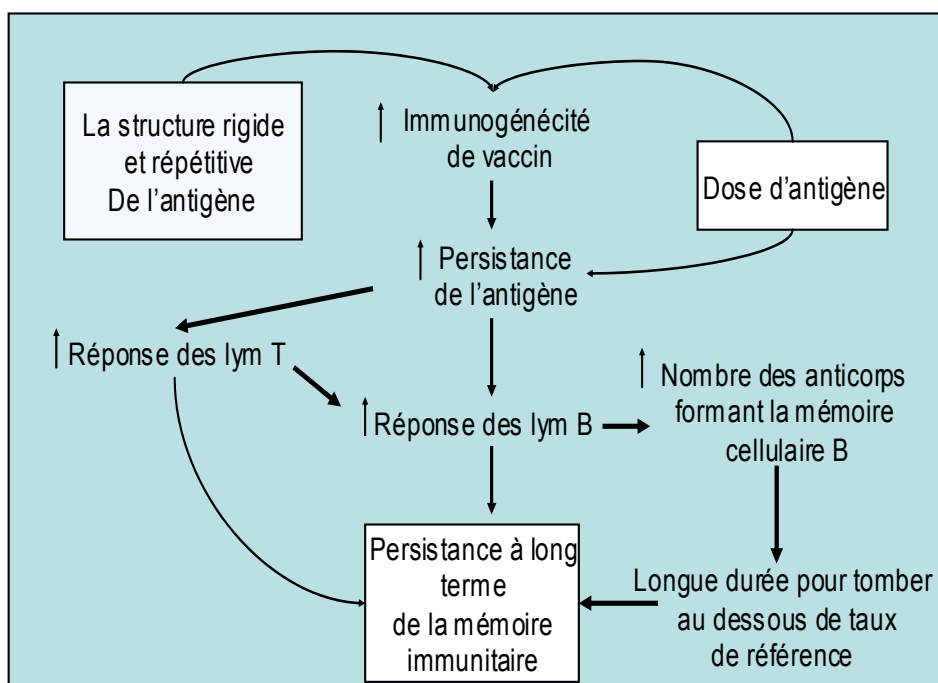
Comme les autres vaccins à base de l'antigène de surface (AgHBs), Le vaccin stimule la production des anticorps, ainsi après l'administration du vaccin l'AgHBs se lie à des cellules présentant l'antigène, qui le présente aux cellules T type CD4, celles-ci font activer certains lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes produisant les anticorps (IgG) anti-HBs, lesquelles cellules prolifèrent rapidement. 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'HVB. (Figure 22) (27).



**Figure 22 : Réaction initiale du système immunitaire après exposition au virus de l'HVB (7).**

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 (27).

Cette réponse immunitaire primaire est suivie par une génération des cellules T et B mémoires, 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 anamnétique est corrélée avec la quantité des anticorps initialement générée par la vaccination. La longueur de la mémoire immunitaire, que procure le vaccin dépend de l'immunogénéicité de l'antigène, la persistance de l'antigène, et la réponse de l'hôte (Figure 23).

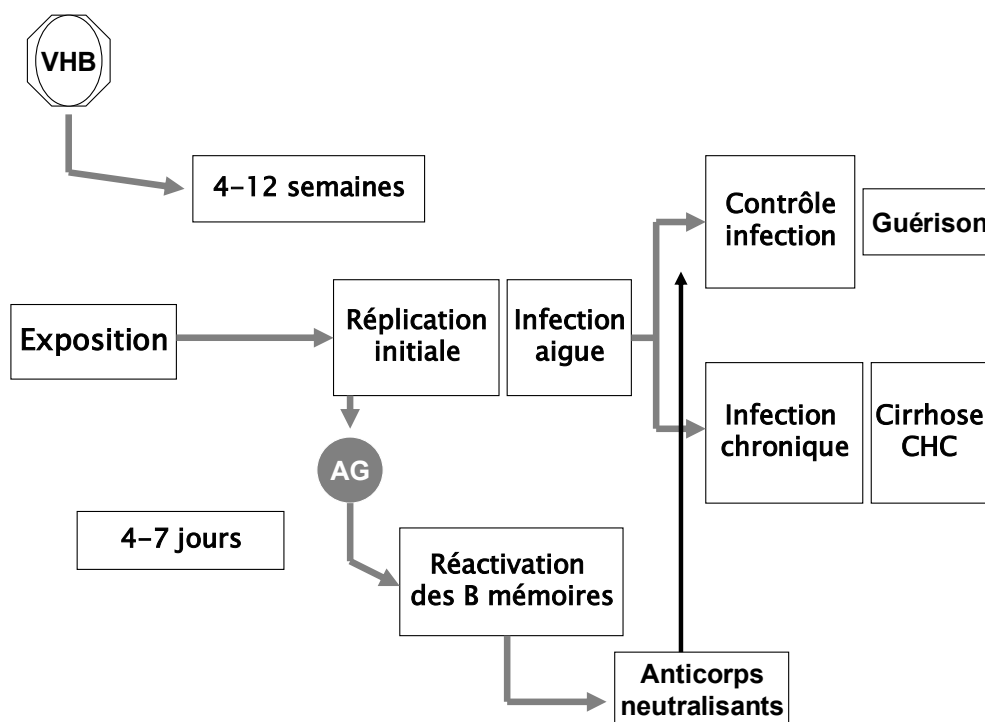


**Figure 23 : représentation simplifiée de l'interaction entre l'antigène et la réponse immunitaire pour déterminer la mémoire immunitaire (27).**

Dans le même sens, une étude menée pour déterminer si les cellules T persistaient 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 bien reçus leurs doses vaccinales ; en effet chez ceux qui avaient l'anti-HBs positif (61.3%), la prolifération cellulaire in vitro de lymphocytes spécifiques de l'AgHBs de vaccin était positive. Alors que, chez ceux qui avaient les 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 in vitro 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 chez ceux qui ont des taux de l'anti-HBs inférieur à 10 UI/L. D'ici plusieurs auteurs ne trouvent pas que le rappel soit nécessaire pour les répondeurs sains (62).

La figure 24 montre comment réagit l'organisme d'un sujet bien vacciné contre l'HVB via la réactivation des cellules B mémoires qui produisent des anticorps neutralisants.



**Figure 24 : Le mécanisme de mémoire immunitaire (7).**

**G- LE PROBLEME DE NON OU FAIBLES REPONDEURS : (42, 45)**

Les vaccins anti-HVB actuellement commercialisés sont efficaces chez 90 à 95 % de sujets. Le taux protecteur d'anticorps neutralisant est supérieur à 10 UI/L, et doit le rester sur de longues durées. Une réponse immunitaire insuffisante chez 5 à 10% est associée à un âge plus avancé, au sexe masculin, à l'obésité, au tabagisme, à l'injection dans la fesse (au lieu du deltoïde ou de la face antéro-latérale de la cuisse chez l'enfant), parfois seulement à un état d'immunosuppression (infection VIH, traitement immunosuppresseur, hémodialyse), et aussi chez les porteurs de phénotype HLA-DR3 ou DR7. Des vaccins sont en cours de développement pour contourner le problème de la non réponse ou de la faible réponse. Ainsi, un vaccin expérimental (TGP-943, Takeda), produit dans la levure et contenant les antigènes S et pré-S2, induit une protection chez 80 à 91 % des sujets initialement non protégés par le vaccin conventionnel. De même, le vaccin expérimental hepa-gene-3 (Exogene Biotech GmbH), contenant les antigènes pré-S1, pré-S2 et S, s'est avéré protecteur dans 70 % d'insuffisants rénaux et non répondeurs au vaccin commercial. D'autres vaccins de conception différente sont en cours d'études : vaccin à base d'ADN plasmidique, vecteurs vivants (salmonelles, virus de la polio), vaccins dérivés de mimotopes générés grâce aux banques combinatoires rassemblées dans des bactériophages recombinants. Le vaccin à base d'ADN semble le plus réaliste en termes de développement industriel.

### **H-DOSE DE RAPPEL DU VACCIN ANTI-HEPATITE VIRALE B :**

Dans une étude ayant comme but d'évaluer la réactogénicité et l'immunogénécité du vaccin recombinant anti-HVB chez un groupe d'âge supérieur à 40 ans et d'étudier la réponse à la dose de rappel chez les non répondeurs à la vaccination anti-HVB primaire. Cette étude est menée chez 102 volontaires dont aucun marqueur de l'HVB n'est détecté chez eux. Et qui ont reçu 3 doses de 20 µg de vaccin suivant le schéma 0-1-6 mois. La dose rappelle est donnée après chez les non répondeurs parmi ce groupe, en suite les anti-HBs ont été mesurés un mois après. L'analyse des résultats confirme qu'une seule dose rappelle après 6 mois chez les non répondeurs a pu donner une bonne séroprotection, avec des titres d'anticorps anti-HBs qui ont dépassé 100 UI/ml (18).

A partir des résultats de cette étude la dose de rappel doit être consacrée au non ou faible répondeurs, chez qui une séroprotection n'a pas pu être obtenue par le schéma conventionnel de 3 doses.

### **I- VACCINS DE L'AVENIR :** (42)

L'immunisation génétique utilisant le matériel génétique codant pour des structures protéiques immunogènes constitue en effet une approche prometteuse en termes de vaccinologie (65, 60). Son potentiel à induire une réponse immune importante et durable après une seule injection ferait d'elle un instrument de santé publique important ; cependant un certain nombre de risques potentiels doivent être évalués avant son utilisation chez l'homme. Les vaccins à base d'ADN peuvent contenir le ou les gènes codant pour certaines portions de protéines du core ou d'enveloppe virale. Les cellules de l'hôte capturent puis expriment le gène viral et produisent la protéine correspondante dans la cellule. Un vaccin prototype contre l'hépatite B à base d'ADN nu a été développé (19). L'expression de l'antigène dans un modèle murin a permis la production d'un titre élevé d'anticorps spécifiques et une activation de lymphocytes T auxiliaires associés ; la nature, la spécificité, et le taux des anticorps permettraient sans doute la protection virale précoce s'ils étaient obtenus chez l'homme (19). Des résultats encourageant ont été également obtenus chez le lapin et le singe (20).

