



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année : 2015

Thèse n° : 08

**Taux d'immunisation chez le personnel de santé
vacciné contre le virus de l'hépatite B, au CHU
Mohammed VI de Marrakech**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/02/2015

PAR

Mr. Ismail IGHACHANE

Né le 10/08/1985 à Taroudant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

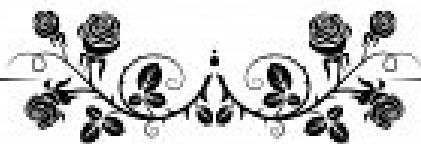
MOTS-CLÉS :

Personnel de la santé- vaccin de l'hépatite B- anticorps anti-HBs.

JURY

Mr. S.Zouhair Professeur de Microbiologie Virologie	PRESIDENT
Mr. B.Admou Professeur agrégé d'Immunologie	RAPPORTEUR
Mme. Z. Samlani Professeur agrégée de gastroentérologie	} JUGES
Mme. K. Zahlane Professeur agrégée de Microbiologie Virologie	
Mme. N. Tassi Professeur agrégée de Maladies infectieuses	
Mme. L H. Daki Médecin du travail au CHU Mohammed VI	MEMBRE ASSOCIE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدقة الله العظيم



Serment d'hypocrate

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





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen par Interim: Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie

DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUISS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie-générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*

Je dédie cette thèse à ...



ALLAH

*Tout puissant
Qui m'as inspiré
Qui m'as guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A la mémoire de ma mère

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse
En ton absence...
Ton soutien n'a pas cessé même après ta mort
Tu resteras à jamais gravé dans mon cœur
Je vous dédie mon travail
Que ton âme repose en paix*

A mon père

*Pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma
gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices
pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la
consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne
saurais arriver là où je suis. J'espère rester toujours digne de votre
estime.*

A mes oncles et mes tantes

*Ali, Hassan, Abderrazak, Abdelkader, Radia, Aïcha ...
Je vous dédie ce travail en témoignage de soutien
Que vous m'avez accordé et en reconnaissance
des encouragements durant toutes ces années
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère*

A la mémoire de mon oncle Brahim

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse
En ton absence...
Que ton âme repose en paix*

A mes cousins et cousines

Zakaria, Abdellah, Hicham, Habiba...

*Vous m'avez toujours offert soutien et réconfort
J'exprime envers vous une profonde admiration,
Reconnaissance et attachement inconditionnels*

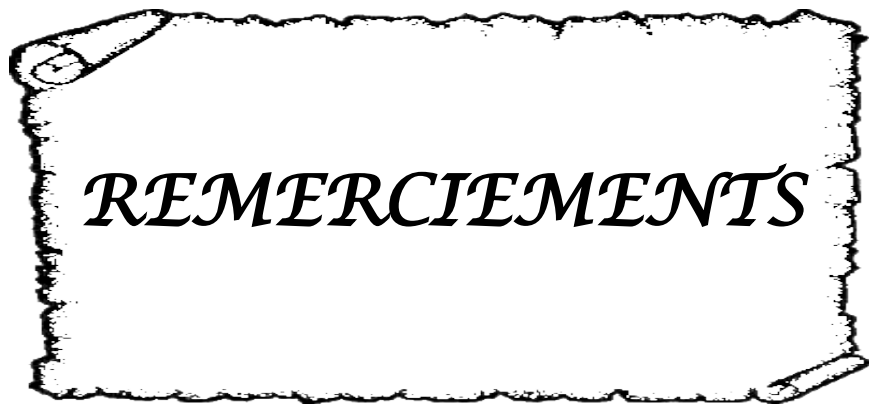
A mes amis (es) et collègues

Hatim, Kamal, Zakaria, Loubna ...

*Je vous remercie pour votre soutien
tout le long de ces années de travail et pour les moments
passés de joie ou de tristesse.*

A mes amis (es) d'enfance

A tout ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS

A notre maître et rapporteur de thèse :

Pr. Brahim Admou

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de ce travail. J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haut estime.

A notre maître et président de thèse :

Pr. Saïd Zouhair

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Zouhour Samlani

Vous avez accepté avec la gentillesse qui vous est coutumière de juger notre travail. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Kawtar Zahlane

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Noura Tassi

Nous vous remercions de nous avoir honorés 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 invité en tant que membre associé:

Dr. Lalla Hind Daki

Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez prodigué.

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

*A Dr. Ikram Brahim du laboratoire d'immunologie CHU MedVI et
FMPM*

Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez prodigué.

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

*A toute l'équipe du laboratoire d'immunologie CHU MedVI et
FMPM*

Je vous exprime mes plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et je suis très reconnaissant pour votre aide tout au long de notre étude.

A toute l'équipe du service de médecine de travail CHU MedVI

Je vous exprime mes plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et je suis très reconnaissant pour votre aide tout au long de notre étude.

*A tout le personnel de santé du CHU MedVI
qui ont participé dans l'étude*

Avec ma reconnaissance et ma haute considération

A tout les enseignants de la FMPM

*Avec ma reconnaissance et ma haute considération
et à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à la
réalisation de ce travail.*

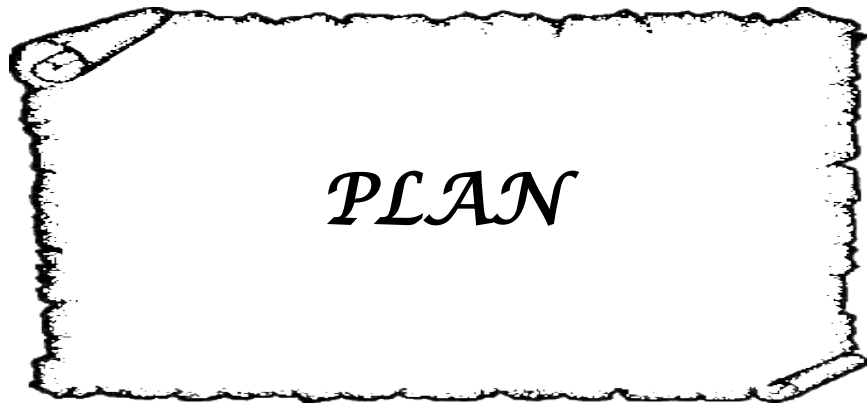


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

VHB	: virus de l'hépatite B
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Ag HBs	: Antigène de surface du virus de l'hépatite B
Ac anti-HBs	: Anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
CHU	: Centre hospitalier universitaire
FMPM	: Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Method
UI/l	: Unité internationale par litre
H/F	: Homme/Femme
SD	: Soins dentaires
AELB	: Accident d'exposition aux liquides biologiques
TS	: Transfusion sanguine
AI	: Accouchement par instrument
ADN	: Acide désoxyribo-nucléique
MHBs	: La moyenne protéine du virus de l'hépatite B
LHBs	: La grande protéine du virus de l'hépatite B
SHBs	: La petite protéine du virus de l'hépatite B
ORF	: Phase ouverte de lecture ou Open reading frame
Ag HBc	: La protéine du core du virus de l'hépatite B
AgHBe	: La protéine du pré-core du virus de l'hépatite B
ARN	: Acide ribo-nucléique
Ag	: Antigène
Ac	: Anticorps
Ac anti-HBc	: Anticorps contre la protéine du core du virus de l'hépatite B
IgM anti-HBc	: Anticorps type IgM contre la protéine du core du virus de l'hépatite B
Ac anti-HBe	: Anticorps contre la protéine du pré-core du virus de l'hépatite B
Nbre	: Nombre
IFNγ	: Interféron gamme
NK	: Natural Killer
CMH II	: Complexe Majeur d'histocompatibilité type deux
IL	: Interleukine
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
HLA	: Human Leucocyte Antigen
VIH	: Virus de l'immunodéficience acquise

CMV	: CytomégaloVirus
Pro	: Proline
Ser	: Sérine
Ile	: Isoleucine
Thr	: Thréonine
Asn	: Asparagine
Ala	: Alanine
Gln	: Glutamine
His	: Histidine
Met	: Méthionine
Leu	: Leucine
Asp	: Acide aspartique
Gly	: Glycine
Arg	: Arginine
Val	: Valine
Phe	: Phénylalanine
Cys	: Cystéine
AA	: Acides Aminés
HVB	: Hépatite Virale B
HVC	: Hépatite Virale C



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Type d'étude	4
II. Lieu et durée de l'étude	4
III. Population cible	4
IV. Méthodologie (ou Design de l'étude)	4
V. Technique du dosage	5
1. Principe de la technique	5
2. Besoins en réactifs	6
3. Protocole de la technique	8
VI. Technique du dosage	9
RÉSULTATS	10
I. Données sociodémographiques	11
1. Catégorie professionnelle	11
2. Service d'affectation	11
3. Age	12
4. Sexe	12
5. Origine géographique	13
II. Résultats de la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB	13
1. Taux d'immunisation en fonction de l'âge de la vaccination	14
2. Taux d'immunisation en fonction du sexe	15
3. Taux d'immunisation en fonction du schéma vaccinal	15
4. Taux d'immunisation en fonction du respect ou non du temps des doses	16
5. Taux d'immunisation en fonction du délai de la vaccination	17
6. Taux d'immunisation en fonction du type de vaccin reçu	18
7. Taux d'immunisation en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de transmission du VHB	19
DISCUSSION	21
I. Caractéristiques virologiques du Virus de l'Hépatite virale B	22
1. Morphologie et génétique	22
2. Protéines du VHB	23
3. Variabilité génétique	23
II. Hépatite virale B	25
1. Épidémiologie	25
2. Immunopathologie et mécanismes d'élimination virale	25
3. Signes cliniques	25
4. Diagnostic immunosérologique	26
III. Discussion des résultats	28
1. Taux d'immunisation contre le VHB	28
2. Taux d'immunisation en fonction de l'âge de la vaccination	30
3. Taux d'immunisation en fonction du sexe	31

4. Taux d'immunisation et délai après la vaccination.....	33
5. Taux d'immunisation selon le type de vaccin et le schéma de vaccination.....	33
6. Autres facteurs influençant l'immunisation anti-VHB.....	36
IV. Forces et faiblesses de l'étude.....	39
1. Forces de l'étude.....	39
2. Faiblesses de l'étude.....	39
CONCLUSION.....	41
ANNEXES.....	43
Annexe 1.....	44
Annexe 2.....	46
RÉSUMÉS.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	53



INTRODUCTION

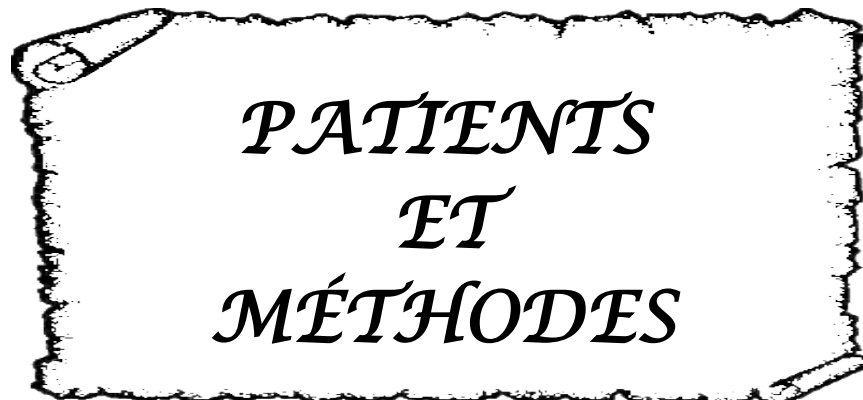
L'infection par le VHB constitue un problème majeur de santé publique, selon les estimations de l'OMS, plus de 2 milliards d'individus dans le monde sont infectés par le VHB et environ 350 à 400 millions d'entre eux ont une infection chronique et sont porteurs de l'AgHBs, avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [1]. En 2000, il est estimé que 66000 infections par le VHB ont pu se produire parmi les travailleurs de santé dans le monde entier en raison de leur exposition à des blessures percutanées, le risque de transmission est estimé à 30 % chez les personnels de santé [2-3].

Un vaccin contre cette maladie est disponible depuis 1982. C'est le premier vaccin susceptible de protéger contre un cancer et le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible [4]. Le vaccin anti-VHB est aussi efficace à 95% pour prévenir l'infection et ses conséquences chroniques [4]. De ce fait, la vaccination contre l'hépatite B a été pratiquée à grande échelle en 1991 chez les sujets à risque tel que les personnels de santé [4].

Le principe de cette vaccination à base d'Ag HBs recombinant s'appuie sur deux propriétés essentielles de l'immunité adaptative, à savoir la spécificité et la mémoire immunologique [5]. Les cellules mémoires permettent au système immunitaire de développer une réponse plus forte lors d'un deuxième contact avec l'antigène [5]. Cette réponse secondaire est à la fois plus rapide et plus efficace que la réponse primaire [5]. Après une série de trois vaccinations, environ 95 à 99% des personnes développent des Ac anti-HBs à des titres, généralement considérés protecteurs, à partir de 10UI/l, mais en pratique, la séroprotection n'est affirmée que pour des taux d'anticorps supérieurs à 100 UI/l [5]. Chez les personnels de santé, les titres d'Ac anti-HBs devraient être évalués chaque année et des doses de rappel plus fortes devraient être administrées si nécessaire [6].

Au Maroc, la vaccination anti-VHB n'est pas obligatoire pour le personnel de santé ni de manière systématique ni en prophylaxie post-exposition [7].

L'objectif de notre travail était de déterminer le taux de la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB chez les personnels de santé du CHU Mohammed VI de Marrakech.



*PATIENS
ET
MÉTHODES*

I. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive qui a concerné le personnel de santé du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Lieu et durée de l'étude

Cette étude a été réalisée au CHU Mohammed VI de Marrakech entre mars 2012 et décembre 2014.

III. Population cible

Etait inclus dans l'étude, le personnel de santé vacciné contre le VHB, ayant signé la fiche de consentement éclairée. Ceux ayant refusé de signer la fiche de consentement éclairée ou dont la fiche d'enquête était incomplètement renseignée étaient exclus de l'étude [annexe1].

IV. Méthodologie (ou Design de l'étude)

Le recrutement des personnes objet de l'étude a été fait sur la base du volontariat après une sensibilisation menée dans tous les services du CHU de Marrakech. La fiche d'enquête comprenait des paramètres sociodémographiques (identité, sexe, âge, profession), les antécédents, le nombre de doses de vaccin avec les dates d'injection et le type de vaccin reçu. Le vaccin administré au CHU Mohammed VI de Marrakech était Revac-B (vaccin recombinant administré à la dose de 20 mcg/ml associé à un adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium), le type de vaccin administré en dehors du CHU n'a pas pu être reconnu. Une personne était considérée correctement vaccinée si elle déclare avoir reçu les trois doses du vaccin anti-VHB.

Chaque individu du personnel participant à l'étude remplissait une fiche d'enquête numérotée. Ce numéro était porté sur le tube de prélèvement sanguin dans un but de respect de l'anonymat. Les prélèvements étaient effectués au laboratoire d'analyses médicales de l'Hôpital Ibn Tofail dans des conditions d'asepsie et de sécurité adéquates. Les échantillons de sang étaient recueillis dans des tubes secs stériles préalablement étiquetés puis centrifugés, aliquotés et congelés. Les échantillons étaient transportés le même jour dans une glacière au laboratoire d'immunologie à la FMPM pour analyse. La liste nominative était retenue pour préserver l'anonymat.

V. Technique du dosage

1. Principe de la technique.

Nous avons utilisé le kit Monolisa™ Anti-HBs PLUS qui permet la détermination qualitative et quantitative par un test immunoenzymatique ELISA direct de type sandwich [figure 1]. Il utilise des microplaques sensibilisées à l'Ag HBs comme phase solide et un conjugué contenant de la peroxydase de raifort marquée à l'Ag HBs.

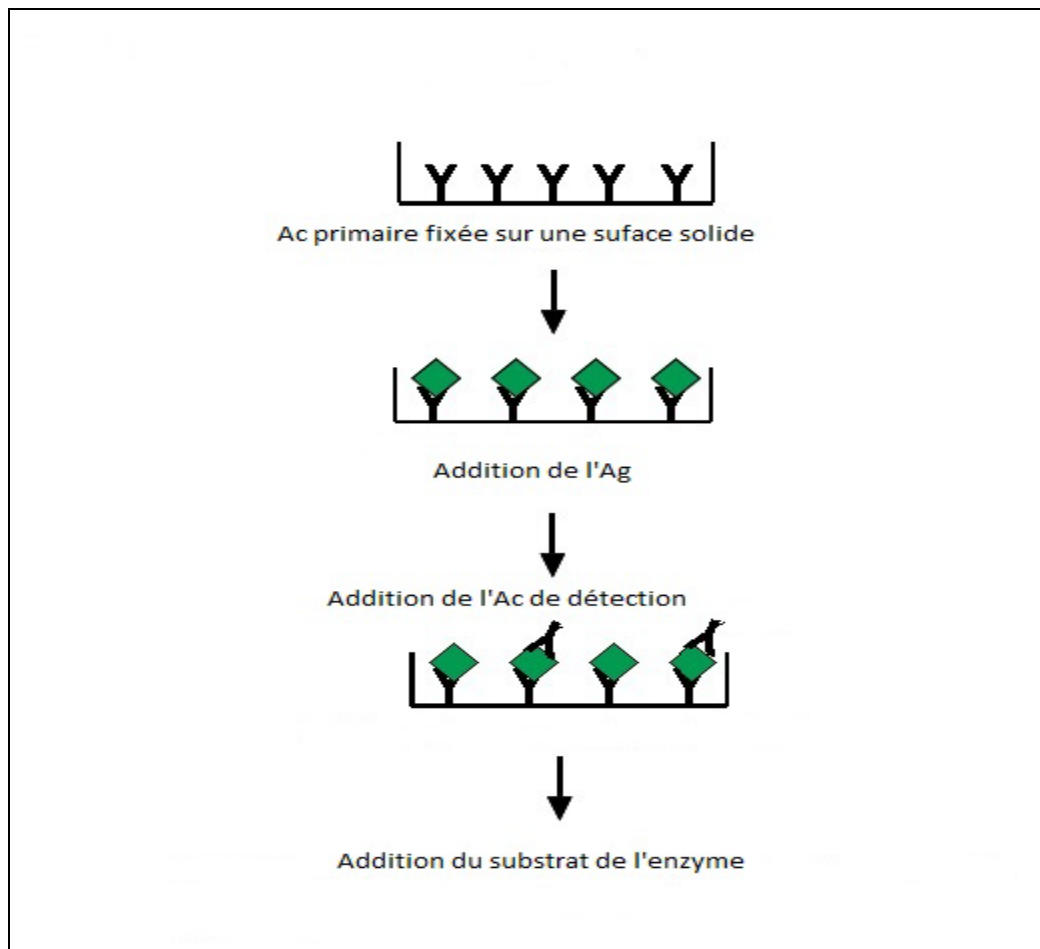


Figure 1 : ELISA direct de type sandwich [8]

2. Besoins en réactifs

Le kit Monolisa™ Anti-HBs PLUS (Bio-Rad, France) utilisé est composé des réactifs suivants [Photo 1] :



Photo 1 : Réactifs composants le kit ELISA utilisé pour le dosage des anticorps anti-HBs

- Microplaque (R1) : chaque support cadre contenant 12 barrettes, conditionné en sachet scellé.
- Diluant échantillon (R6).
- Contrôle Négatif Anti-HBs (C0).
- Calibrateur 10 UI/L (C1).
- Calibrateur 100 UI/L- Contrôle Positif Anti-HBs (C2).
- Calibrateur 400 UI/L (C3).
- Calibrateur 1000 UI/L (C4).
- Solution de lavage concentrée (20X) : R2.
- Solution de conjugué [R7a, (vert) + R7b (Incolore à jaune pâle)].
- Solution de révélation enzymatique (R8+R9).
- Solution Stop ou d'arrêt de la réaction enzymatique (R10).

3.Principe du protocole de la technique

Le mode opératoire de la technique de recherche et de quantification des anticorps anti-HBs par test ELISA, détaillé dans l'annexe-2 est basé sur le principe suivant :

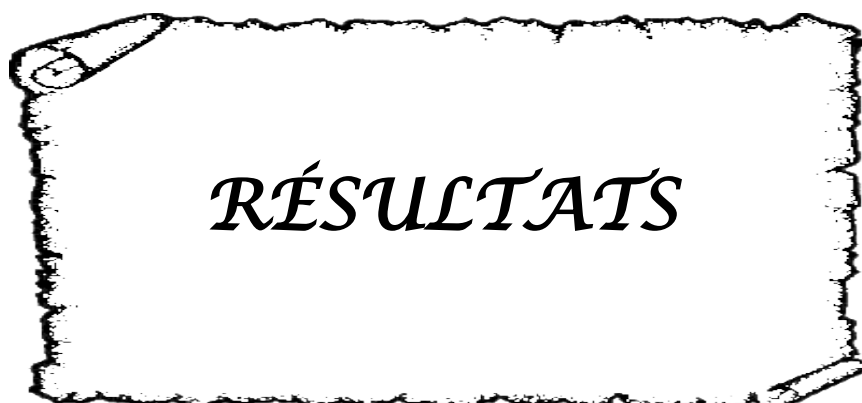
- Les échantillons et les contrôles sont incubés dans les cupules sensibilisées à l'AgHBs. Les anticorps anti-HBs éventuellement présents dans l'un des échantillons ou des contrôles se lient avec les antigènes formant ainsi un complexe immunologique antigène/anticorps,
- La présence ainsi que la quantité d'anticorps anti-HBs, proportionnellement traduites par l'intensité de la coloration des puits de réactions en phase solide (Photo 2) est mesurée grâce à la spectrophotométrie
- Les valeurs d'absorbance mesurées par spectrophotométrie pour chaque échantillon sont comparées à une valeur seuil (V_s) déterminée à partir du calibrateur 10 UI/l.



Photo 2 : Photo de manipulation de la technique d'ELISA

VI. Saisie des données et analyse statistique

Les données ont été saisies sur un tableau Excel permettant de calculer la moyenne d'âge, l'écartype, le sexe ratio, et générer les graphiques et les tableaux. La comparaison des variables a été réalisée grâce au test statistique χ^2 à l'aide du logiciel Epi info6.



RÉSULTATS

I. Données sociodémographiques

1. Catégorie professionnelle

Dans notre échantillon, le personnel infirmier représentait 51% (n=26), suivi des adjoints techniques, (14%, n=7), puis les médecins (12%, n=6), et les assistants médicaux et les techniciens avec 8% chacun (n=4). Les enseignants représentaient 4% (n=2), et les agents techniques et les aides soignants représentaient chacun 2% (n=1) de notre effectif [Figure 2].

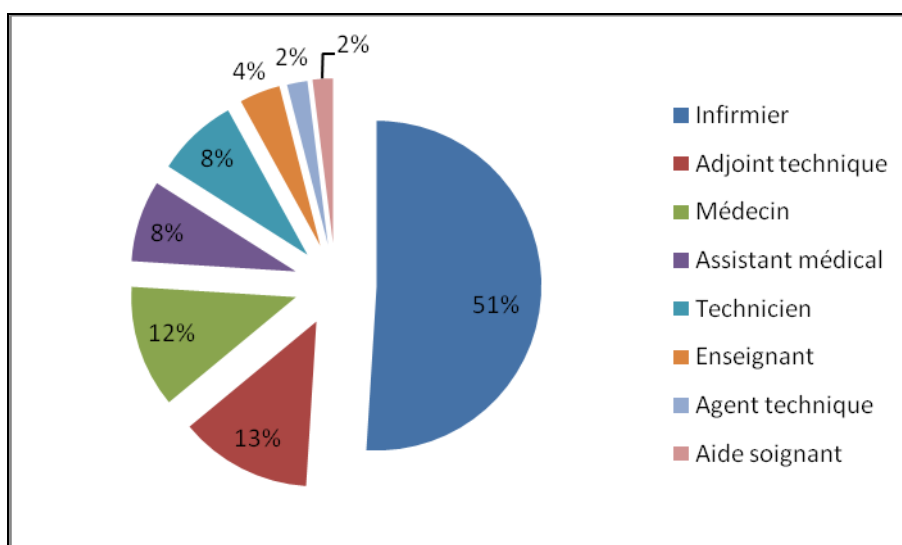


Figure 2 : Répartition du personnel en fonction du poste de travail au CHU Mohammed VI

2. Service d'affectation

Le personnel affecté au laboratoire de biologie médicale représentait 20% (n=10), puis les services de néphrologie et de cardiologie avec 15% (n=8) chacun, puis le service administratif 10% (n=5), ensuite le service de médecine interne 8% (n=4), suivi par les services de radiologie et du bloc opératoire 6% (n=3) ; Puis les services d'ophtalmologie de traumatologie-orthopédie et des urgences 4% (n=2) et en dernier les services de chirurgie maxillo-faciale, du matériel, de la morgue et celui du biomédical 2% (n=1) [Figure 3].