Pour le problème de virus mutants, des infections par le VHB ont été répertoriées chez des enfants portant vaccinés en Gambie, en Asie et en Italie. Des études ont suggéré que la vaccination puisse induire la sélection des mutants capables d'échapper à la protection par les anticorps anti-HBs induits spécifiquement par le vaccin administré. Ces données pourraient conduire à inclure, dans les vaccins futurs, les épitopes correspondants aux séquences mutées, permettant ainsi une protection plus large. Toutefois, ces mutations restent exceptionnelles et ne remettent pas en cause l'efficacité des vaccins actuels (42).

### **K – CALENDRIER DE VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B :** (45)

La vaccination anti-hépatite B devrait être introduite de manière à faire partie intégrante du programme de vaccination infantile existant. Les schémas de vaccination anti-hépatite B sont

très souples et il existe de multiples options permettant d'ajouter ce vaccin aux calendriers nationaux de vaccination en place, sans avoir besoin de séances de vaccination supplémentaires (tableau IX).

Pour la programmation des vaccinations, il est habituellement plus facile d'administrer trois doses de vaccin anti-hépatite B en même temps que les trois doses du vaccin DTC (voir tableau IX, option I). Ce calendrier permet de prévenir les infections contractées pendant la petite enfance, qui représentent la majeure partie de la charge de morbidité liée au VHB dans les pays à forte endémicité. Il prévient également les infections contractées ultérieurement. En revanche, il ne permet pas de prévenir les infections périnatales à HVB parce qu'il ne prévoit pas de dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance.

Deux possibilités de schéma s'offrent pour prévenir les infections périnatales dues à HVB : un schéma en trois doses de vaccin anti-hépatite B monovalent, la première étant administrée à la naissance et les deuxième et troisième en même temps que les première et troisième doses de vaccin DTC (tableau IX, option II) ; un schéma en quatre doses, dans lequel une dose de vaccin anti-hépatite B monovalent est administrée à la naissance et est suivie de trois doses d'un vaccin associé (par exemple DTC-HB) (tableau IX, option III).

- Le calendrier en trois doses (tableau IX, option II) est moins coûteux, mais il peut être plus compliqué à administrer parce que les nourrissons reçoivent à la deuxième consultation des vaccins différents de ceux administrés lors de la première et de la troisième consultations. De plus, il pourrait être difficile d'obtenir un taux élevé de vaccination complète par les trois doses de vaccin dans les pays où un fort pourcentage d'enfants ne naissent pas à l'hôpital.

- Le calendrier en quatre doses (tableau IX, option III) pourrait être plus facile à administrer du point de vue programmatique, mais il coûte plus cher.

- Lorsqu'on choisit le calendrier de vaccination contre l'hépatite B à utiliser dans un pays particulier, il faut prendre en considération d'autres facteurs, à savoir :

- L'intervalle minimum à respecter entre la dose 1 et la dose 2 et entre la dose 2 et la dose 3 est de quatre semaines.

- Ce calendrier doit optimiser le pourcentage d'enfants qui reçoivent la série complète d'injections contre l'hépatite B ; la couverture vaccinale sera habituellement d'autant plus élevée que l'administration du vaccin est précoce.
- Une dose qui n'est pas administrée devrait l'être aussitôt que possible. Il n'est pas nécessaire de recommencer tout le schéma posologique.

**Tableau IX : options pour ajouter le vaccin dans le calendrier pré-existant.**

				<u>Options pour la vaccination contre l'hépatite B</u>			
				<u>Sans la dose de naissance</u>		<u>Avec la dose de naissance</u>	
						I	II
<u>Age</u>	<u>Autres antigènes</u>						
<u>Naissance</u>	BCG PVO				HB – naissance	HB – naissance	
<u>6 semaines</u>	PVO1	DTC1	Hib1	HB1	HB2	DTC–HB1	
<u>10 semaines</u>	PVO2	DTC2	Hib2	HB2		DTC–HB2	
<u>14 semaines</u>	PVO3	DTC3	Hib3	HB3	HB3	DTC–HB3	
<u>9 à 12 mois</u>		Rougeole		Fièvre jaune			

Chez nous le calendrier mis en œuvre comporte une dose à la naissance faite simultanément avec le BCG, puis à 14 semaines et en fin la troisième dose est faite à 9 mois. Le Tableau X illustre les différents schémas vaccinaux de différents pays magrébins, sub-sahariens et la France.

**Tableau X : Différents schémas vaccinaux de différents pays magrébins, sub-sahariens et la France (64).**

<b>Pays</b>	<b>Schémas HB</b>
<b>Maroc</b>	Naissance (0), 6 semaines, et 9 mois
<b>Tunisie</b>	3, 4, et 9 mois
<b>Algérie</b>	0, 1, 5 mois
<b>Mali</b>	6, 10, 14 semaines
<b>Sénégal</b>	6, 10, 14 semaines
<b>France</b>	0, 2, 4, 16-18 mois

**CAS PARTICULIERS :**

**1-prématurés**

L'Académie Américaine de pédiatrie et le centre de Contrôle des maladies et la prévention (CDC), optent pour retarder l'administration du vaccin de l'hépatite B au delà de la première semaine de vie, particulièrement chez les nouveaux-nés pesant moins de 1700 g à la naissance. Cette recommandation est basée sur une études mettant en évidence l'association de la mauvaise réponse au vaccin de l'HVB avec un faible poids à la naissance < 1700g, selon la même étude d'autres variables sont impliquées dans cette mauvaise réponse comme un faible gain de poids dans les premiers 6 mois de la vie (29).

**2- Schémas accélérés pour les groupes à exposition imminente au VHB :**

Ces schémas sont réservés aux groupes à exposition imminente au virus de l'hépatite B (les étudiants en médecine, les élèves infirmiers, les militaires..) plusieurs schémas ont été validés 0, 1, et 2 mois ; 0, 14, et 28 jours ; et 0, 7, 21 jours . Tous ces régimes donnent une protection similaire après un an (> 95 %). le schéma 0, 7, 21 jours, du fait de la rapide réponse immunitaire qu'il provoque, peut être utiliser chez les sujets qui viennent d'être contaminé par le virus. Quand on utilise un de ces schémas accélérés il faut envisager une quatrième dose à 12 mois, pour assurer une longue protection (27).

**3- patients avec des affections chroniques :**

Chez les patients atteints d'une hépatite virale C chronique, le schéma standard 0, 1, et 6 mois s'est avéré efficace et la séroprotection est de même ordre que chez les sujets sains vaccinés en suivant le même schéma.

Chez les hémodialysés chroniques, un régime de 0, 1, 2, et 6 mois avec une dose de 40 µg, a démontré qu'il confère une séroconversion atteignant les 91%.

Chez les diabétiques le plus approprié est 0, 1, 2, et 12 mois avec la dose conventionnelle 20 µg, la séroprotection atteignant 94 %. (27)

#### **4- les immunodéprimés :**

Les transplantés hépatiques vaccinés par 40 µg en suivant le schéma 0, 1, 6 mois obtiennent des taux d'anticorps protecteurs dans 82 % des cas. Cependant le vaccin est moins efficace chez des jeunes leucémiques (leucémie lymphoblastique) avec seulement 11 % qui ont des anticorps protecteurs. Par contre, chez les greffés de moelle suite à une thalassémie, le schéma 0, 1, et 6 mois avec une dose de 20 µg a leur conféré une protection à 100 %. (27)

Les enfants infectés par le VIH, le schéma 0, 1, 2 et 6 mois avec une dose de 20 µg, est le plus approprié. Il permet d'atteindre une séroconversion d'anticorps protecteurs dans 82.7 % (27).

#### **5-Les trisomiques et autres retardés mentaux :**

Ils sont vaccinés par le schéma standard 0, 1, et 6 mois, cependant la dose rappel semble nécessaire après 5 ans, elle permet d'atteindre 92 % de séroprotection (27).

### **J- COUVERTURE VACCINALE PAR LE VACCIN ANTI-HEPATITE B:**

A sa vingt-septième session extraordinaire consacrée aux enfants (2002), l'Assemblée générale des Nations Unies a fixé pour objectif la vaccination complète des enfants de moins d'un an, soit une couverture d'au moins 90 % au niveau national et d'au moins 80 % dans tous les districts ou entités administratives équivalentes.

La vaccination contre l'hépatite B au Maroc concerne une population d'âge inférieur à 1 an. Selon les données du ministère de la santé cette population est assez importante (fig. 1 et 2).

Le défi relevé par cette masse cible de vaccination est de pouvoir la couvrir en totalité. Le problème essentiel est celui de l'accessibilité géographique particulièrement dans le monde rural.

En effet, la couverture vaccinale anti-HVB dépend seulement la 3<sup>ème</sup> dose du vaccin où on considère que le schéma proposé est bien respecté, et c'est à partir de la 3<sup>ème</sup> prise que l'efficacité du vaccin en terme de séroprotection est bien démontrée. A partir des données du ministère de la santé le taux de couverture de la troisième dose du vaccin de l'hépatite B (HB3) varie en fonction des années, il a évolué de 43 % en 2000 à 96 % en 2005. La même constatation est observée en analysant les taux de couvertures dans la région de Marrakech, elle a passé de 75 % en 2000 à 96 % en 2004 (Fig. 8, 9). Ces chiffres reflètent les efforts déployés par les responsables de santé au royaume en essayant de dépasser les obstacles qui empêchent d'atteindre toute la population cible de vaccination, surtout celle résidant en milieu rural. Cette couverture est comparable à celle notée en Tunisie, sauf en 2000 le début de la vaccination anti-HVB au Maroc. La Tunisie à cette époque a déjà un recule de 6 ans, elle a intégré le vaccin de l'hépatite B dès 1994 (52). L'Algérie, le Mali et le Sénégal leurs taux de couverture n'a dépassé les 80 % qu'en 2005. Quant à la France les taux de couverture dès l'an 2000 jusqu'à 2005 n'ont pas excédé les 30 %, (Tableau XI) en dépit de la stratégie vaccinale quasi-complète qui couvre les nourrissons, les pré-adolescents, et les groupes à risque. On peut expliquer ce constat par la désaffectation de la population envers la vaccination contre l'HVB après le doute sur l'innocuité du vaccin à la fin des années 90.