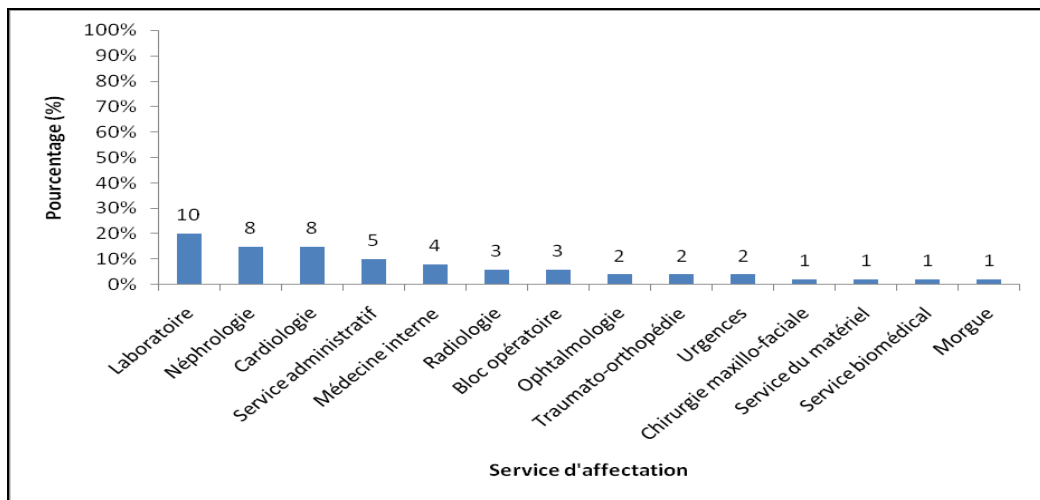


Figure 3: Répartition des cas en fonction du service d'affectation au sein du CHU Mohammed VI

3. Age

La moyenne d'âge de notre échantillon était de 41 ans \pm 12 avec des âges extrêmes allant de 23 à 59 ans.

4. Sexe

Notre échantillon était composé de 34 femmes (67%) et 17 hommes (33%) [Figure 4], soit un sexe ratio (H/F) de 0,5.

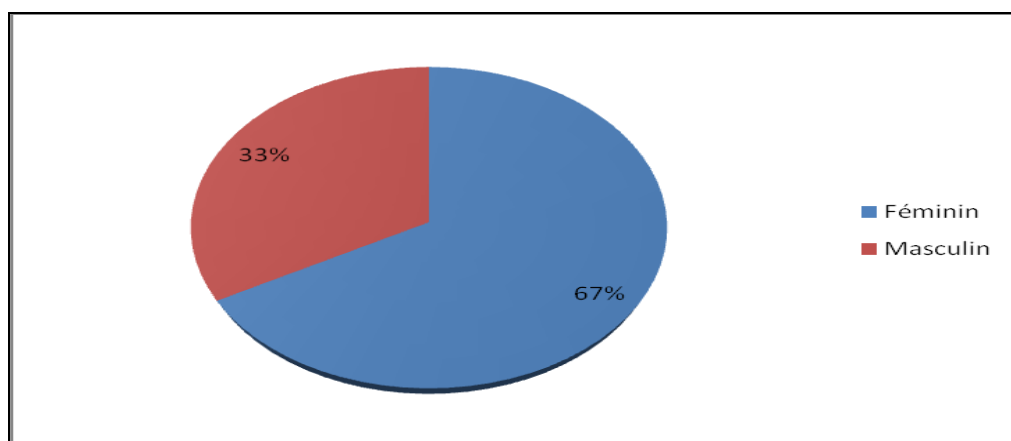


Figure 4 : Répartition des individus en fonction du sexe

5. Origine géographique

Dans notre échantillon, la majorité des personnels de santé, 71% (n=36) était originaire de Marrakech, suivis de Béni Mellal 6% (n=3) et Agadir 6% (n=3), puis d'autres régions (Asilah, Ben Ahmed, Berrechid, Bzou, Casablanca, El Jadida, Guelmim, Oued Zem, Tan Tan) avec 1 cas chacune [Figure 5].

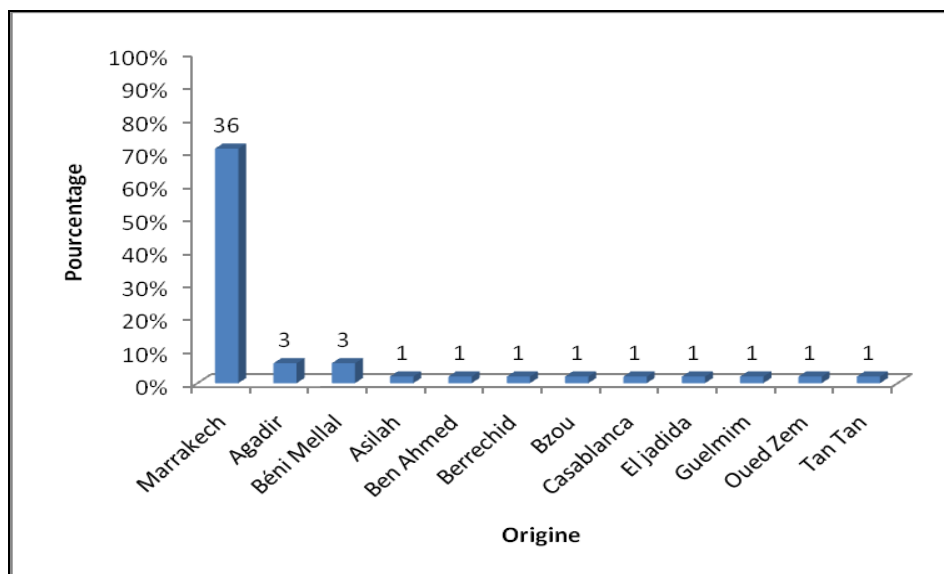


Figure 5 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'origine géographique

II. Résultats de la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB

Le taux d'anticorps anti-HBs établi d'après l'OMS est exprimé en UI/l, un niveau inférieur à 10 UI/l est considéré comme une non immunisation, un taux compris entre 10 et 100 UI/l est considéré généralement comme le niveau standard de protection contre le VHB après vaccination (immunisation modérée) et un taux supérieur à 100 UI/l est considéré comme une immunisation forte [9-10].

Dans notre échantillon, le taux d'immunisation contre le VHB (supérieur à 10 UI/l) était de 96% (n=49) dont 38 cas (75%) avaient un titre d'Ac anti-HBs supérieur à 100UI/l, 11 cas (21%) avaient un titre compris entre 10 et 100 UI/l et 2 cas (4%) avaient un titre inférieur à 10UI/l.

1. Taux d'immunisation en fonction de l'âge de la vaccination

Chez le personnel vacciné à un âge supérieur ou égale à 50 ans, 82% (n=11) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 9% (n=1) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 9% (n=1) avait un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés). Chez le personnel vacciné à un âge inférieur à 50 ans, 71% (n=27) étaient fortement immunisés, 26% (n=10) étaient modérément immunisés et 3% (n=1) était non immunisé. Selon l'âge de vaccination, le taux d'immunisation considéré fort (>100UI/l) était significativement plus important chez le personnel vacciné avant 50 ans, par rapport à ceux vaccinés après l'âge de 50 ans ($p < 0.05$) [figure 7].

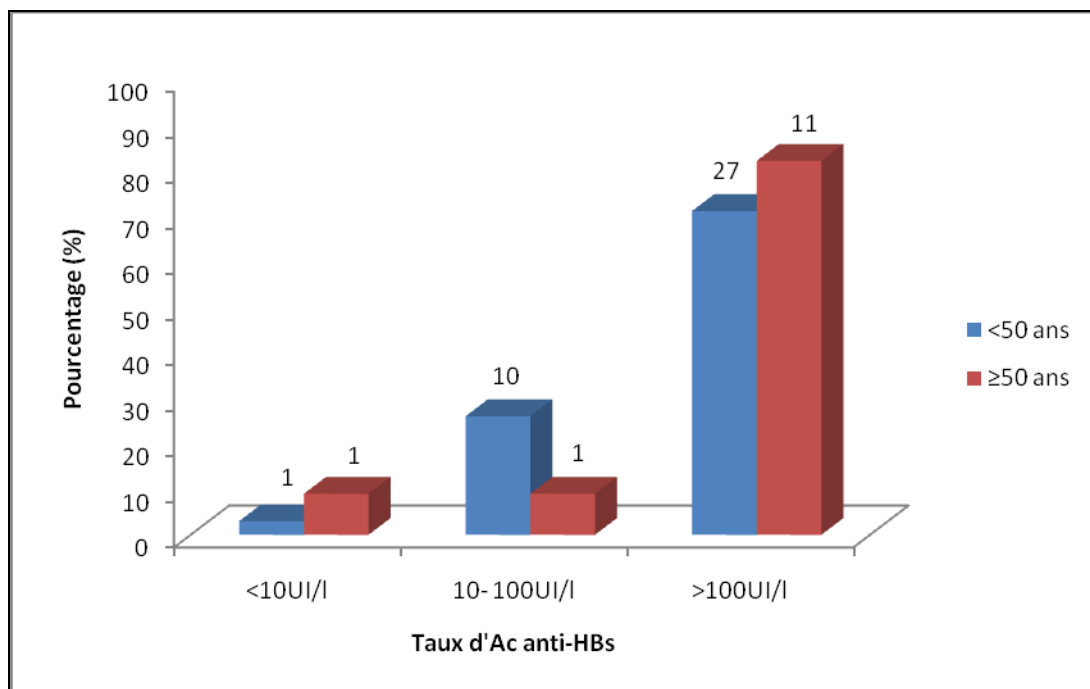


Figure 7 : Taux d'immunisation en fonction de l'âge de la vaccination

2. Taux d'immunisation en fonction du sexe

Dans la population masculine de notre échantillon, 76% (n=13) étaient fortement immunisés, 24% (n=4) étaient modérément immunisés, aucun sujet de sexe masculin était non immunisé. Dans la population féminine de notre échantillon, 74% (n=25) étaient fortement immunisés, 20% (n=7) étaient modérément immunisés et 6% (n=1) était non immunisé [figure 8].

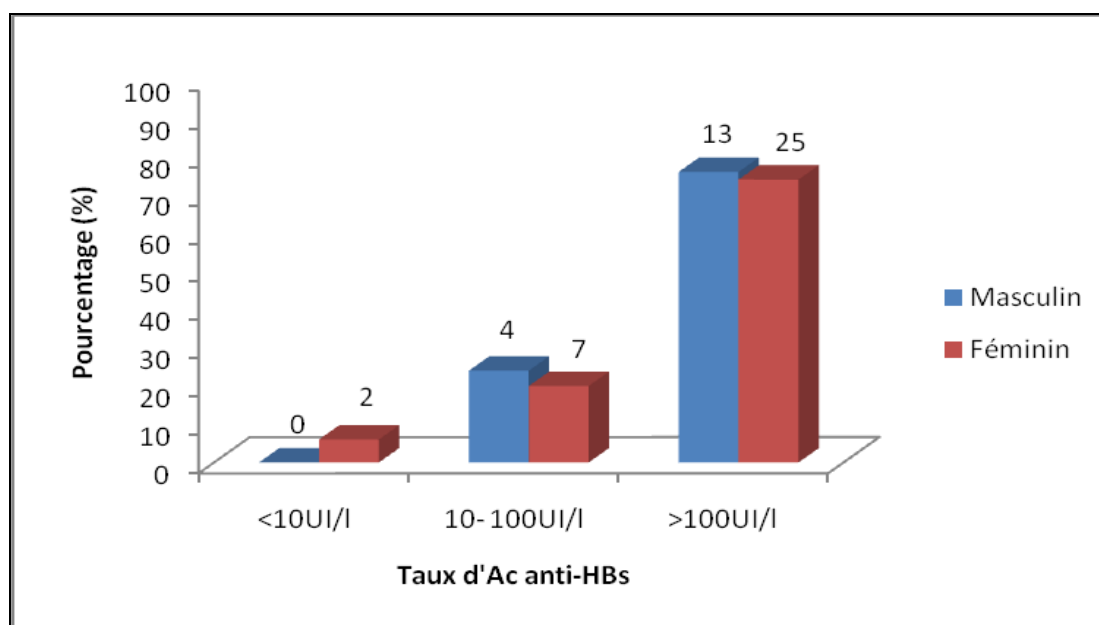


Figure 8 : Evaluation de la réponse immunitaire en fonction du sexe

3. Taux d'immunisation en fonction du schéma vaccinal

La majorité de nos patients, soit 90% (n=46) ont complété le schéma de vaccination (minimum de 3 doses), contre 10% (n=5) n'ayant reçu que 2 doses. Chez le personnel ayant complété leur schéma vaccinal (3 doses minimum), 78% (n=36) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 17% (n=8) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 5% (n=2) avaient un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés). Chez le personnel n'ayant reçu que 2 doses de vaccin, 40% (n=2) avaient un titre d'Ac anti-HBs

>100UI/l (fortement immunisés), 60% (n=3) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et aucun patient n'a présenté un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés) [figure 9].

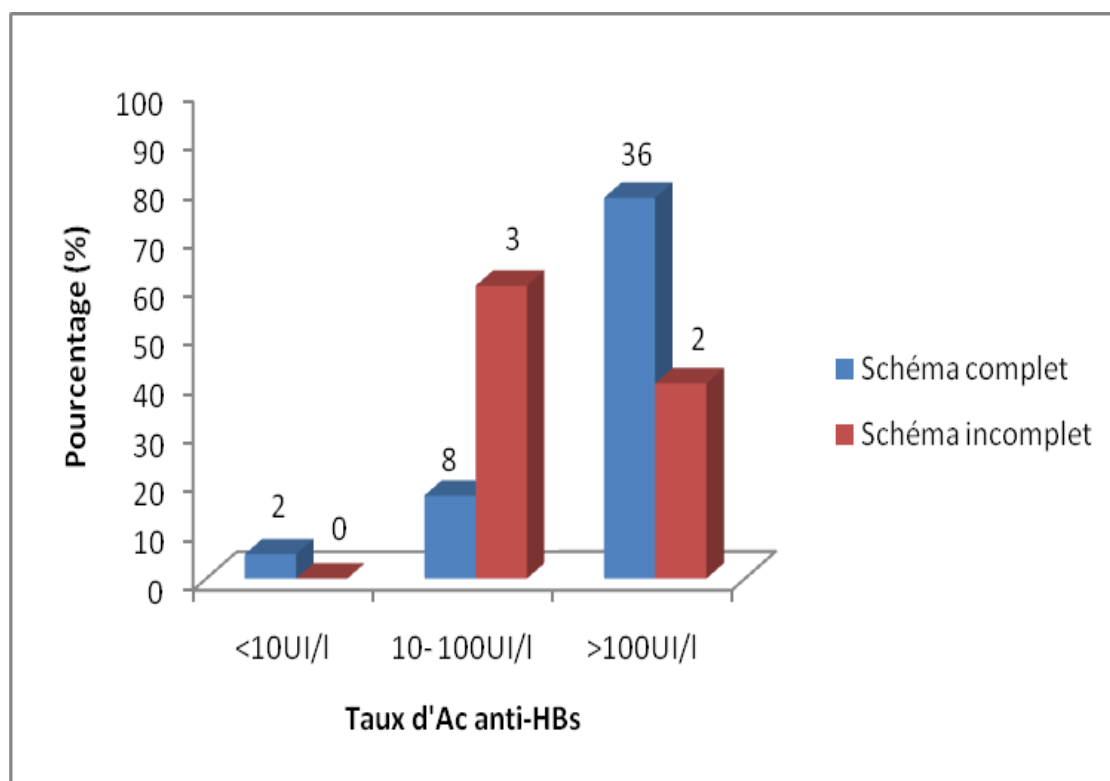


Figure 9: Taux d'immunisation selon le schéma vaccinal

4. Taux d'immunisation en fonction du respect du temps des doses

Parmi les individus ayant reçu leurs doses de vaccin à temps, 88% (n=22) étaient fortement immunisés, 8% (n=2) étaient modérément immunisés et 4% (n=1) était non immunisé. Parmi les individus ayant reçu leurs doses de vaccin avec du retard, 75% (n=9) étaient fortement immunisés et 25% (n=3) étaient modérément immunisés [Figure 10].

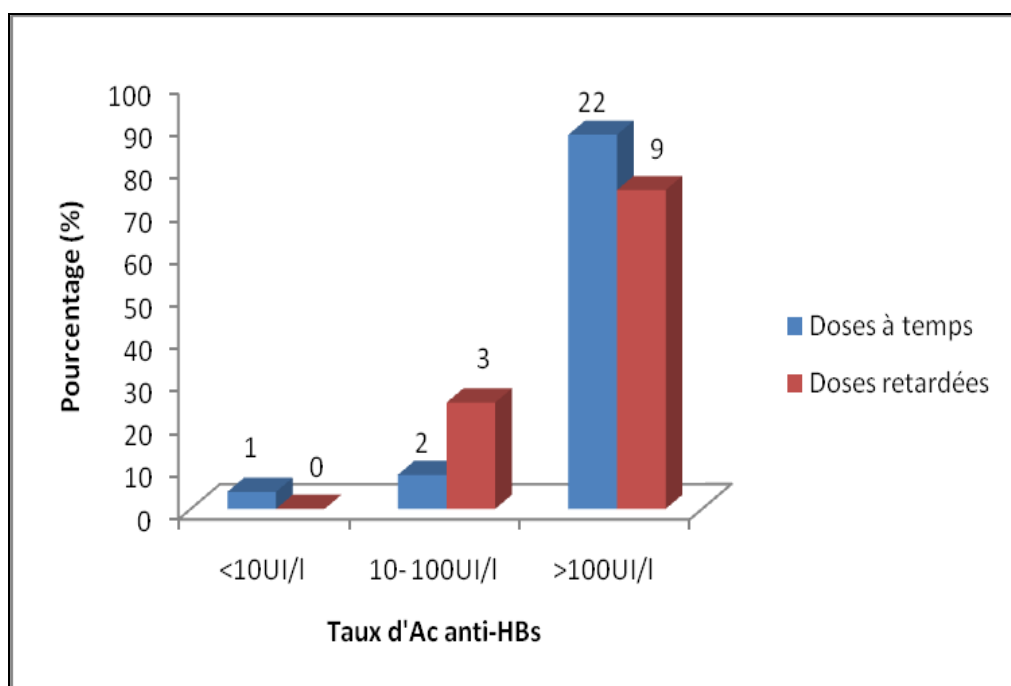


Figure 10: Evaluation de la réponse immunitaire en fonction du respect ou non du temps des doses.

5. Taux d'immunisation en fonction du délai de la vaccination

Chez le personnel vacciné avant 5 ans, 80% (n=35) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 18% (n=8) avaient un titre d'Ac anti-HBs compris entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 2% (n=1) avaient un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés). Chez le personnel vacciné au-delà de 5 ans, 43% (n=3) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 43% (n=3) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 14% (n=1) avait un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés) [figure 11]. Parmi les 2 cas non immunisés de notre série, une patiente avait été vaccinée en début des années 90. L'autre patiente a été vaccinée en 2011.

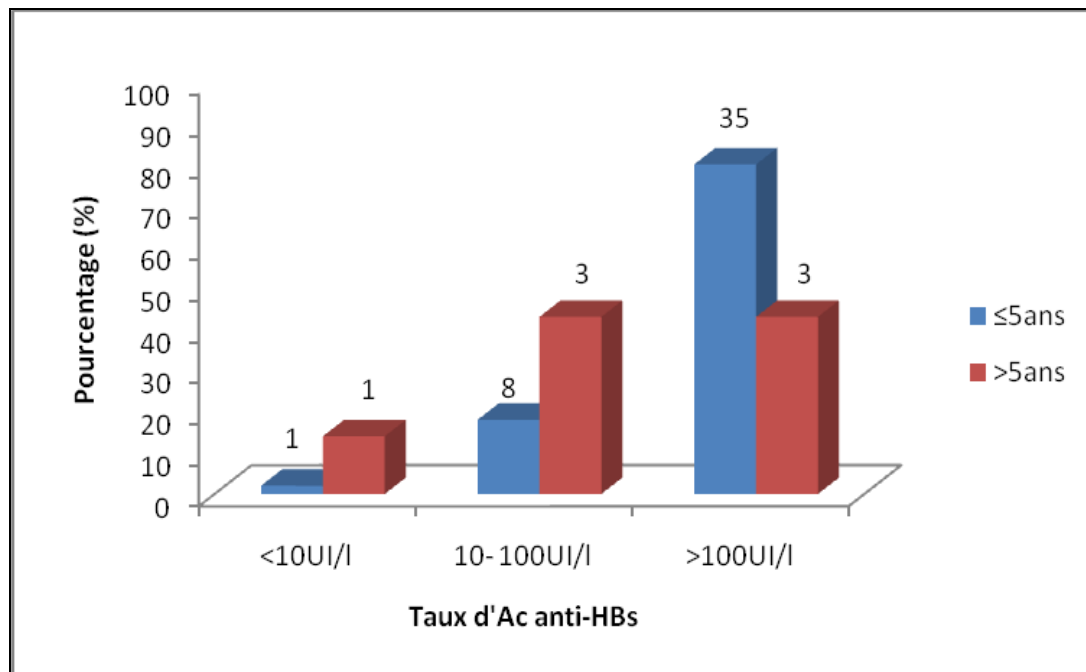


Figure 11: Taux d'immunisation selon le délai de vaccination.

6. Taux d'immunisation en fonction du type de vaccin reçu

Dans notre échantillon 76% (n=39) était vaccinés par Revac-B et 24% (n=12) était vaccinés par d'autres vaccins non identifiés. Chez le personnel ayant reçu le vaccin Revac-B, 84% (n=33) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 13% (n=5) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 3% (n=1) avait un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés). Chez le personnel ayant reçu d'autres types de vaccin, 42% (n=5) avaient un titre d'Ac anti-HBs >100UI/l (fortement immunisés), 50% (n=6) avaient un titre d'Ac anti-HBs entre 10 et 100UI/l (moyennement immunisés) et 8% (n=1) avait un titre d'Ac anti-HBs <10UI/l (non immunisés) [Figure 12].