**Tableau XI: Couverture HB3 selon les pays de 2000 à 2005 (64).**

Pays/années	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Maroc	43 %	84%	92%	90%	95%	96%
Tunisie	94%	94%	93%	92%	96%	97%
Algérie	-	-	-	-	81%	83%
Mali	-	-	-	79%	73%	85%
Sénégal	-	-	-	-	54%	84%
France	26%	27%	29%	29%	29%	29%

Pour atteindre les objectifs fixés par la communauté internationale, le Programme National d'Immunisation du Maroc dès 1987 a lancé les premières Journées Nationales de Vaccination (JNV). Parmi les objectifs de ce PNI est d'atteindre une couverture vaccinale uniforme supérieure ou égale à 95 % par milieu (urbain et rural) et par niveau (national, région, province/préfecture, circonscription sanitaire, secteur et localité).

Les stratégies adoptées par le Programme National d'Immunisation (44) ont pour objectif d'atteindre une couverture vaccinale satisfaisante et uniforme à tous les niveaux. L'application de la stratégie vaccinale s'appuie sur les structures de base de la couverture sanitaire.

**Stratégie fixe** : elle s'adresse à une population ayant des facilités d'accès aux formations sanitaires. Des séances de vaccination sont programmées et réalisées régulièrement au niveau de toutes les formations sanitaires du Réseau de Soins de Santé Base. La fréquence de ces séances est fonction de l'objectif arrêté mensuellement pour chaque structure.

Le secteur privé (cabinets de médecins, de sages-femmes et d'infirmier (es)) joue également un rôle dans la réalisation des actes vaccinaux, ce qui contribue à l'amélioration de l'accessibilité aux prestations vaccinales.

**Stratégie mobile** : cette stratégie inclut deux modes de couverture, la vaccination par itinérance, dans le cadre de ce mode, l'infirmier itinérant opère par la relance des femmes et des

enfants non ou incomplètement vaccinés qu'il réfère aux formations sanitaires, et la vaccination des femmes et des enfants non ou incomplètement vaccinés qu'il rassemble au niveau d'un point de contact.

La vaccination par équipe mobile, une équipe composée d'un médecin et d'au moins deux infirmiers (es) se déplace par véhicule pour couvrir les zones éloignées. L'équipe mobile reste efficace mais suppose la disponibilité des moyens de transport, de carburant et d'équipements adéquats pour répondre aux besoins de la population (intégration des activités). Elle assure la vaccination des enfants non ou incomplètement vaccinés au niveau des points de rassemblement selon un programme préétabli.

**La vaccination par mini-campagne :** cette activité est limitée dans le temps et l'espace et concerne des localités ou un ensemble de localités ayant une couverture vaccinale basse.

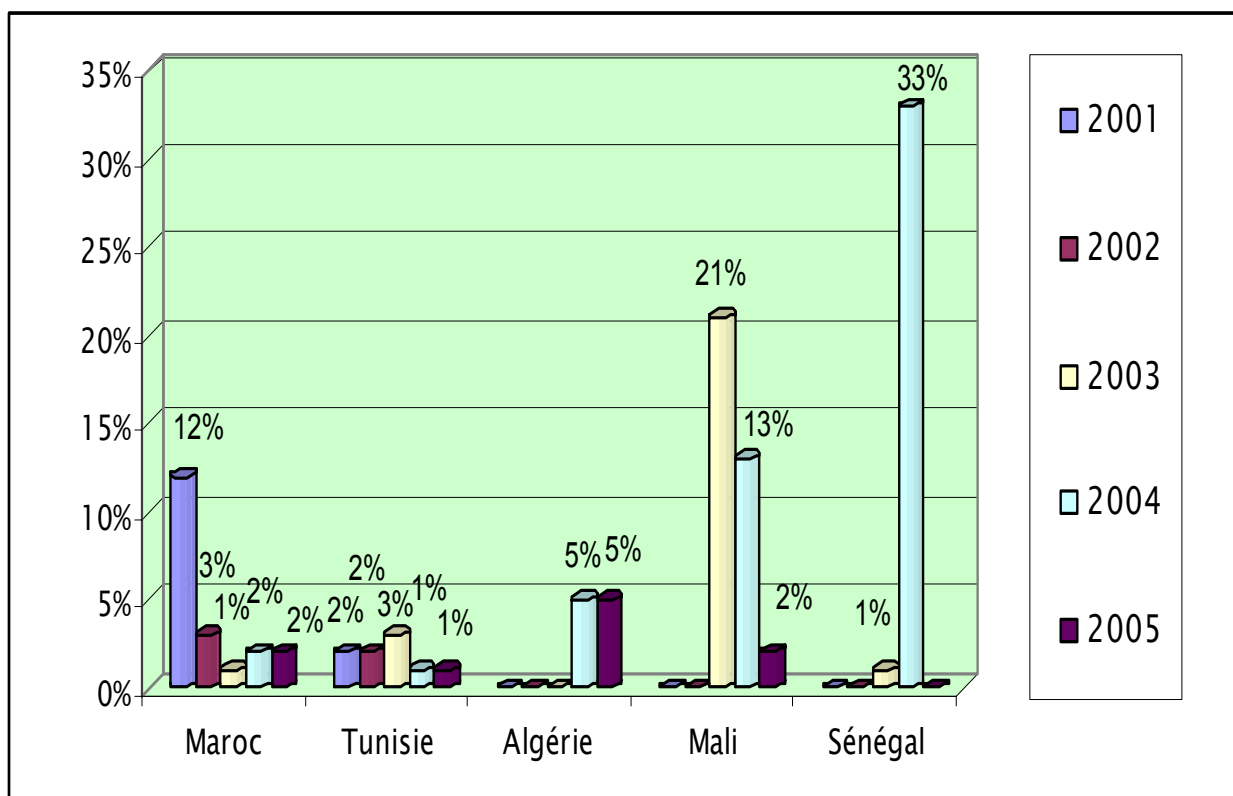
**Les Journées Nationales de Vaccination :** depuis 1987, le Maroc organise chaque année des Journées Nationales de Vaccination (JNV) contre les maladies cibles de l'enfant. Grâce à cette stratégie, Le Maroc a pu améliorer la couverture vaccinale et la maintenir à un niveau élevé. Les JNV ont permis de prendre en charge les enfants ayant échappé au programme permanent ou ayant abandonné leur vaccination. L'organisation de ces JNV a connu un réajustement en rapport avec les plans d'éradication ou d'élimination de certaines maladies : poliomyélite, tétanos néonatal, rougeole ... (44)

Concernant la population ayant échappé à la 3<sup>ème</sup> dose, elle varie en fonction des années, elle est comprise dans le royaume entre environ 5000 nourrissons (3%) en 2001 et moins de 50000 (11%) en 2003 et 2004. Dans la région de Marrakech le nombre de cette population est compris entre 2000 enfants (3%) en 2002 et plus de 7000 (12%) en 2001 (Fig. 4, 5, 6, 7). Ce constat peut être expliqué par la mauvaise prise de conscience par les parents et surtout les mères de l'intérêt de la vaccination due au bas niveau d'instruction des femmes dans notre contexte. En effet, la proportion de femmes analphabètes a passé de 72 % dans les générations les plus anciennes, âgées de 45-49 ans, à 28 % chez les femmes de 15-19 ans, et les proportions de femmes analphabètes sont nettement plus élevées en milieu rural qu'en milieu urbain (75 % contre 32 %) (44). A côté de ce problème s'ajoute d'autres ; l'accessibilité aux soins, une faible sensibilisation des parents envers l'immunisation et la mauvaise qualité de service au

sein des formation se santé et particulièrement dans les services chargé de la vaccination des enfants. La proportion de ces populations d'enfants qui échappent à la 3<sup>ème</sup> dose de HB est évaluée par le pourcentage de différence entre HB3 et DTC3. En comparant le Maroc à d'autres pays de même niveau socio-économique (Tunisie, et l'Algérie) on a trouvé des résultats identiques allant de 1 à 3 % depuis 2001 chez les tunisiens. Cependant l'Algérie a enregistré un pourcentage de 5 % en 2004 et 2005. L'écart devient de plus en plus important quand on se dirige vers les pays sub-sahariens comme le Sénégal et le Mali. En France le pourcentage de différence entre HB3 et DTC3 a dépassé 68 % (voir tableau XII, Figure 23).

**Tableau XII : Pourcentage de différence entre HB3 et DTP3 (64)**

<b>Pays/années</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
<b>Maroc</b>	12 %	3 %	1 %	2 %	2 %
<b>Tunisie</b>	2 %	2 %	3 %	1 %	1 %
<b>Algérie</b>	-	-	-	5 %	5 %
<b>Mali</b>	-	-	21 %	13 %	2 %
<b>Sénégal</b>	-	-	1 %	33 %	-
<b>France</b>	-	71 %	68 %	69 %	-



**Figure 23: Pourcentage de différence entre HB3 et DTP3 en fonction des pays (64).**

Malgré les taux de couverture obtenus en matière de vaccination anti-HVB, et les mesures mises en œuvre pour rendre cette couverture la plus homogène possible, il existe toujours un écart important entre les mondes rural et urbain.

L'un des ateliers dont le Maroc a récemment pris conscience pour son développement est le monde rural, qui reste en dépit des efforts entretenus pauvre en structure sociales dont le domaine de santé constitue le pilier le plus important. Cette situation précaire retentit sur la couverture des populations de ce monde en terme de soins de santé en général et la vaccination plus précisément.

Au Maroc, la population urbaine est d'environ 55 % selon le recensement de la population en 2004 (44), donc presque la moitié des marocains résident dans le monde rural. Ce constat suppose que le nombre de vaccinés soit comparable dans les deux milieux. En réalité cela pose le problème de l'équité et l'accessibilité aux soins.

Dans la région de Marrakech cette disparité est objectivée en chiffre. Selon les données fournis par le SIAAP de Marrakech, en 2000 environ 6400 nourrissons ont été vaccinés en urbain par rapport à environ 1400 en rural, ce qui fait un rapport de 4,5. Le même scénario s'est reproduit En 2001 et 2002 (Fig. 10, 11, 12).

## **K- CONTROLES SEROLOGIQUES APRES VACCINATION :** (60)

Il n'est pas nécessaire de déterminer la réponse en anticorps après la vaccination systématique. Toutefois, lorsque c'est possible, il est utile de connaître la réponse à la vaccination dans certains groupes :

- Personnes exposées professionnellement à un risque d'infection;
- Nourrissons nés de mère AgHBs-positive;
- Personnes immunodéprimées;
- Partenaires sexuels de personnes AgHBs-positives.