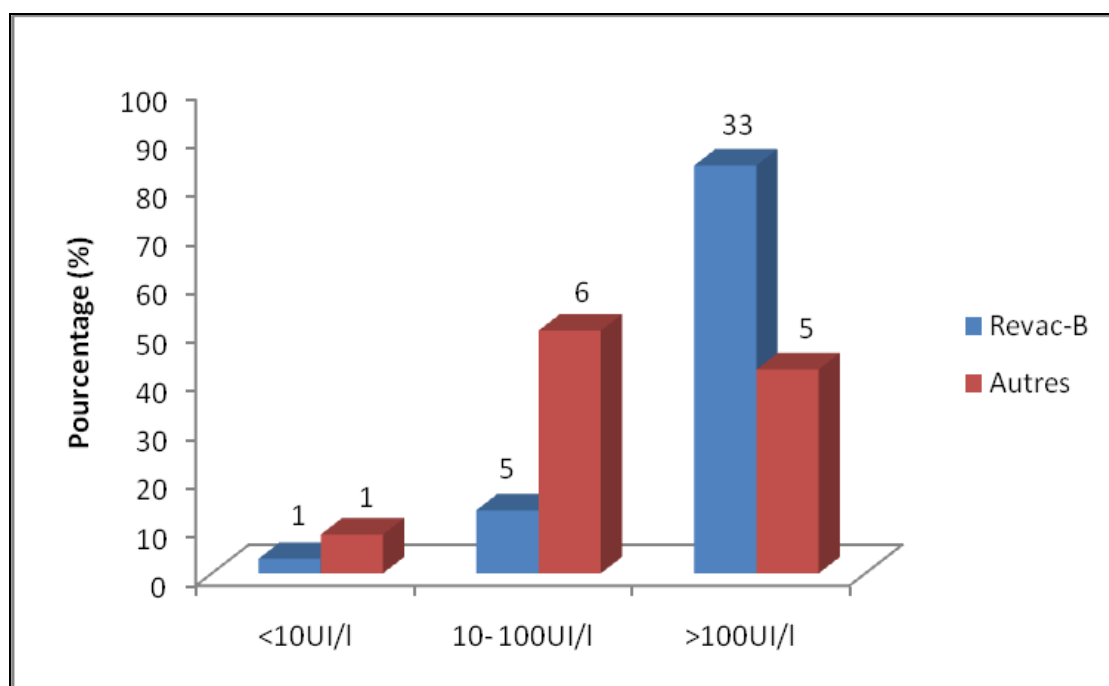


Figure 12: Evaluation de la réponse immunitaire en fonction du type de vaccin.

7.Taux d'immunisation en fonction de l'exposition aux facteurs de risque de transmission du VHB

Une notion d'exposition aux facteurs de risque de transmission du VHB a été relevée chez 38 (75%) personnels fortement immunisés, chez 11 (21%) cas modérément immunisés et chez 2 (4%) cas non immunisés [Figure 14]. Chez les 40 personnels ayant effectué des soins dentaires (SD), 70% (n=28) étaient fortement immunisés, 27% (n=11) étaient modérément immunisés et 3% (n=1) était non immunisé. Chez les 26 cas victimes d' d'accident d'exposition aux liquides biologiques (AELB), 69% (n=18) étaient fortement immunisés, 31% (n=8) étaient modérément immunisés et aucun cas n'a été déclaré non immunisé. Chez les 3 cas ayant des antécédents de transfusion sanguine (TS), 67% (n=2) étaient fortement immunisés, 33% (n=1) était modérément immunisés. Les 5 personnels ayant accouché à l'aide d'un instrument étaient toutes fortement immunisés. Chez les 6 cas ayant fait la saignée, 33% (n=2) étaient fortement immunisés, 50% (n=3) étaient modérément immunisés et 17% (n=1) était non immunisé [Figure 13].

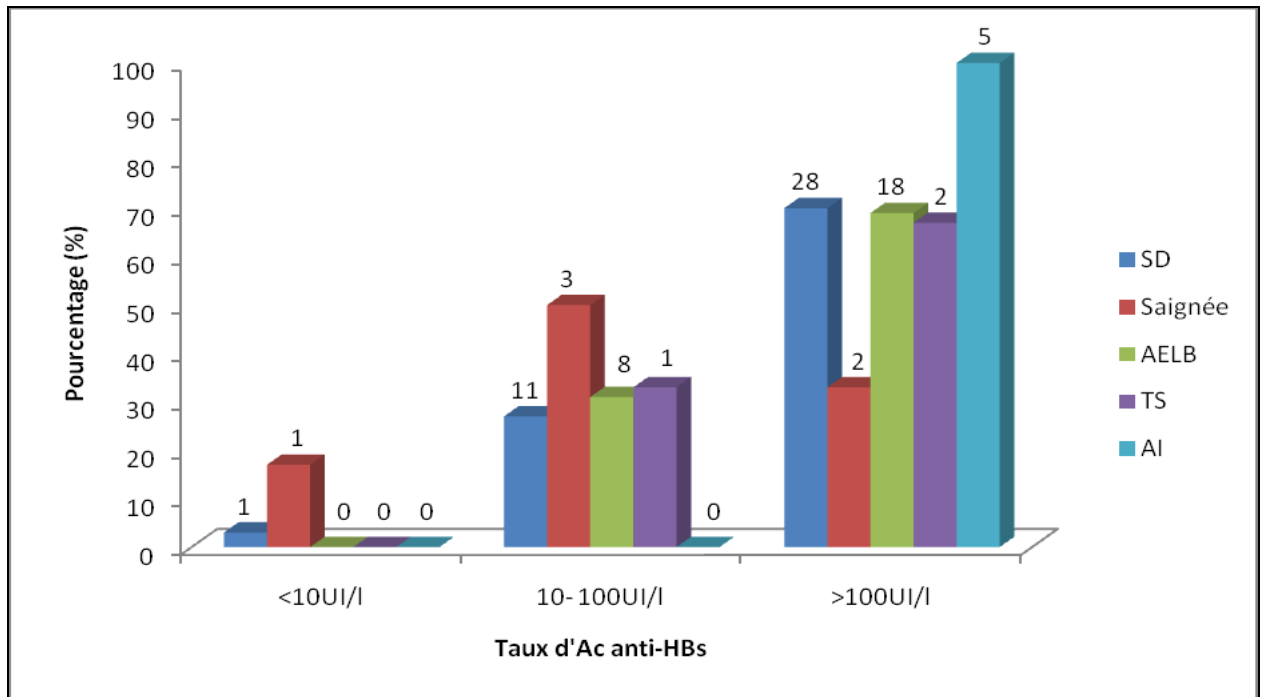


Figure 13: Evaluation de la réponse immunitaire en fonction de l'exposition aux facteurs de transmission du VHB



DISCUSSION

I. Caractéristiques virologiques du Virus de l'Hépatite Virale B

1. Morphologie et génétique

Le Virus de l'Hépatite Virale B (VHB) est un virus à ADN hépatotrope appartenant à la famille des *hepadnaviridae*. La particule virale infectieuse est appelée particule de Dane [figure 14] [11-15].

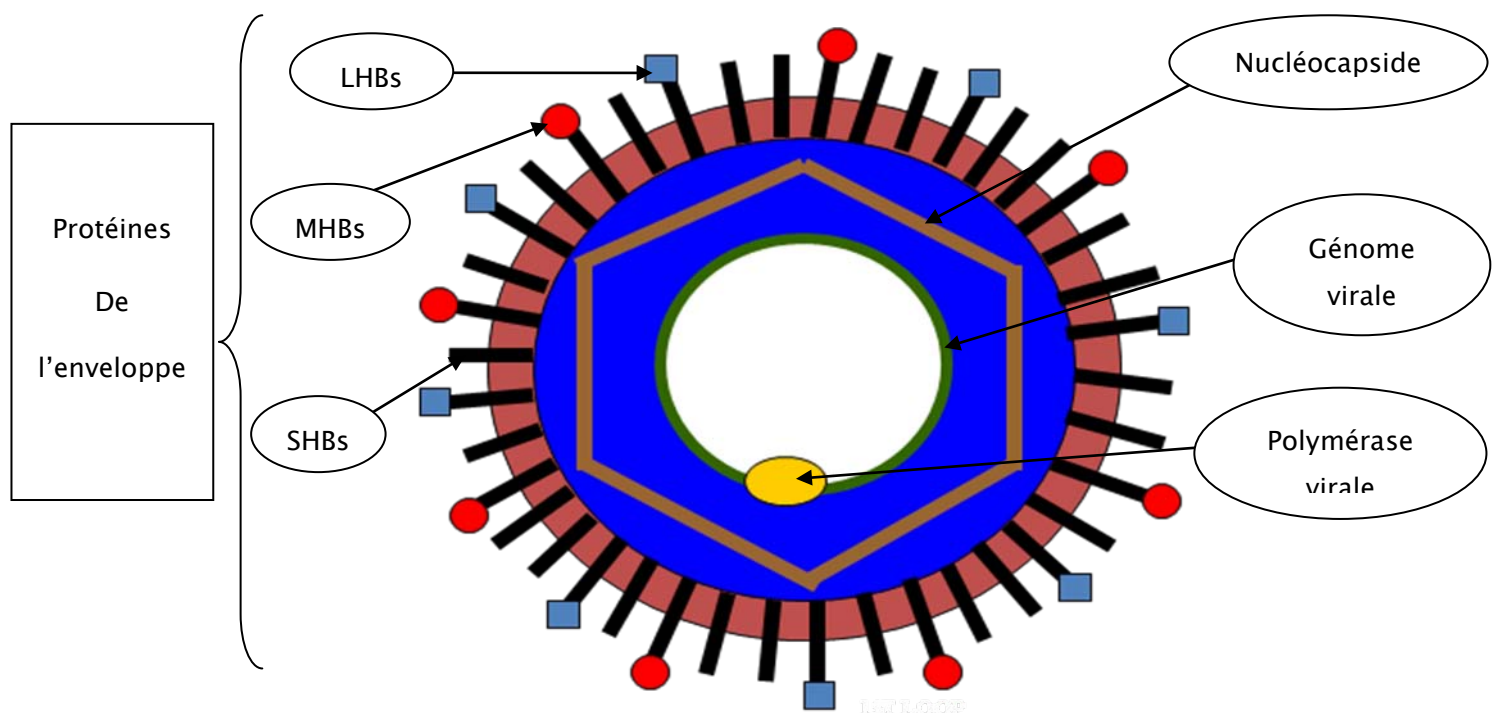


Figure 14: Représentation schématique du VHB [11]

Le génome du VHB est constitué d'environ 3200 nucléotides. Il est sous forme circulaire relâchée, partiellement bicaténaire, composé d'un brin complet long, ou brin (-), et d'un brin court, ou brin (+). On distingue quatre phases de lecture ouverte appelées ORF (Open Reading Frame) : l'ORF-S qui code pour les trois protéines de surface, l'ORF-C qui code pour les

protéines de la capsid, l'ORF-P qui code pour la polymérase et l'ORF-X qui code pour la protéine X [11-14].

2. Protéines du VHB

2.1 Protéines de l'enveloppe

Les trois protéines d'enveloppe du VHB (SHBs, MHBs, LHBS) sont issues de la même phase ouverte de lecture. Les protéines d'enveloppe sont synthétisées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique [11-13].

2.2 Les protéines de core et précore

L'Ag HBc, est constituée de 183-185 acides aminés, avec un poids de 22 kDa. L'Ag HBe, possède 29 acides aminés supplémentaires côté N-terminal [11-13].

2.3 La protéine X

Cette petite protéine de 17 kDa et 154 acides aminés reste la moins bien documentée. Selon certains auteurs, elle serait principalement présente dans le cytoplasme des cellules infectées [12-13,16].

2.4 Polymérase virale

La polymérase est une protéine d'environ 850 acides aminés (90 kDa). Elle possède des activités de transcriptase inverse (polymérase ARN-dépendante), d'ADN polymérase (ADN-dépendante) et d'hydrolyse de l'ARN (RNaseH) [11-13].

3. Variabilité génétique

Plusieurs facteurs associés peuvent expliquer la variabilité du génome du VHB : les erreurs de la pol ne possédant pas d'activité 3'5'-exonucléasique et ne corrigeant donc pas ses

erreurs de transcription, la capacité des hépatocytes à accumuler l'ADN superenroulé et la capacité répliquative des souches virales [13-14].

De plus, du fait du chevauchement des ORF, beaucoup de mutations influent sur la biologie du virus et sa survie [12-13]. Les variants les mieux adaptés aux conditions environnementales sont sélectionnés sous l'effet de pressions sélectives qui défavorisent la souche dominante, telles que la réponse immunitaire post-vaccinale et les traitements. Ceci peut ainsi modifier l'interaction des protéines du VHB, notamment la SHBs avec le système immunitaire [figure 15] [12-14]. D'autre part, l'évolution des mutants est modulée par la capacité répliquative de ces virus [12,14].

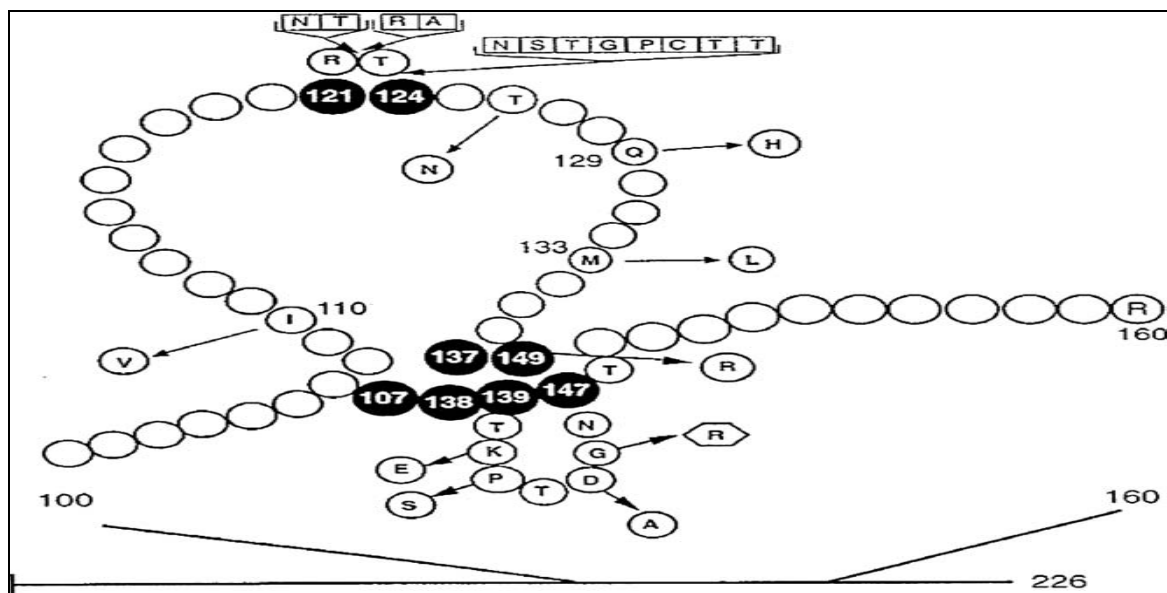


Figure 15: Principaux mutants de la protéine SHBs (en gras) observés après la vaccination [14].

II. Hépatite Virale B

1. Épidémiologie

L'OMS a défini trois zones géographiques d'endémicité de l'HVB :

- Les zones de forte endémie (plus de 8% de la population générale infecté de manière chronique) : Afrique subsaharienne, Asie du sud-est, Extrême-Orient et certains pays d'Europe de l'est ;
- Les zones d'endémie intermédiaire (2 à 7 % de la population infectée de manière chronique) : Europe de l'Est, pays du bassin méditerranéen, Asie du sud-ouest, Japon et l'Amérique latine ;
- Les zones de faible endémie (moins de 2 % de la population présente une infection chronique) : Amérique du nord, Europe de l'Ouest et du Nord, Australie [14,17].

2. Immunopathologie et mécanismes d'élimination virale

Le VHB n'est pas directement cytopathogène. Les lésions hépatiques sont dues à la réponse immunitaire de l'hôte [18].

Deux mécanismes sont impliqués dans l'élimination virale : la lyse hépatocytaire via les systèmes perforine/Fas et un effet antiviral direct des cytokines [19].

3. Signes cliniques

3.1. Hépatite Virale B aiguë

L'infection par le VHB débute par une période d'incubation silencieuse d'environ 2 mois mais pouvant aller jusqu'à 6 mois. Après l'incubation, la phase aiguë de la maladie est asymptomatique dans 90 % des cas [17-18,20].

3.2. Hépatite Virale B chronique

L'hépatite chronique se résume cliniquement à une asthénie plus ou moins marquée, à laquelle s'ajouteront éventuellement à long terme des signes de cirrhose [17-18,21].

4. Diagnostic immunosérologique

4.1. Systèmes antigène/anticorps

Il existe trois principaux systèmes Ag/Ac : Ag HBs/Ac anti-HBs, Ag HBe/Ac anti-HBe, Ag HBe/Ac anti-HBe [17,22].

Le système HBs : L'Ag HBs traduit la présence du VHB. Les Ac anti-HBs apparaissent progressivement au cours de l'élimination ou grâce à une protection post-vaccinale [17,22].

Le système HBe : La détection de l'Ag HBe n'est pas réalisée en pratique courante. Les Ac anti-HBe apparaissent précocement dans le sérum, quelle que soit l'évolution de la maladie. Ce sont des témoins d'une infection par le VHB [17,22].

Le système HBe : L'Ag HBe témoigne d'une réplication virale [17,22].

4.2. Cinétique d'apparition des marqueurs de l'HVB

a. Au cours de l'HVB aiguë

L'Ag HBs apparaît en moyenne 1 à 3 mois après le contage. Il disparaît généralement en 1 à 2 mois [17,20]. L'Ag HBe apparaît peu après l'AgHBs et disparaît rapidement (sa persistance au-delà de trois semaines après le début des manifestations cliniques suggère une évolution vers la chronicité) [17,20]. Les Ac anti-HBe deviennent détectables dans le sérum 2 à 4 semaines après l'Ag HBs, et persistent toute la vie [17,20]. Une évolution favorable est annoncée par les séroconversions HBe et HBs [Figure 16] [17,20].

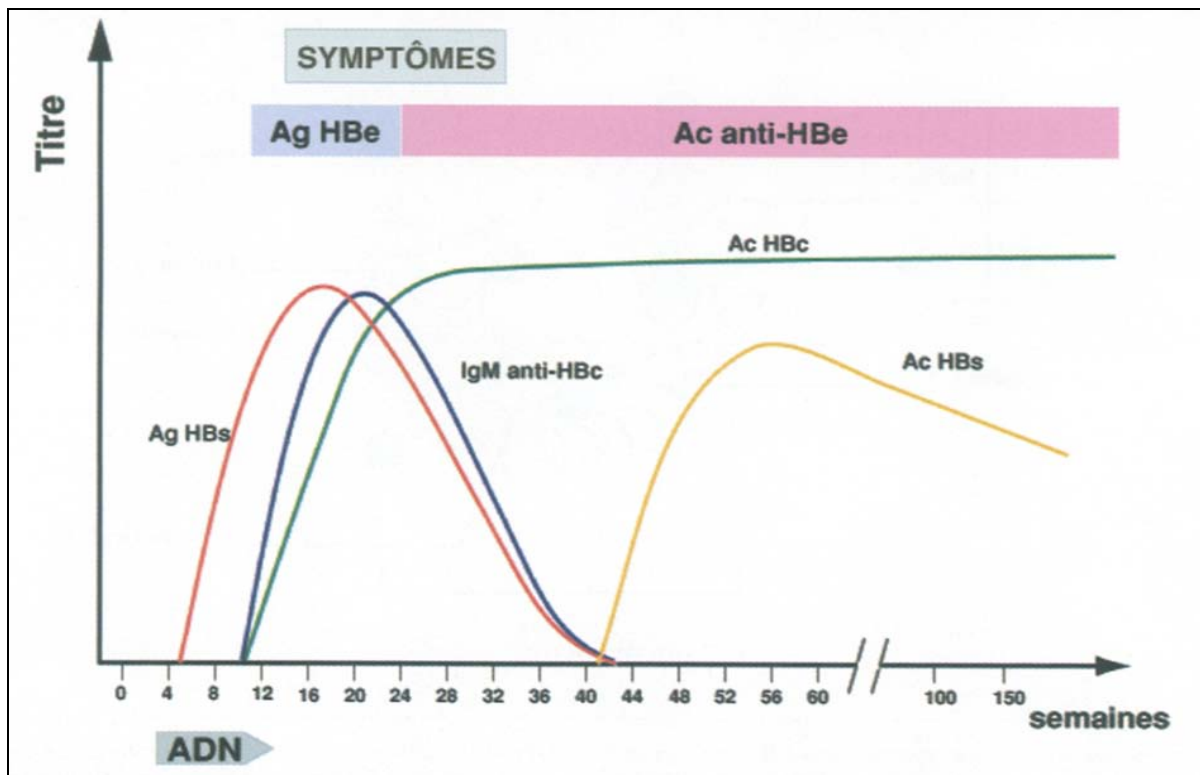


Figure 16 : Evolution des marqueurs virologiques au cours de l'HVB sans passage à la chronicité [23]

b. Au cours de l'HVB chronique

Les antigènes HBs et HBe restent détectables pendant plus de 6 mois [17,23-24]. Après plusieurs années, on peut observer une séroconversion HBe [17,23-24]. Il arrive qu'à long terme l'Ag HBs disparaisse à son tour et que, parfois, des Ac anti-HBs émergent à des taux très faibles. Cette séroconversion HBs ne survient que chez 5 à 10 % des patients [Figure 17] [17,23-24].

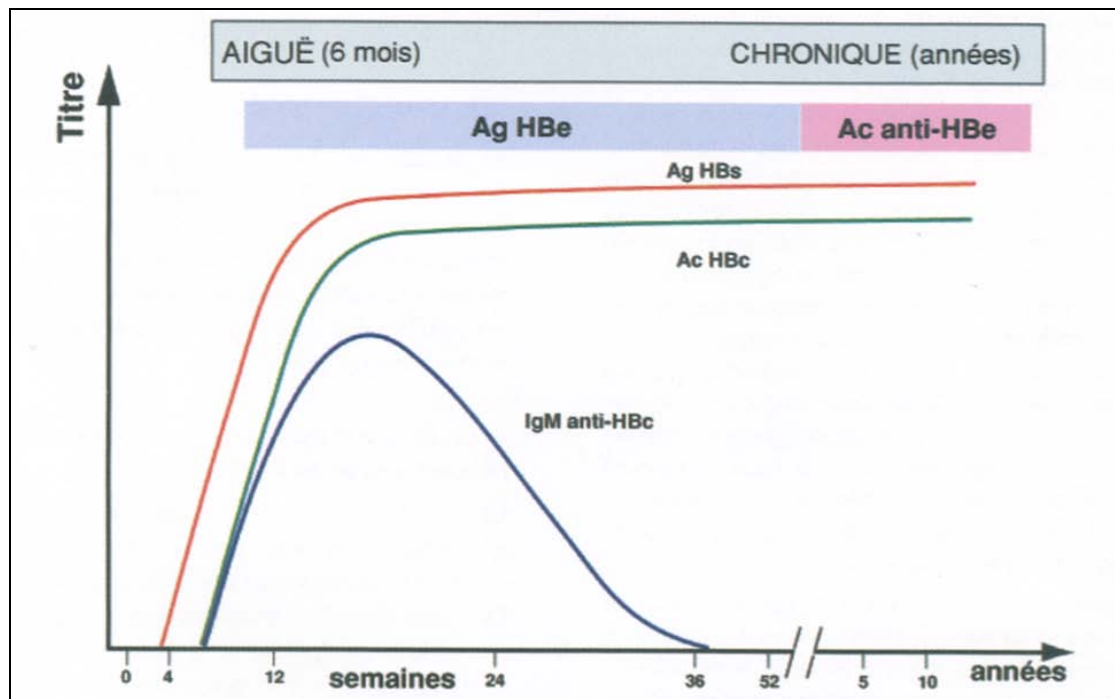


Figure 17 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'HVB chronique B [23]

III. Discussion des résultats

1. Taux d'immunisation contre le VHB

L'Ac anti-HBs est le seul corrélant facilement mesurable pour évaluer la protection induite par le vaccin en utilisant des tests sérologiques. L'efficacité de la protection vaccinale est liée à l'induction d'Ac anti-HBs dont le taux mesuré entre un et trois mois après l'administration de la dernière dose qui doit être supérieur ou égale à 10UI/l [9-10, 26-37]. La protection contre l'hépatite B aiguë ou chronique chez les personnes ayant développé un taux d'Ac anti-HBs ≥ 10 UI/l peut être considérée quasi-complète [17,26].