Le contrôle des anticorps anti-HBs doit être fait avec une méthode qui permet de connaître le titre des anti-HBs, pour savoir si celui-ci est protecteur (>10 mUI par ml). Chez l'adulte, la sérologie sera pratiquée 1-2 mois après la fin de la primo-vaccination. Lorsque les ressources le permettent, la sérologie sera pratiquée chez les nourrissons nés de mère AgHBs-positive à l'âge de 8-15 mois, après la fin du schéma vaccinal. Les personnes n'ayant pas élaboré d'anticorps après le schéma de primo-vaccination seront adressées à un spécialiste.

## **L- EFFETS INDESIRABLES :**

Les effets secondaires de la vaccination ont fait le sujet de multiples campagnes de presse. Schématiquement on peut distinguer deux ordres d'effets secondaires (tableau XIV) : les pathologies neurologiques ; les pathologies auto-immunes. Les pathologies du système nerveux central rapportées à la suite d'une vaccination contre le VHB sont pour la plupart d'entre elles des scléroses en plaques. Il s'y associe parfois d'autres maladies plus rares avec une atteinte inflammatoire du système nerveux central appelée encéphalite aiguë disséminée. Enfin,

récemment ont été décrites des myofasciites à macrophages. L'adjuvant constitué d'hydroxyde d'alumine serait probablement en cause. Il s'agit d'une complication inconnue chez l'enfant et très exceptionnelle chez l'adolescent.

Finalement, un total de 1221 affections démyélinisantes centrales dont 895 scléroses en plaques ont été rapportées à une éventuelle vaccination contre le VHB en 2002 en France. Il s'y associe des affections démyélinisantes périphériques beaucoup plus rares (102 cas). Ces atteintes n'ont jamais été observées chez les enfants de moins de 2 ans. Cinq cas ont été rapportés chez les enfants de 2 à 5 ans et 11 cas chez des pré-adolescents âgés de 10 à 15 ans. Les pathologies auto-immunes incriminées sont plus rares. Il s'agit de polyarthrites rhumatoïdes, d'autres symptômes rhumatologiques postvaccinaux, d'effets gastro-intestinaux, d'alopécies et de facteurs de risque de leucémie. L'ensemble des études concernant ces pathologies auto-immunes n'a pas permis de montrer l'existence d'une relation entre ces maladies et une vaccination contre le VHB. (21)

Dans notre contexte, les effets indésirables secondaires aux vaccinations publiés via l'OMS et l'Unicef, ne sont pas spécifiques à chaque vaccination, ainsi que leur nature n'est pas précisée. Ils sont juste représentés en nombre d'effets secondaires observés. Par conséquent les effets indésirables imputés à la vaccination anti-HVB restent inconnus. (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Nombre d'effets indésirables toute vaccinations confondues au Maroc (64).**

	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Nombre d'effets indésirables enregistrés au Maroc (toutes vaccinations confondues)</b>	10	130	8	54	117

Le tableau XIV illustre les différents effets secondaires à la vaccination contre l'hépatite virale B qui ont été enregistrés par les centres de pharmacovigilance en France en 2002 par ordre de fréquence.

**Tableau XIV : Effets indésirables du vaccin de l'hépatite B suivis par les centres de pharmacovigilance en France en 2002 par ordre de fréquence (21).**

<b>Affections démyélinisantes centrales :</b> -SEP connue -Dont SEP 1° poussée - Affections sans les critères de dissémination Total des atteintes centrales
<b>Affections démyélinisantes périphériques :</b> -Neuropathie -Polyradiculonévrite aiguë - Polyradiculonévrite chronique -Syndrome de Parsonage-Turner Total des atteintes périphériques
<b>Affection auto-immune</b> -Diabète juvénile insulino-dépendant -maladie lupique <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>
<b>Atteintes auditives</b>
<b>Affections hématologiques</b> -Thrombopénie auto-immune -Aplasies médullaires idiopathiques -Leucémie chez l'enfant
<b>Myofasciites à macrophage</b>

## **M- ÉVALUATION DES EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DE LA VACCINATION CONTRE LE VHB : (34)**

### **1-Arguments requis pour démontrer une association causale.**

L'existence d'une série ou d'un regroupement de cas, avec une même exposition observée, constitue un signal qui mérite considération, mais ne saurait en lui-même constituer une preuve suffisante d'une association causale. Une évaluation par des études d'observation ou des études expérimentales est nécessaire pour apporter un niveau de preuve suffisant, dans le but de démontrer qu'un facteur supposé est bien la cause d'une maladie. Sans cette évaluation rigoureuse, la société pourrait être méconduite par de multiples rumeurs, allégations ou hypothèses non prouvées (concernant possiblement les vaccinations, mais aussi les traitements médicamenteux, l'alimentation, les expositions environnementales, etc.).

En épidémiologie, l'évaluation d'une association causale entre une maladie et un facteur de risque pose deux problèmes différents. D'une part, il est impossible d'apporter la preuve de l'absence d'une association causale. D'autre part, l'outil épidémiologique a une capacité de résolution limitée pour détecter des effets relativement faibles et ce d'autant plus quand la maladie étudiée est rare.

Ces points doivent être gardés en mémoire pour interpréter les études sur l'association entre la vaccination contre le VHB et la survenue de possibles effets secondaires.

### **2-Maladies autres que les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant**

Pour les pathologies non démyélinisantes, il n'existe à ce jour pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association avec la vaccination contre le VHB, alors qu'un très grand nombre d'enfants ont été vaccinés dans de très nombreux pays.

### **3-Maladies autres que les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte**

La myofasciite à macrophages est une lésion histologique très récemment décrite chez l'adulte, et qui, à ce jour, a presque exclusivement été rapportée en France. Une série de cas ont établi une relation entre la lésion et la vaccination avec un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Il n'existe à ce jour pas d'arguments épidémiologiques probants pour

étayer la relation entre la vaccination et l'existence d'une maladie en relation avec la lésion. Il faut souligner que cet adjuvant est utilisé très largement depuis des décennies dans divers vaccins.

Pour les autres pathologies non démyélinisantes, il n'existe à ce jour pas non plus d'arguments en faveur de l'existence d'une association avec la vaccination contre le VHB.

#### **4-Atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant**

Il n'existe à ce jour aucun signal de pharmacovigilance et pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes.

#### **5-Atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte**

Des séries de cas et des observations à partir du système de pharmacovigilance français ont généré une alerte. Ces données n'ont cependant pas de valeur suffisante pour évaluer la causalité d'une relation.

Les études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologique fiable n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement une association de faible ampleur. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires. En outre, ces études présentent toutes des limites méthodologiques diverses, n'ont pas toujours examiné les mêmes pathologies, ni les mêmes fenêtres temporelles (durée écoulée entre la vaccination et la survenue d'une pathologie, très variable selon les études), et ont été réalisées dans des conditions ne permettant pas de les mettre en commun et de les confronter de façon satisfaisante. Une étude récente, réalisée sur des données provenant de Grande-Bretagne a montré une association statistiquement significative. Les résultats de cette étude devront être réexaminés lorsque l'ensemble des données sera disponible dans le cadre d'une publication complète.

Par ailleurs, il n'existe pas d'arguments épidémiologiques en faveur de l'hypothèse que la vaccination puisse provoquer des poussées chez des personnes déjà atteintes de sclérose en plaque.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'évaluer l'existence d'un risque lié à la vaccination en cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaque.

#### **6-Mécanismes physiopathologiques pouvant des effets indésirables évoqués au cours de la vaccination contre le VHB**

Sur la base de l'ensemble des données disponibles dans la littérature et d'un point de vue théorique, des hypothèses mécanistiques peuvent être avancées (mimétisme moléculaire, effet « bystander » et cellules autoréactives, activation polyclonale, implication des cellules T régulatrices, etc.) pour les pathologies auto-immunes et notamment pour les pathologies démyélinisantes. Mais les preuves expérimentales restent à fournir, tant chez l'animal (modèles expérimentaux, qui sont disponibles ou pourraient être créés : souris humanisées dans les modèles de SEP, souris prédisposées, etc.) que chez l'homme (études physiopathologiques : explorations de l'immunité cellulaire chez les infectés et les vaccinés, explorations de l'immunité cellulaire chez les gens atteints de SEP, etc.). De telles études devraient également prendre en compte les facteurs de prédisposition génétique.

Pour la myofasciite à macrophages, des études chez l'animal montrent l'effet prépondérant de l'adjuvant (hydroxyde d'aluminium) dans le mécanisme. Il reste à définir le cadre nosologique de cette lésion histologique, et à établir les liens éventuels avec les pathologies auto-immunes.

Pour les autres pathologies évoquées non démyélinisantes, l'analyse critique des données épidémiologiques existantes n'est pas en faveur des effets secondaires rapportés. Si des études épidémiologiques apportaient de nouveaux éléments, il serait important d'envisager là aussi l'utilisation de modèles animaux.

En conclusion, bien que les hypothèses mécanistiques existent sur un plan théorique, elles ne sont étayées par aucune donnée expérimentale directement liée au vaccin contre le VHB chez l'animal ou chez l'homme. Mais il faudrait aussi prendre en compte l'hétérogénéité de la composition des vaccins utilisés (concentration de l'antigène, origine de l'antigène recombinant, adjuvant, conservateur) ainsi que les données toxicologiques pour étayer et orienter les hypothèses de mécanismes, qui pourraient sous-tendre les effets secondaires évoqués au cours de la vaccination contre le VHB.

Le tableau XV montre les différentes études épidémiologiques qui ont été réalisées pour vérifier la relation de causalité entre le vaccin anti-hépatite B et les affections démyélinisantes du système nerveux central, en particulier la sclérose en plaque.

**Tableau XV : Bilan des études épidémiologiques: (11)**

AUTEURS	TYPE D'ETUDE Définition Cas étudiés	RESULTATS
<b>Touze et al.</b> (1997) (Rev Neurol 2000 ; 156(3) ; 242-46)	Etude cas-témoins « pilote »* 121 cas/121 témoins 1ères poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	<2 mois : OR = 1.7 [0.8 ; 3.7]
<b>Fourrier et al.</b> (1998) (Br J Clin Pharm 2001 ; 51 : 489-90)	Comparaison cas observés/cas attendus.* 1ères poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	Excès faible non statistiquement significatif du nombre de cas observés. (n=111) / aux cas attendus (n=102.7)
<b>Costagliola</b> (1998) (non publiée)	<b>Approche capture-recapture*</b> Atteintes démyélinisantes centrales	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2.5 compatible avec un excès statistiquement significatif de cas.
<b>Zipp et al.</b> (1998) (Nature Med 1999 ; 5(9) : 964-65)	<b>Cohorte de 134 698 sujets</b> 1ères poussées d'atteintes démyélinisantes centrales.	1 an : RR = 1.0 [0.3 ; 3.0] 2 an : RR = 1.0 [0.4 ; 2.4] 3 an : RR = 0.9 [0.4 ; 2.1]
<b>Touze et al.</b> (1998) (Neuroepidem 2002 ; 21 : 180-86)	<b>402 cas/722 témoins *</b> 1ères poussées d'atteintes démyélinisantes centrales.	0-2 mois : OR = 1.8 [0.7 ; 4.6] 2-12 mois : OR = 1.6 [0.4 ; 2.0]
<b>Abenhaim et al.</b> (1998) (Non publiée)	<b>520 cas/2505 témoins *</b> Atteintes démyélinisantes centrales et SEP	>2 mois : OR = 1.4 [0.8 ; 2.4] ≤12 mois : OR = 1.6 [0.6 ; 3.9]
<b>Ascherio et al.</b> (2000) (N Engl J Med 2001; 344(5) : 327-32)	<b>192 cas/ 645 témoins</b> SEP	OR = 0.9 [0.5 ; 1.6] <2 ans : OR =0.7 [0.3 ; 1.8]
<b>Confavreux et al.</b> (2000) (N Engl J Med 2001 ; 344(5) : 319-26)	<b>643 patients</b> <b>Etude cas cross-over</b> Risque de SEP	RR = 0.71 [0.4 ; 1.26]
<b>Sadovnick et al.</b> (2000) (The Lancet 2000 ; 355 : 549-50)	<b>Cohorte d'enfants</b> SEP	9 cas / 288 657 enfants versus 5 cas / 289 651 d'enfants après la compagne.
<b>De Stefano et al.</b> (2003) (Arch Neurol 2003 ; 60 : 504-9)	<b>440 cas / 950 témoins</b> SEP	OR = 0.9 [0.6 ; 1.5] <1an : 0.8 [0.4 ; 1.8] 1- 5 ans : 1.6 [0.8 ; 3.0] >5 ans : 0.6 [0.2 ; 1.4]
Hernan et al. (2004) (Neurology 2004 ; 63 : 838-42)	<b>163 cas / 1604 témoins</b> SEP	OR = 3.1 [1.5 ; 6.3]
<p><b>Légende :</b> OR : Odds-ratio, RR : risque relatif, [] : intervalle de confiance * Etudes réalisées à la demande de l' Afssaps ou financées par elle.</p>		

-MALADIES AUTO-IMMUNES : étude V.A.I.D. (Vaccinations and auto-immune disorders) (49)

Cette étude, financée par l'Afssaps, a étudié l'existence d'une relation entre la vaccination contre l'hépatite B et le lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow. Elle a été menée sur les données de la base GPRD (General Practitioners Research Database) au Royaume-Uni. Une approche cas témoins a été réalisée pour estimer l'odds-ratio de chaque association. Les témoins ont été sélectionnés au hasard dans la base de données en appariant sur l'année de naissance, le sexe et le cabinet médical fréquenté par les cas.

### **1) Lupus érythémateux disséminé (LED) (49)**

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et le LED a inclus 255 cas et 2337 témoins. Parmi les cas, 8 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 41 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.6 (IC95 % = [0.8 ; 3.3]), non significatif. Les analyses réalisées dans différents sous-groupes ne font pas apparaître de résultat significatif hormis chez les patients âgés de plus de 40 ans, chez lesquels l'odds-ratio est significativement supérieur à 1 (O.R. = 2.6, IC95 % = [1.1 ; 6.0]). L'odds-ratio est relativement faible, d'un ordre de grandeur tel qu'il est possible que les biais et facteurs de confusion non pris en compte puissent jouer un rôle important. Par ailleurs, dans ce sous-groupe, le nombre de cas vaccinés est faible (6 cas seulement).

### **2) Polyarthrite rhumatoïde**

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la polyarthrite rhumatoïde a inclus 2814 cas et 27040 témoins. Parmi les cas, 52 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 449 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.1 (IC95 % = [0.8 ; 1.4]) non statistiquement significatif. Les analyses par sous-groupes ne font pas apparaître de résultats significatifs (49).

### **3) Maladie de Basedow**

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la maladie de Basedow a inclus 314 cas et 2998 témoins. Parmi les cas, 13 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 77 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.5 (IC95

% = [0.9 ; 2.7]) non statistiquement significatif. Les analyses réalisées dans différents sous-groupes ne font pas apparaître de résultat significatif hormis chez les patients vaccinés depuis plus de 12 mois (OR = 1.8, IC95 % = [1.0 ; 3.4]) (49).

L'étude V.A.I.D. n'a pas établi l'existence d'un accroissement significatif du risque pour le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow. Cependant, les résultats d'analyses par sous-groupes suggèrent la possibilité d'une élévation du risque pour le lupus chez les patients âgés de plus de 40 ans vaccinés contre l'hépatite B, et une élévation du risque de maladie de Basedow associée à la vaccination contre l'hépatite lorsque la fenêtre de temps considérée est supérieure à 12 mois. Ces résultats, même s'ils atteignent le seuil de signification statistique, ne peuvent être considérés comme probants en raison de problèmes méthodologiques qui les rendent également compatibles avec des résultats fortuits (résultats d'analyse en sous-groupe, sous-groupes avec très peu de cas vaccinés, absence d'hypothèse *a priori*, odds-ratios faiblement augmentés et donc susceptibles d'être liés à des biais et facteurs de confusion non pris en compte).

Cependant, l'étendue des intervalles de confiance ne permet pas pour ces pathologies non plus, d'exclure la possibilité d'un accroissement du risque.

#### **4-Association vaccination anti-hépatite B et diabète type I :**

Le groupe d'experts de l'Afssaps indique que les données actuelles disponibles dans la littérature ne permettent pas d'établir un lien entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'un diabète de type 1. L'analyse des 28 cas de diabètes déclarés à l'Afssaps ne permet pas de conclure. Dans aucun cas, la preuve formelle d'une immunisation n'a pu être apportée sachant qu'aucune détermination d'anticorps spécifiques du diabète n'a été faite avant la vaccination. (54)

#### **-HEPATITE VIRALE B ET LEUCEMIE :**

Quatre études (Allemagne, France (deux études cas-témoins) et Nouvelle-Zélande) ont analysé l'effet de la vaccination (et plus précisément de la vaccination contre l'hépatite B) sur la leucémie infantile. Aucune n'a confirmé qu'il pouvait y avoir un risque accru de leucémie à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B ou de toute autre vaccination infantile habituelle(65).

## **-VACCINATION ANTI-HEPATITE VIRALE B ET SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE**

Ce syndrome de fatigue chronique a été signalé au Canada, il a fait l'objet de 3 études cas-témoins, celles-ci avaient étudié la question et toutes trois présentaient des faiblesses. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a conclu sur la base des données disponibles, qu'il n'y avait aucune évidence pour soutenir l'hypothèse d'une association (46).

### **N-ÉVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE : (34,6)**

Évaluer le rapport bénéfices/risques de la vaccination anti-VHB alors que la réalité d'effets indésirables succédant à la vaccination n'est pas confirmée peut sembler paradoxal. Néanmoins, les deux études qui ont été réalisées, en France (préadolescents) et en Italie (préadolescents et jeunes adultes), ont montré un rapport positif en faveur de la vaccination.

Comme support à la décision publique, le rapport bénéfices/risques doit pouvoir être réévalué avec l'évolution éventuelle de l'estimation des risques liés à l'emploi des vaccins contre le VHB tout en tenant compte de la situation épidémiologique pré-vaccinale.

Une première analyse bénéfice-risque de la vaccination a été réalisée en 1998 en France comparant entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B (37, 66). Les données considérées sont celles de pharmacovigilance concernant les premières atteintes démyélinisantes. Trois groupes ont été constitués : nourrissons, pré-adolescents et adultes à risque. Aucun cas d'affection démyélinisante n'était notifié à l'époque chez les enfants de moins de 7 ans. Par conséquent, aucun signal ne poussait à recommander un changement chez le nourrisson. 161 notifications avaient été relevées chez l'adulte, ce qui correspond à une incidence d'environ 1 pour 100 000 sujets vaccinés (15 millions de sujets adolescents et adultes avaient été vaccinés). Pour les adultes à risque le bénéfice apparaissait donc très supérieur au risque potentiel. La balance est moins évidente pour les pré-adolescents en raison du nombre élevé de sujets à vacciner. Pour une cohorte théorique annuelle d'enfants de 11 ans, vaccinés et suivis jusqu'à 35 ans, les risques liés à la vaccination, mesurés par l'incidence des premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës attribuables à la vaccination dans l'hypothèse d'une association, ont été comparés avec les bénéfices de la vaccination. Un taux de notification tous âges confondus de

40 % et un risque relatif de survenue d'atteinte démyélinisante allant jusqu'à 2 ont été pris en compte. Le bénéfice de la vaccination a été mesuré en termes d'hépatites aiguës fulminantes et de cirrhoses évitées.

L'analyse actualisée sur la base des données disponibles en 2000 montre que le nombre des premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës potentiellement attribuables à la vaccination dans la cohorte de 800 000 pré-adolescents serait compris entre 0 et 2. Dans le scénario de base retenu, l'incidence des complications serait de 14 ou 21 hépatites aiguës fulminantes évitées et de 28 ou 50 cirrhoses évitées, selon que les cas sont ou non actualisés dans le temps, pour tenir compte du décalage temporel entre la vaccination d'une part et la survenue des complications sévères de l'infection par le VHB en l'absence de vaccination d'autre part.