D'autre part, le dosage d'Ac anti-HBs renseigne seulement sur la réponse immunitaire humorale, alors que le vaccin anti-VHB permet le développement d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire. En effet il a été montré que les sujets ayant un taux d'Ac anti-HBs < 10 UI/l en post-vaccination sont capables de développer une réponse immunitaire cellulaire avec des lymphocytes T CD8+ qui les protègent contre le VHB [27,38-39]. Le taux d'immunisation contre le VHB de notre échantillon est de 96%, ce taux semble similaire à celui rapporté par plusieurs études internationales où il varie de 45 à 97% (tableau I) [9-10,26-37]. Plusieurs auteurs ont montré que le taux de non réponse au vaccin contre le VHB se situe entre 5 et 10% [9,26-27,29]. Ce taux est comparable à celui de notre étude, qui est de 4%. Cependant, les patients ayant des titres faibles d'Ac anti-HBs, par exemple compris entre 10 et 30 UI/l peuvent être considérés faiblement immunisés, ils représentent 10% (n=5) de notre échantillon, et expliqueraient le taux d'immunisation très élevé chez nos patients.

Tableau I : Taux d'immunisation selon les différentes études

Série	Pays	Nbre de cas	Taux d'immunisation
Chathuranga et al [9]	Sri Lanka	342	90%
Al Saran et al [10]	Arabie Saoudie	144	89%
Kevorkyan et al [26]	Bulgarie	70	93%
Sabidó et al [27]	Espagne	2058	93%
Zeeshan et al [28]	Pakistan	652	86%
Platkov et al [29]	Israel	148	86%
Luiz et al [30]	Brésil	1037	72%
Thran et al [31]	Etats-Unis	707	65%
Jackson et al [32]	Suisse	86	95%
Petry et al [33]	Brésil	1012	89%
Tsega et al [34]	Ethiopie	210	89%
Van der Sande et al [35]	Gambie	60	93%
Hwang et al [36]	Etats-Unis	342	65%
Ramasamy et al [36]	Etats-Unis	73	75%
Lugoboni et al [36]	Etats-Unis	34	97%
Budd et al [36]	Etats-Unis	74	66%
Lum et al [36]	Etats-Unis	49	78%
Quaglio et al [36]	Etats-Unis	350	90%
Borg et al [36]	Etats-Unis	32	69%
Lugoboni et al [36]	Etats-Unis	38	90%
Rodrigo et al [36]	Etats-Unis	86	58%
Rumi et al [36]	Etats-Unis	55	55%
Das et al [37]	Grande Bretagne	76	45%
Das et al [37]	Grande Bretagne	230	75%
Notre série	Maroc	51	96%

2. Taux d'immunisation en fonction de l'âge de la vaccination

Selon les données de la littérature, le taux d'immunisation post-vaccinale semble être affecté par l'âge de vaccination [26–29]. La réponse immunitaire change chez le sujet âgé, la modification du type de vaccin ou l'addition d'une dose de rappel n'améliore pas l'immunité chez le sujet âgé, l'avancement dans l'âge entraîne une diminution de la production d'INF γ et une inhibition de la croissance chez les macrophages, une diminution du fonctionnement et une

altération de la capacité cytotoxique des cellules NK [38–39]. Au niveau des lymphocytes T, l'avancement dans l'âge de l'individu entraîne une réduction de la diversité des récepteurs, une diminution de la production et de la capacité des cellules T naïves avec une accumulation des cellules T mémoires non fonctionnelles [40–41]. Au niveau des lymphocytes B, le vieillissement entraîne une diminution du nombre de cellules, de leurs récepteurs, une réduction des capacités prolifératives et de la génération de nouvelles cellules B ainsi qu'une diminution du potentiel des Ac et des propriétés d'opsonisation [40–41]. Ces modifications sont dues à des changements génétiques et à des dommages au niveau de l'ADN mitochondrial [41]. Dans notre étude, nous avons relevé que chez le personnel vacciné avant 50 ans, le taux d'immunisation considéré fort (>100UI/l) était significativement plus important par rapport à ceux vaccinés après l'âge de 50 ans. D'ailleurs, parmi les 2 patients non immunisés de notre série, un cas a été vacciné après l'âge de 50 ans. Ces résultats sont en accord avec des études qui ont montré que l'immunisation au vaccin anti-VHB diminue si l'âge de la vaccination est avancé [28–30,31–33]. D'un autre côté d'autres études ont conclu que l'âge de la vaccination n'impacte pas sur la réponse immunitaire au vaccin anti-VHB [9–10, 27,29].

3. Taux d'immunisation en fonction du sexe

Les hormones stéroïdiennes (œstrogène, progestérone, testostérone) influencent les différents éléments du système immunitaire et les voies de signalisation par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires et extranucléaires [42–43]. Concernant l'immunité innée, l'induction de l'interféron diffère selon le sexe, les œstrogènes et la progestérone augmentent l'expression du CMH II au niveau des macrophages, la production des cytokines pro-inflammatoires est inhibée par les œstrogènes [42–43]. Le chimiotactisme est stimulé par la progestérone et il est inhibé par les œstrogènes[42]. L'activité des cellules NK est inhibée par la progestérone et par de forte concentration d'œstrogène alors qu'une concentration faible d'œstrogène stimule l'activité des cellules NK [42]. Grâce aux interactions des œstrogènes avec le CMH II, l'exposition des cellules

dendritiques aux œstrogènes augmente la production d'IL-6 et d'IL-8 [42-43]. Les androgènes inhibent les cellules immunitaires et stimulent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, la progestérone diminue la réponse immunitaire innée et la production des Ac, les œstrogènes agissent au niveau de la différenciation et le fonctionnement des cellules dendritiques ce qui va influencer la nature et le niveau de la réponse immunitaire aux vaccins [42-43].

Les variations cycliques des concentrations d'œstrogène retiennent sur la réponse immunitaire, des concentrations faibles d'œstrogène stimulent l'immunité à médiation cellulaire alors que des concentrations fortes d'œstrogène stimulent l'immunité à médiation humorale [43]. La progestérone inhibe la réponse immunitaire innée et la production d'Ac [42-43]. Les lymphocytes B sont sensibles aux variations des œstrogènes et de la testostérone, en effet de forte concentration des œstrogènes augmente la production des IgG et des IgM alors que la testostérone diminue leurs productions, ceci n'a pas empêché la séroconversion chez les deux sexes [42-43].

Sur le plan génétique, la plus part des gènes relevant du système immunitaire sont localisés au niveau des autosomes mais ils existent des différences selon le sexe au niveau des allèles du HLA [43].

Dans notre étude, nous avons trouvé que les sujets non immunisés étaient uniquement de sexe féminin contrairement aux autres études où le pourcentage de sujets non immunisés de sexe masculin varie entre 7 et 37% contre un pourcentage de sujets non immunisés de sexe féminin de 5 à 29% [9-10,27-33]. En effet, Il existe des controverses quant à l'impact du sexe sur le taux d'immunisation acquis après la vaccination anti-VHB. D'après les données de la littérature, les femmes répondent mieux par rapport aux hommes au vaccin et la diminution des Ac anti-HBs post-vaccinal est plus rapide chez les hommes par rapport aux femmes, il est probable que les hormones et le mode de vie sont la cause de cette différence [9,28-32]. Dans notre étude le sexe ratio H/F= 0,5 peut expliquer l'absence de sujet non immunisé de sexe

masculin dans notre échantillon. L'étude bulgare et l'étude suisse n'ont pas noté de relation significative entre le sexe et l'immunisation au vaccin anti-VHB [27,32].

4. Taux d'immunisation et délai après la vaccination

Dans cette étude, nous avons montré que chez le personnel vacciné avant 5 ans, 80% avaient un fort taux d'immunisation (>100UI/l) par rapport à celui considéré modéré (entre 10 et 100 UI/l). Par contre chez les sujets testés 5 ans après la vaccination, il y avait une égalité entre ceux fortement immunisés et ceux modérément immunisés. L'absence d'immunisation chez une de nos patients pourrait être liée à l'ancienneté de la vaccination puisqu'elle date d'environ 20 ans.

Une étude Néerlandaise récente a montré que le taux d'Ac anti-HBs diminuait avec le temps après la vaccination [18], ceci pouvait expliquer cette différence en fonction du délai de vaccination. Cependant, selon plusieurs études, la diminution avec le temps du taux d'Ac anti-HBs à moins de 10UI/l chez les sujets vaccinés ne signifiait pas l'absence de protection contre le VHB à cause de la présence d'une mémoire immunitaire [9,27-28]. Une étude éthiopienne a noté que la réponse immunitaire humorale n'est pas modifiée durant les 5 ans après la vaccination [34].

Selon l'étude Néerlandaise sus-citée, cette protection persistait pendant 15 ans et donc la dose de rappel était jugée inutile pendant cette période [18].

5. Taux d'immunisation selon le type de vaccin et le schéma de vaccination

Les premiers vaccins anti-HVB utilisés sont basés sur des particules sphériques vides, dérivés du plasma. Les vaccins à ADN ont ensuite été développés grâce à la génie génétique [18,26]. L'Ag HBs est synthétisé par la technique d'ADN recombinant, technique permettant d'augmenter l'efficacité de la fabrication et de la purification d'AgHBs [44]. Dans la technique

d'ADN recombinant, le gène codant est inséré dans un système d'expression (cellules de levures) qui produit une quantité importante de la protéine recombinante qui après sa purification permet l'obtention d'un Ag toléré [44].

Couplé à un adjuvant, la spécificité de la réponse immunitaire est obtenue par l'Ag HBs et le rôle de l'adjuvant est d'amplifier cette réponse immunitaire en activant la réponse immunitaire innée, et par conséquent améliorer le contact entre l'Ag HBs et le système immunitaire inné [45]. Le rôle des cellules présentatrices d'Ag est ainsi amplifié, ce qui permet le développement d'une réponse immunitaire adaptée par les lymphocytes B et les lymphocytes T ainsi que l'induction de cellules immunitaires mémoires [44]. Le vaccin recombinant est plus efficace que le vaccin dérivé du plasma dans le développement de l'efficacité à long-terme [45].

Dans notre étude, le vaccin recombinant Revac-B a permis l'acquisition d'une forte immunisation chez 84% des individus, alors que chez les sujets ayant reçu d'autres types de vaccins, il n'y avait pas de grande différence, puisque 42% de patients étaient considérés fortement immunisés contre 50% qui étaient modérément immunisés. L'étude brésilienne et l'étude éthiopienne ont noté un taux d'immunisation après la vaccination avoisinant 90%, suggérant ainsi la non nécessité d'une dose de rappel [30,34]. En outre, l'étude éthiopienne a rapporté que le vaccin recombinant permet le développement d'un taux Ac anti-HBs similaire pendant 5 ans [34]. Selon une étude brésilienne et une étude suisse, le vaccin recombinant permet le développement d'une réponse immunitaire adéquate avant l'achèvement du schéma vaccinal. La dernière dose du schéma vaccinal jouerait un rôle de rappel [30,32]. Ces constatations ont été d'ailleurs confortées par l'étude de Tsega qui a noté que la réponse immunitaire humorale développée par le vaccin recombinant persistait au même niveau durant les 5 ans après la vaccination et qu'il n'y a pas d'intérêt d'une injection de rappel [34]. D'autre par, le rappel vaccinal n'est pas recommandé par l'OMS [46].

Selon la littérature, plusieurs schémas de vaccination sont proposés chez l'adulte (tableau-II) par des fabricants de vaccin anti-VHB recombinant (Twinrix, Engerix, Recombivax) ,

le choix entre les schémas doit être dans le but d'optimiser la compliance à la vaccination, le schéma de 4 doses est proposé pour les adultes s'il ya un risque de non réponse comme l'immunodépression [18,26]. L'OMS préconise le schéma 0-1-6 mois pour la vaccination du personnel de santé [47]. Ce dernier est utilisé au niveau du CHU de Marrakech où notre étude a été réalisée.