Une deuxième analyse étudiant risque et efficacité de la vaccination contre l'hépatite B avec analyse de décision a été réalisée son objectif était de définir la stratégie optimale de vaccination contre l'infection de l'hépatite B en termes de rapport entre l'efficacité et le risque. Plusieurs stratégies emboîtées ont été comparées avec pour référence la stratégie sans vaccination (Stratégie 1) et un calcul du rapport efficacité/risque (RE) a été réalisé (22). La stratégie 2 ne cible que les groupes à haut risque. La stratégie 3 ajoute les nourrissons à la stratégie 2, la stratégie 4 ajoute les adolescents à la stratégie 3 et la stratégie 5 couvre les scolaires. La stratégie 2 existe actuellement au Royaume-Uni, la stratégie 3 a été adoptée par l'Allemagne, la stratégie 4 par la France depuis 1998 ainsi que par les Etats-Unis. La stratégie 5 a été appliquée en France entre 1994 et 1997.

Les événements liés à l'hépatite et les événements liés au vaccin ont été calculés en simulant les 5 stratégies pour la population française de 1999, en tenant compte des dernières données disponibles. Le rapport risque-efficacité est largement en faveur de la vaccination quelle que soit la stratégie retenue. Le risque lié au vaccin est faible par rapport au bénéfice attendu. Les différences entre les rapports obtenus pour chaque stratégie sont peu importantes. L'impact sur le choix de la meilleure stratégie des variations d'estimation des événements liés à l'hépatite semble plus important que celui des variations d'estimations des événements indésirables liés au vaccin. Le risque d'hépatite chronique est l'élément déterminant.

Dans le cas particulier des personnes ayant un apparenté du premier degré (père, mère, frère ou sœur) atteint de SEP, le risque de sclérose en plaques est beaucoup plus élevé de l'ordre de 30 fois à 50 fois supérieur (51). Dans ce cas, le bénéfice et le risque de la vaccination doivent être pesés au cas par cas par le médecin traitant et doit tenir compte des facteurs de risque respectifs de SEP et d'hépatite B.

Ces analyses décisionnelles montrent donc que les bénéfices de la vaccination restent supérieurs aux éventuels risques dans différents scénarios envisagés en fonction de l'importante incertitude entourant certains paramètres comme le taux de sous notification. Pour conclure cet état des connaissances sur le rapport bénéfice/risque, il faut noter trois points importants :

1) Le risque d'encéphalite aiguë démyélinisante (EAD), s'il existe, est immédiat alors que les risques de complications de l'hépatite sont retardés.

2) Si on considère qu'il existe un risque d'effet indésirable lié au vaccin, une information précise préalable à la vaccination de l'individu et/ou de ses parents est indispensable, ce qui rend la stratégie de vaccination scolaire peu réaliste.

3) A risque constant, le rapport bénéfice/risque d'un programme de vaccination au long cours comme celui contre l'hépatite B, se réduit au fur et à mesure que sa mise en oeuvre produit les effets attendus. Ainsi, plus la réduction de l'incidence est élevée (en fonction du temps et l'efficacité de la stratégie vaccinale), moins les bénéfices additionnels futurs de la vaccination seront importants. En conséquence toute réévaluation du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte dans le calcul du bénéfice la part correspondant à la réduction attendue de l'incidence et celle représentée par le maintien d'une prévalence réduite antérieurement par le programme. Un calcul du bénéfice qui négligerait de comptabiliser les acquis antérieurs conduirait à arrêter sur cette base tout programme qui tendrait vers une éradication de la pathologie. C'est par exemple le cas de la vaccination contre la diphtérie et la poliomyélite.

## **O- EVALUATION ECONOMIQUE :**

Dans une perspective de société prenant en compte les coûts indirects (pertes de gains, cotisations d'assurances, etc.) toutes les stratégies de vaccination, qu'elles soient ciblées (dépistage prénatal) ou généralisées, présentent un rapport coût-bénéfice favorable. En d'autres

termes, les coûts liés à la vaccination sont inférieurs aux coûts liés à la maladie en l'absence de prévention. Toutefois, la vaccination généralisée présente un rapport au moins deux fois plus favorable que la vaccination ciblée. Traduit en rapport coût-efficacité, qui ne tient compte que des coûts médicaux directs à l'exclusion des coûts sociaux, le coût par année de vie sauvée ou par décès prévenu est au moins deux fois inférieur pour la vaccination généralisée (67).

### **P- INDICATIONS :** (45)

Tous les enfants âgés de moins de un an doivent recevoir la série complète d'injections anti-hépatite B. La nécessité d'une vaccination de rattrapage pour les classes d'âge supérieures et pour certains groupes à risque variera selon les pays.

### **Q- CONTRE-INDICATIONS :** (45)

Il existe peu de raisons de ne pas administrer ou de retarder l'administration du vaccin anti-hépatite B. Trop souvent, les vaccinations sont différées ou refusées parce que les agents de santé estiment à tort que certaines affections constituent des contre-indications à l'administration du vaccin. Un enfant présentant des antécédents de réaction allergique grave (par exemple urticaire généralisée, difficultés respiratoires, oedème buccal et pharyngé, hypertension, choc) à une dose de vaccin anti-hépatite B ne doit pas recevoir de nouvelles doses.

Ne constituent PAS des contre-indications :

- Une maladie mineure, comme une infection des voies respiratoires ou une diarrhée avec température inférieure à 38,5 °C ;
- Une allergie ou un asthme ;
- Des antécédents familiaux de convulsions ;
- Une antibiothérapie ;
- Une infection à VIH ;
- L'allaitement au sein ;
- Des antécédents de crise (convulsive ou épileptique) ;
- Des maladies chroniques : cardiaques, pulmonaires, rénales ou hépatiques ;

- Des maladies neurologiques stables, telles une infirmité motrice cérébrale ou une trisomie 21 ;
- La prématurité ou un faible poids de naissance ;
- Des antécédents d'ictère à la naissance.

## **R- ASPECTS TECHNIQUES DE LA VACCINATION ANTI-HEPATITE B :** (45)

### **1-Administration**

Le vaccin anti-hépatite B est injecté par voie intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse (nourrissons) ou le muscle deltoïde (enfants plus âgés), **pas dans la fesse**. 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.

### **2-Matériel d'injection**

Le matériel d'injection requis pour la vaccination contre l'hépatite B est identique à celui utilisé pour les vaccins du Programme élargi de vaccination (PEV) (à l'exception du BCG) :

- Seringues de 0,5 ml (autobloquantes) ;
- Dans les services de vaccination où les seringues stérilisables sont encore utilisées, une seringue stérilisée de 0,5 ml devrait être utilisée ;
- dans les cas où on ne dispose ni de seringues autobloquantes, ni de seringues stérilisables, les seringues jetables standard (0,1 ml ou 2,0 ml) ne doivent être utilisées qu'UNE SEULE FOIS et jetées après utilisation conformément aux normes de sécurité;
- Une aiguille de 25 mm, de calibre 22 ou 23 est recommandée.

### **3-Interchangeabilité**

Les différents types et formulations des vaccins contre l'hépatite B sont interchangeables. Les vaccins de divers types et divers fabricants peuvent être utilisés pour chaque dose qu'un enfant reçoit.

#### **4-Dosage**

La dose pédiatrique standard est de 0,5 ml.

#### **5-Approvisionnement en vaccin**

Dans la plupart des pays dont le Maroc, l'approvisionnement en vaccin anti-hépatite B soutenu par le Fonds Mondial pour les Vaccins passera par les voies d'approvisionnement de l'UNICEF.

On estime le nombre de doses de vaccin anti-hépatite B requises en se basant sur la taille de la cohorte de naissance, le taux de couverture vaccinale avec le DTC et le nombre de doses prévues par le calendrier vaccinal. Il faut également tenir compte du gaspillage éventuel et de l'espace disponible pour le stockage des vaccins.

#### **6-Présentation**

Les vaccins anti-hépatite B sont généralement présentés sous forme liquide dans des flacons monodose et multidose, et dans les systèmes d'injection monodose pré-remplis.

#### **7-Volumes de stockage et de transport**

Les volumes de stockage des vaccins anti-hépatite B fournis par l'UNICEF (flacon et son emballage et autre emballage) sont indiqués ci-après : Le volume total de stockage pour les autres vaccins du PEV (BCG, DTC, rougeole, VPO, TT) représente environ 11,0 cm<sup>3</sup> par dose).

#### **8-Chaîne du froid**

La température de conservation du vaccin anti-Hépatite B est identique à celle du vaccin DTC, soit 2 °C à 8 °C. Il ne faut jamais congeler le vaccin anti-Hépatite B. La congélation détruit son potentiel.

L'introduction du vaccin anti-Hépatite B dans les calendriers nationaux de vaccination infantile nécessite des vérifications de la chaîne du froid à tous les niveaux administratifs pour :

- Garantir la disponibilité de la capacité de stockage requise ;
- S'assurer de l'existence de règlements et de procédures qui empêchent toute congélation du vaccin anti-Hépatite B.

### **9-Sécurité des injections**

Les vaccins anti-hépatite B fournis par le Fonds Mondial pour les Vaccins seront accompagnés de seringues autobloquantes et de boîtes sécurisées. Les responsables à tous les niveaux doivent s'assurer de la disponibilité des réserves à tout moment, de sorte que les injections soient toujours réalisées avec des systèmes d'injection stériles. Il faut également vérifier le bon usage et l'enlèvement des boîtes sécurisées destinées à ces matériels.

### **10-Formation**

La formation des agents de santé est essentielle car ces derniers sont responsables de la manipulation et de l'administration du vaccin anti-hépatite B ; ils constituent en outre une source majeure d'information pour les parents et autres personnes intéressées du grand public.

### **11-Information et communication**

Il est important de déployer des efforts en matière d'information et de communication afin de susciter soutien et engagement vis-à-vis du nouveau vaccin et d'en garantir une manipulation et une administration correctes. Ces efforts s'adressent en premier lieu aux décideurs/ personnes influentes, au personnel de santé et au grand public (incluant les parents).

# CONCLUSION

Le vaccin contre le virus de l'hépatite B est utilisé à une large échelle depuis plus d'une vingtaine d'années et a démontré sa capacité à réduire l'incidence des infections par le VHB et celle de ses complications graves, en particulier le carcinome hépatocellulaire.

Les schémas vaccinaux et les cibles de la vaccination sont bien identifiés. Une pratique bien adaptée de la vaccination devrait prévenir la survenue d'une bonne proportion des hépatites fulminantes, des portages chroniques du VHB et des carcinomes hépatocellulaires par an.

Les études épidémiologiques ont démontré l'absence de complication sévère liée à la vaccination contre le VHB et une récente conférence de consensus a recommandé une pratique large de la vaccination des nouveau-nés et des sujets à risques et des mesures d'information à l'usage du grand public, visant à répondre aux multiples questions suscitées par la pratique de la vaccination VHB.

Cette vaccination doit être le résultat d'un effort commun entre les autorités de santé, les acteurs de santé publique et les médecins traitants. Elle reste un acte médical dont les bénéfices doivent être pesés à l'échelon individuel.

# RESUMES

## RESUME

L'hépatite virale B est un fléau mondial. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la mortalité imputée à cette maladie vient au 9<sup>ème</sup> rang des causes de décès dans le monde. Les thérapeutiques actuelles de cette affection sont d'efficacité moindre, d'effets secondaires importants et de coût très élevé. Par conséquent, La vaccination contre cette maladie est l'option la plus raisonnable en terme de santé publique.

Ce travail est une étude analytique des données recueillies au niveau du ministère de la santé marocain et du service d'infrastructure et d'actions ambulatoires préfectorales (SIAAP) de Marrakech portant sur l'état de la vaccination contre l'hépatite virale B au Maroc et dans la région de Marrakech de 2000 jusqu'à 2005.

La stratégie actuelle au Maroc en terme de vaccination anti-hépatite B est de vacciner les nourrissons moins de un an et le personnel médical et paramédical, sans aucune législation qui l'oblige à ce groupe à risque.

Le schéma employé comporte 3 injections ; une dose à la naissance, donnée avec le BCG, puis à 14 semaines et en suite à 9 mois (0, 14 semaines, 9 mois).

Les taux de couvertures ont évolués à l'échelle nationale de 43% en 2000 à 96 % en 2005. Dans la région de Marrakech, ils ont grimpé de 75% (2000) à 96% (2004). Ils étaient proches d'autres vaccins du programme national d'immunisation (PNI), avec un pourcentage de différence entre HB3 et DTC3 qui n'a pas excédé 3 %.

Il existe une énorme disparité entre le monde rural et urbain en terme de couverture vaccinale, posant toujours le problème d'accessibilité aux soins dans le milieu rural.

Quoique, le Maroc a fait un pas courageux en intégrant ce vaccin dans son programme national de vaccination (PNI), malgré qu'il est un peu tard. Cependant, il faut revoir la stratégie vaccinale actuelle pour élargir la population cible afin de comporter les préadolescents et les groupes à risque.

## SUMMARY

The viral hepatitis B is a world plague. According to the World Health Organization (WHO), the mortality charged to this disease is in the 9th rank among the causes of the death in the world. The therapeutic current ones of this affection are less effective, besides, there are important side effects of therapeutic and they are costly. Consequently, vaccination against this disease is the most reasonable option in term of public health.

This work is an analytical study of the data collected on the level of the Moroccan ministry for health and service of infrastructure and prefectoral ambulatory actions (SIAAP) of Marrakech concerning the state of vaccination against the viral hepatitis B in Morocco, namely; in the area of Marrakech since 2000 to 2005.

The current strategy in Morocco in term of vaccination anti-hepatitis B is to vaccinate the infants less than one year and the medical and ancillary medical personnel, without any legislation which obliges it in this group at the risk.

The diagram employed comprises 3 injections, the first with the birth given with the BCG, second at 14 weeks and the third in 9 months (0, 14 weeks, 9 months).

The cover rates raise through the country from 43% in 2000 to 96% in 2005 and in the area of Marrakech from 75% (2000) to 96% (2004). They are close to other vaccines of the national program of immunization (PNI), with a percentage of difference between HB3 and DTC3 which does not exceed 3%.

There is an enormous disparity between the rural and urban world in term of vaccine cover, always posing the problem of accessibility to the care in the rural medium.

Though, Morocco took a courageous step by integrating this vaccine in its national program of vaccination, although it is a little late. However; it is necessary to re-examine the current vaccine strategy to reach the population targets in order to comprise the préadolescents and the groups at the risk.

## ملخص

يعتبر الالتهاب الكبدي الفيروسي نوع "ب" آفة عالمية. حسب المنظمة العالمية للصحة، فإن نسبة الوفيات المترتبة عن هذا المرض -بسبب مضاعفاته الخطيرة والمتمثلة في تشمع وسرطان الكبد- تأتي في الرتبة التاسعة من حيث أسباب الوفيات في العالم. أما العلاجات الحالية لهذا الوباء ففعاليتها ضعيفة، والأعراض الجانبية التي تخلفها كثيرة، زيادة على تكلفتها العالية.

لذا، فإن التلقيح ضد هذا المرض حسب خبراء الصحة العامة هو الوسيلة الأنجع لمكافحته. يعتبر هذا العمل، دراسة تحليلية لمعطيات المحصل عليها من طرف وزارة الصحة المغربية ومصحة التجهيز والأنشطة المتنقلة بعمالة مراكش والمتعلقة بحالة التلقيح ضد الالتهاب الكبدي الفيروسي نوع "ب" في المغرب ومنطقة مراكش ابتداء من 2000 إلى 2005.

يتبع المغرب حاليا إستراتيجية للتلقيح ضد هذا المرض، وذلك بتلقيح الفئة العمرية أقل من سنة، وكذلك موظفي القطاع الطبي، إلا أنه لا يوجد لحد الآن أي تشريع في هذا الباب يفرض عليهم ذلك. البروتوكول التلقيحي المعتمد يشمل على ثلاث حقنات، الأولى عند الولادة والثانية بعد 14 أسبوعا أما الثالثة عند الشهر التاسع (0، 14 أسبوعا، 9 أشهر).

نسبة التغطية المتعلقة بهذا التلقيح في المغرب تزايدت من 43% مسجلة سنة 2000 إلى 96% سنة 2005. نفس التطور لوحظ في منطقة مراكش إذ تزايدت نسبة تغطية التلقيح المذكور من 75% سنة 2000 إلى 96% سنة 2004. وذلك وفي كلتا الحالتين بفارق بسيط عن النسب المسجلة فيما يخص تغطية التلقيح ضد الدفتيريا والكزاز والذي لم يتجاوز 3%.

إلا أنه ورغم المجهودات التي تقوم بها الوزارة في هذا الصدد، يوجد فرق شاسع بين العالم القروي والحضري من حيث التغطية التلقيحية. مما يطرح المشكل العام لتغطية الوسط القروي بالوسائل الصحية الضرورية.

لقد خطى المغرب خطوة شجاعة بإدخاله التمنيع ضد هذا المرض في برنامجه الوطني للتلقيح، غير أنه يجب مراجعة الإستراتيجية المتبعة حاليا، وذلك ليشمل التلقيح الأطفال في سن المراهقة والمجموعات المتعرضة لخطر الإصابة بهذا الداء.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. Alexander G, alsh K.**

Chronic viral hépatitis

Inter J Clinical Practice 2000; 54 (7) : 450–56.

**2. Amri F, Pousse H, Gueddiche MN, Radhouane M, Sfar MT, Kharrat H, *et al.***

Les cirrhoses et les maladies cirrhogènes de l'enfant tunisien. Étude multicentrique de 65 cas. Pédiatrie 1992 ; 47 : 473– 5.

**3. Asselah T., Castelnau C., Boyer N., *et al.***

Traitement de l'hépatite chronique B.

*Gastroentérol Clin Biol.* 2004, 28 :1215–1227.

**4. Bailly. F, Zoulim. F.**

Les hépatites chroniques B: histoire naturelle et traitements.

*Gastroenterol Clin Biol.* 2002 ; 26 : 492–500.

**5. Barin. F, Perrin. J, Chotard. J, Denis. F, Ndoye. R , *et al.***

Cross sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal.

Basel, 1981, pp. 148–162.

**6. Bégaud. B, Dartigues. J–F, Degos. F, Denis. F, Gaudelus. J et al.**

Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France.

Version définitive du 15 février 2002.

**7. Benkhaldoun. L, Sadik. M, Nadir. S, Alaoui. R, Cherkaoui. A.**

Infection par le virus de l'hépatite B : physiopathologie et histoire naturelle.

*Cah Med.* 2005 ; 84 (7) : 32–33.

**8. Bigot. KA, Kodjoh. N, Zohoun. IS, Hountondji. A, Latoundji. S, *et al.***

Seroprévalence de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes et leurs enfants.

*Méd Afr Noire*, 1992 , 39 : 487–490.

**9. Boulaajaj. K, Elomari. Y, Elmaliki. B et al.**

Infections virales : VHC, VHB et VIH chez les hémodialyses, CHU Ibn–Rochd, Casablanca. *Néphrol Ther.* 2005 ; 5(1) : 274–284.

**10. Brian J. McMahon; Dana L. Bruden; Kenneth M. Petersen; Lisa R. et al.**

Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccination: Results of a 15–Year Follow–up”

*Ann Inter Med.* 2005; 142 (5): 333.

**11. Brodin. M.**

Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux.  
Rapport d'orientation de la commission d'audition. Afssaps 2004. Texte de recommandations  
9 p.

**12. Cetaf, InVS, Cpm.**

Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de  
l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine  
2003,2004. InVS 2005.

**13. Chakib. A, Himmich. H.**

Prévalence des marqueurs sériques de l'hépatite virale B chez l'enfant marocain.  
Cah Med. 2005 ; 88 (7) : 30-31.

**14. Chang. M-H.**

Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B  
immunization.  
Liver Int. 2003, 23: 309-314.

**15. Coursaget. P, Leboulleux. D, Gharbi. Y, Enogat. N, Ndao. MA, Coll- Seck. AM, et al.**

Etiology of acute sporadic hepatitis in adults in Senegal and Tunisia.  
Scand J Infect Dis 1995; 27: 9-11.

**16. Coursaget. P, Simpson. B, El Goulli. N, Ben Khélifa. H, Kastally. R.**

Hepatitis C core antibody detection in acute hepatitis and cirrhosis patients from Tunisia.  
Pathol Biol (Paris) 1992; 40: 646-8.

**17. Coursaget. P, Yvonnet. B, Relyveld. E-H, Barres. J-L, DIOP-MAR, CHIRON. J-P.** Simultaneous  
Administration of Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Polio and Hepatitis B Vaccines in a Simplified  
Immunization Program:Immune Response to Diphtheria Toxoid, Tetanus Toxoid, Pertussis, and  
Hepatitis B Surface Antigen.

Infect Immun. 1986; 51: 784-787.

**18. Das. K, Gupta. RK, Kumar. V, Kar. P.**

Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of  
forty years and response of a booster dose among nonresponders.

World J Gastroenterol 2003; 9(5): 1132-1134.

**19. Davis. HL, Michel. ML, Mancini. M.**

Direct gene transfer in skeletal muscle : plasmid DNA-based immunization against hepatitis B virus surface antigen.

Vaccine. 1994; 12: 1503-9.

**20. Davis. HL, Michel. ML, Mancini. M.**

DNA-mediated immunization to the hepatitis B surface antigen in mice : aspects of the humoral response mimic hepatitis B viral infection in humans.

Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 5307-11.

**21. Degos. F.**

Vaccination contre le VHB : les experts de l'INSERM et de l'ANAES prennent position.

Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: 50-53.

**22. Detsky. A, Naglie. G, Krahn. M, Naimark. D, Redelmeir. D.**

Primer on medical decision analysis: part 1- getting started.

Med Decis Making. 1997; 17: 123-125.

**23. Dusheiko. G, Hoofnagle. JH.**

Hépatite B épidémiologie (transmission, profil épidémiologique).

*Hépatologie clinique*. Paris, Flammarion, 1993, pp. 573-576.

**24. EASL international consensus conference on hepatitis B - 13-14 september 2002. Geneva**

Switzerland. *J Hepatol*, 2003, 38: 533-540.

**25. El Goulli. N, Coursaget. P, Chiron. JP, Kastally. R, Ben Khalifa. H, Chouchi. M.**

Hepatitis B virus infection in Tunisia.

IARC Sci Publ. 1984 ; 63 : 199-211.

**26. Francis. J, Mahoney. F.**

Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection.

Clin Microbiol Rev. 1999, 12, 2: 351-366.

**27. GalaxoSmithKline.**

Engerix B: the gold standard in Hepatitis B Protection.

Product monograph, GalaxoSmithKline biologicals 2002.

**28. Ganem. D, Prince. A.M.**

Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences.

N Engl J Med, 2004, 350: 1118-111.

**29. Genevieve. A, Losonsky. S-S, Wasserman. I-S, Mahoney. F, et al.**

Hepatitis B Vaccination of Premature Infants: A Reassessment of Current Recommendations for Delayed Immunization.

*Pediatrics*. 1999; 103: 14– 22.

**30. Gorgi. Y, Ayed. Kh, Jenhani. F, Pichoud. C, Trepo. C.**

Prévalence des marqueurs du virus de l'hépatite B dans la région de Tataouine (Sud Tunisien).

Arch Inst Pasteur Tunis 1989 ; 66 : 251–61.

**31. Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale (SEVHEP), Office fédéral de la santé publique, Commission suisse pour les vaccinations (CSV).**

Recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B.

Mise à jour décembre 1997. Texte de recommandations. 19 p.

**32. Guido. F, Hallauer. J, Van Damme. P.**

Hepatitis B vaccination: how to reach risk groups.

Vaccine. 2002; 21: 1–4.

**33. Houissa. R, Gharbi. Y, Coursaget. P, El Goulli. N.**

Épidémiologie de l'hépatite B en Tunisie.

Arch Inst Pasteur Tunis 1988 ; 65 : 53–8.

**34. INSERM, ANAES.**

Vaccination contre le virus de l'hépatite B.

RÉUNION DE CONSENSUS ; 10–11 septembre 2003; Faculté de médecine Xavier-Bichat – Paris.

Texte de recommandations ; 17 p.

**35. Janssen. H.L., Van Zonnenveld. M, Senturk. H, et al.**

Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for Hbe-positive chronic hepatitis B : a randomised trial.

*Lancet*, 2005, 365: 123–129.

**36. Lahzaoui. M, Chakib. A, Bouziane. N, Aderdour. M.**

Hépatite virale B et grossesse.

Cah Med. 2005 ; 88(7) : 14–16.

**37. Lévy-Bruhl. D, Rebière. I, Desenclos. J , Drucker J.**

Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B.

BEH. 1999 ; 9 : 1–4.

**38. Maiga. YI, Marjole. T, AG RHALLY. A, PILLOT. J.**

Transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant à Bamako au Mali.

*Bull Soc Pathol Exot.* 1992, 85 : 5-9.

**39. Maupas. P, Chiron. JP, Goudeau. A, Coursaget. P, Perrin. J *et al.***

Epidémiologie et conséquences pathologiques du portage chronique du virus de l'hépatite B au Mali.

*Bull Soc Pathol Exot.* 1981, 74: 722-732.

**40. Maupas. P, Goudeau. P, Cousaget. J, Drucker. J, Bragros. P.**

Immunization aganist hépatitis B in man.

*Lancet.* 1976; 1367-70.

**41. Maupas. P, Goudeau. P, Cousaget. J, Drucker. J, Bragros. P.**

Hepatitis B vaccine : efficacy in high risk setting, a tow years stady.

*Intervirolgy.* 1978; 10: 196-208.

**42. Merle.P, Trepo. C.**

Vaccination contre l'hépatite B.

*Arch Pédiatr.* 1998; 5 : 326-32.

**43. Mifdal. H, El Maliki. B, Benchemsi. N.**

Dépistage et risqué résiduel en transfusion sanguine au centre de transfusion de Casablanca.

Premier symposium international de virologie ; Marrakech Décembre 2003.

**44. Ministère de la Santé-Maroc.**

Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) 2003-04.

Ministère de la Santé. DPRF/DPE/SEIS. Rabat, Maroc. [www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma)

**45. OMS, DÉPARTEMENT VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES.**

Vaccination contre l'hépatite B, Introduire le vaccin contre l'hépatite B dans les services nationaux de vaccination.

WHO/V et B/01.28.

**46. OMS, RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, No 2, 13 JANVIER 2006 ; p 18 ;**

<http://www.who.int/tdr/>

**47. Ouzan. D.**

Les hépatites et leurs virus.

Ellipses Edition (Paris) 2000. pp. 3-43.

**48. Peyrethon. C.**

Hepatitis B : prevention, compensation.

*Arch Mal Prof Env.* 2005; 66 : 263-273.

**49. REPUBLIQUE FRANÇAISE, DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS ET DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES.**

VACCINATION ANTI-HEPATITE B, MISE À JOUR DES DONNEES ET DES ETUDES DE PHARMACOVIGILANCE.

CTV et CSHPF septembre 2004. Texte des recommandations. 5 p. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

**50. Robinson. WS.**

Hepatitis B virus and hepatitis D virus – Infectious diseases and their etiologic agents. Mandell. 1995; 4.

**51. Sadovnick. AD, Baird. PA ,Ward. RH.**

Multiple sclerosis : updated risks for relatives.

Am J Med Genet. 1988; 29: 533–541.

**52. Safer. L, Ben Chaabene. N, Melki. W, Saffar. H.**

Épidémiologie des hépatites virales en Tunisie.

Rev Epidemiol Sante Publique, 2006, 54 : 377–383.

**53. Saïd. S, Larouze. B, Biaud. JM, Sabbagh. K, Yang. C, Gaumer. B, et al.**

Seroepidemiology of hepatitis B in a population of children in central Tunisia.

Int J Epidemiol. 1985;14 : 313–7.

**54. SIDIBÉ. S, SACKO. M, SANGHO. HA, SACKO. BY, DOUMBO. O, TRAORÉ. I.**

Epidémiologie de la transmission mère–enfant du virus de l'hépatite B dans le district de Bamako.

*L'Eurobiologiste*. 2000 ; 34: 93–96.

**55. STORCH. G–A.**

viral hepatitis

Essentials of diagnostic virology. Churchill Livingstone 1999. Chapitre 8 ; pp 115–127.

**56. THIVOLET. C, VIALETTES. B, BOITARD. C, BRINGER. J.**

ABSENCE DE PREUVES POUR UN LIEN POSSIBLE ENTRE VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE VIRALE B ET SURVENUE D'UN DIABÈTE DE TYPE 1. Rapport d'un groupe d'experts de l'ALFEDIAM.

Diabetes Metab. 1999, 25 : 441–445.

**57. Torresi. J.**

The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus,

J Clin Virology. 2002; 25: 97–106.

**58. TRÉPO. JC.**

Virus des hépatites.

Rev Prat (Paris). 1995, 45: 161–167.

**59. Triki. H.**

Épidémiologie des virus des hépatites B, C et Delta dans la population générale et les cirrhoses hépatitiques en Tunisie.

Arch Inst Pasteur Tunis. 1994 ; 71 : 403–6.

**60. TWAGIRUMUKIZA. M.**

Vaccins anti-hépatite B : Note de synthèse et position de l'OMS.

30 juillet 2004 ; [www.who.org](http://www.who.org).

**61. Ulmer. JB, Donnelly. JJ, Parker. SE, et all.**

Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protéine. Science.

1993 ; 259: 1745–9.

**62. Wang. R-X, Greet. J-B, Jan van. H, Gijsbert C. de Gast.**

Long term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination.

World J Gastroenterol. 2004; 10; 2: 260–263.

**63. WHO datas, departement of immuization.**

Geographic pattern of hepatitis B prevalence.

vaccines and biologicals (IVB), 7 julay 2004.

**64. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system 2006 global summary- country**

profile: Morocco, Tunisia, Mali, Senegal, France . [www.who.com](http://www.who.com)

**65. WHO, WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO. 4, 24 JANUARY 2003. 78, 17-24.**

<http://www.who.int/wer>

**66. Wolf. JA, Malone. RW, William. P, et all.**

Direct gene transfert into mouse muscle in vivo.

Science.1990; 247: 1465–8.

**67. Zarski. J-P.**

Épidémiologie de l'hépatite chronique B.

Presse Med. 2006; 35: 304–7.

**68. Zurn. P, Danthine. JP.**

Economic evaluation of alternative vaccination strategies against hepatitis B in Switzerland.

Commissioned by the Swiss Federal Office of Public Health.

Final report. Lausanne, December 1996.