Tableau II: Schémas de vaccination anti-VHB utilisés les adultes [18]

Schémas de vaccination
0-1-6 mois
0-1-4 mois
0-2-4 mois
0-1-2-12 mois

Dans notre série, 5 sujets n'avaient pu achever le schéma de vaccination, mais avaient quand même développé une protection anti-HVB avec un taux d'Ac anti-HBs >10 UI/l, et seulement 2 d'entre eux avaient un taux >100 UI/l. Cela montre l'intérêt de l'initiation de la vaccination même si le schéma de vaccination ne peut être achevé. Des résultats similaires ont été rapportés également par une étude Sri-lankaise et une autre Brésilienne montrant qu'il n'y avait pas de différence de niveau du taux d'immunisation entre les sujets complètement vaccinés et ceux n'ayant pas achevé le schéma vaccinal [9, 18, 30]. De même, Van der Sande a rapporté une protection similaire chez les sujets complètement vaccinés et ceux ayant reçu deux doses du vaccin, testés 4 à 7 ans après la vaccination [35]. De plus, une étude Taiwanaise a rapporté un taux de séroprotection de 96% à 6 mois en post-vaccination chez les sujets ayant reçu seulement deux doses [48]. Pareillement, une étude suisse a noté qu'il n'y a pas de relation entre le taux d'immunisation et le retard de la vaccination, une dose retardée joue le rôle du rappel en stimulant les cellules mémoires déjà développées [32]. Par contre, une étude espagnole a remarqué que le retard d'administration des doses de vaccin entravait l'achèvement de la séroprotection par le vaccin contre le VHB [28].

Dans notre étude, 3 sujets ont reçu plus de 3 doses, et seulement 1 d'entre a développé une forte immunisation après 6 doses de vaccin, contre 2 cas d'immunisation modérée après 4 et 6 doses respectivement. Le non respect du temps des doses du vaccin contre le VHB n'a pas donc empêché le développement d'une réponse immunitaire adéquate.

L'étude Sri-lankaise a montré que les sujets ayant reçu 4 doses vaccinales étaient fortement immunisés [9]. D'autre part, il a été suggéré que la dose de rappel augmente le taux d'Ac anti-HBs chez les sujets non-immunisés [9]. Le taux d'immunisation (89%) noté par Pétry, chez des patients ayant reçu 4 doses vaccinales, est resté inférieur à celui décrit par d'autres études incluant des sujets non complètement vaccinés [9, 33]. L'étude italienne a rapporté que la revaccination (6 doses) n'augmente pas le taux d'Ac anti-HBs [38]. En effet, les cellules B mémoires post-vaccinale ont tendance à diminuer au-delà de la troisième dose [38]. D'autre part, la vaccination abusive favorise le développement de souches de VHB échappant à la vaccination [15,49].

6. Autres facteurs influençant l'immunisation anti-VHB

6.1. Taux d'immunisation selon l'exposition aux facteurs de risque de transmission du VHB

Le VHB est présent dans la plupart des liquides biologiques [17,50–59]. De ce fait différents modes de transmission sont possibles dont la transmission par voie sexuelle, par voie parentérale [17,59], ou «verticale» mère-enfant [17, 53], et également suite à des infections nosocomiales [16,58]. La contamination par l'intermédiaire d'instruments personnels ou par contact avec des excoriations cutanées est également fréquente [17, 56–60].

En effet certains auteurs ont suggéré que l'exposition répétée au VHB stimule subcliniquement l'immunité [27]. Le VHB a un tropisme hépatocellulaire, mais il a également été retrouvé dans d'autres tissus [61]. Ces réservoirs permettraient une stimulation continue de la réponse immunitaire, protégeant ainsi les patients des réinfections [60]. Dans son étude, Luiz rapporte la mise en jeu d'une immunité naturelle chez les sujets non vaccinés à cause d'un

ancien contact avec le VHB [30]. Ces sujets ont probablement continué à être exposés de façon faible à l'infection VHB [30]. D'autre part, une étude réalisée chez les utilisateurs de drogues injectables a montré une diminution de l'immunisation avec l'augmentation de l'addiction [31]. Cela serait lié à l'utilisation de plusieurs types de drogues [31,36]. Une méta-analyse conduite par Geetanjali a rapporté que l'héroïne affaiblit la fonction immunitaire en diminuant l'activité des cellules NK, les concentrations sériques des Ig, le nombre de lymphocytes T et le rapport CD4/CD8 [36].

D'autre part, La vaccination favorise la formation de cellules lymphocytaires T (anti-HBs) CD45RO-CCR7-CD127 différenciée terminale en cas de réexposition, contrairement aux sujets non vaccinés [62].

Une autre étude comparant le taux d'immunisation chez les homosexuels à celui du personnel de santé a montré que les 1ers avaient un taux d'immunisation faible (45%) par rapport au personnel de santé (71%), même après l'ajout d'une ou de plusieurs doses vaccinales supplémentaires[37]. Cette étude a lié cette différence au risque élevé d'infection au VIH ou au CMV [37]. Dans une étude saoudienne, la fréquence de l'hémodialyse n'influence pas la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB [10].

Dans notre échantillon, malgré le nombre assez élevé de cas d'exposition (n= 45) l'exposition aux facteurs de risque de transmission du VHB n'a pas empêché le développement d'une immunisation anti-VHB.

6.2. Taux d'immunisation et les variabilités génétiques du VHB

Les mutations survenant au cours du cycle de multiplication virale influencent la biologie du virus et sa survie [14]. Ainsi, les variants les mieux adaptés aux conditions environnementales telles que la réponse immunitaire et les traitements, sont sélectionnés sous l'effet de pressions sélectives qui défavorisent la souche dominante [12,14].

A titre d'exemple, les mutants du gène S, codant pour la SHBs (tableau III) entraînent une modification de la conformation du déterminant « a » de la SHBs qui est la cible majeur des Ac

anti-HBs et donc altèrent l'induction et la liaison des Ac anti-HBs [14,48-49]. En outre, la généralisation de la vaccination a augmenté le taux de mutation. Au Taiwan, ce taux était de 7,8% en 1984 et a augmenté à 28,1% en 1994 [48].

Tableau III: Mutants de la protéine SHBs échappant à la vaccination [14].

Position	Résidu normal	Mutant
120	Pro	Ser
126	Ile/Thr	Asn/Ala/Ser
129	Gln	His
133	Met	Leu
144	Asp	Ala
145	Gly	Arg
159	Ala	Val
183	Phe	Cys

Les vaccins recombinants sont constitués de SHBs du VHB de génotype A et D [61]. Dans la littérature, 8 génotypes ont été décrits (tableau IV) avec une distribution géographique précise avec des différences au niveau des protéines de surface [14,17]. Ces derniers sont les deux génotypes présents au Maroc, avec une prédominance du génotype D [14,64]. Sur le plan vaccinal, la vaccination est moins efficace dans les régions aux génotypes F et H, ces génotypes sont caractérisés par des modifications au niveau de la polymérase et au niveau de l'Ag HBs (tableau IV) surtout au niveau du domaine qui sert d'épitope pour la réponse immunitaire humorale [63,65]. La prédominance du génotype D au Maroc pourrait expliquer le taux élevé d'immunisation noté dans notre étude.

Tableau IV: Les géotypes du VHB, les différences au niveau des protéines de surface et leur distribution géographique [14].

Géotypes	Protéines de surface (AA)	Distributions géographiques principales
A	400	Europe du nord, Amérique du nord, Afrique subsaharienne, Inde
B	400	Asie du sud-est, Chine, Japon
C	400	Asie du sud-est, Chine, Japon, Corée, Polynésie
D	389	Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Inde, Russie, Etats-Unis
E	399	Afrique de l'ouest et centrale
F	400	Amérique du sud, Amérique centrale, Polynésie
G	399	Allemagne, France, Etats-Unis
H	400	Amérique du sud, Amérique centrale

IV. Forces et faiblesses de l'étude

1. Forces de l'étude

Notre étude est l'une des rares travaux traitant la vaccination contre le VHB généralement et la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB chez le personnel de la santé en particulier. Un pareil travail de terrain réalisé au profit d'une population des plus concernées par l'exposition au VHB aurait un bénéfice médical et socio-professionnel quasi-certain sur les patients inclus dans l'étude.

L'étude ouvre également des horizons d'une éventuelle généralisation à l'ensemble du personnel de santé en vue d'une meilleure prévention et d'un meilleur suivi des personnes vaccinés.

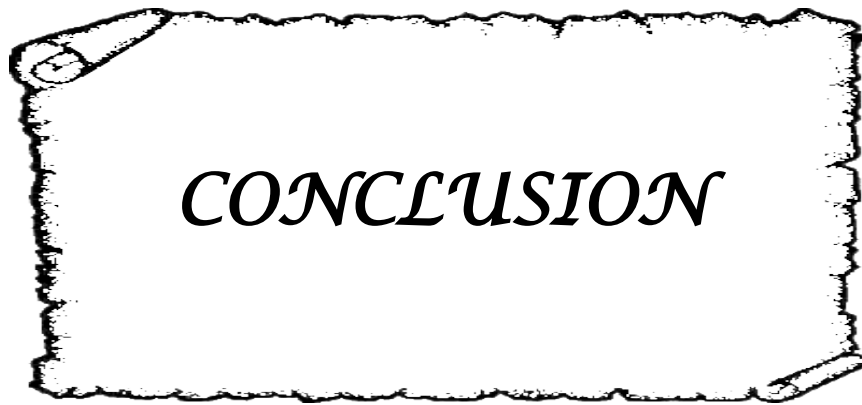
2. Faiblesses de l'étude

La pratique du dosage d'Ac anti-HBs après la vaccination n'est pas de pratique courante. De ce fait, on ne pouvait pas comparer le taux d'Ac anti-HBs chez le même patient avec le temps.

La participation à l'évaluation de la réponse immunitaire chez le personnel de la santé du CHU de Marrakech est influencée par l'absence d'information suffisante sur le personnel vacciné en dehors du CHU de Marrakech, ce qui fournit une idée incomplète concernant l'effectif total du personnel de santé vacciné qui travaille dans cette structure sanitaire, sur les dates d'administration ainsi et que le type de vaccin reçu.

L'évaluation de la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB dans notre étude est axée sur la réponse immunitaire à médiation humorale. Or, la réponse immunitaire à médiation cellulaire n'a pas été évaluée.

De même, l'impact de la variabilité génétique sur la réponse immunitaire au vaccin contre le VHB n'a pas été effectué.



CONCLUSION

Le personnel de santé constitue une population à risque d'infection par le VHB et une population à risque de le transmettre aux sujets hospitalisés ou aux sujets contacts. D'où l'intérêt de l'obligation de la vaccination contre le VHB qui fournit une protection immunitaire dans plus de 90%. La séroconversion AgHBs/Ac anti-HBs est meilleur à un âge jeune de vaccination. La réponse immunitaire persiste avec le temps grâce à la mémoire immunitaire et la réponse immunitaire à médiation cellulaire présente même chez les sujets considérés faiblement immunisés. Le schéma vaccinal mal entrepris ne signifie pas automatiquement l'absence d'une réponse immunitaire adéquate. Le vaccin recombinant fournit une réponse immunitaire forte dans la majorité des cas. Les résultats encourageants de notre étude permettent d'une part de justifier l'intérêt majeur voire l'obligation de la vaccination anti-VHB chez le personnel de santé, ainsi que celui de contrôler le taux d'immunisation en vue de détecter d'éventuelles sujets non immunisés pouvant justifier un nouveau schéma de vaccination de rattrapage. En outre, le suivi et la prise en charge après un accident d'exposition aux liquides biologiques reste nécessaire pour lutter contre les maladies professionnelles notamment l'hépatite virale B, et pour cela il convient de procéder à :

- Une vaccination bien conduite et obligatoire de préférence en début de carrière ou lors des stages de formation ;
- Un suivi post-vaccinal régulier des personnels de santé ;
- L'organisation des stages de formation et d'information sur la vaccination contre le VHB ;
- La nécessité d'instaurer des précautions universelles pour tous les patients : organisation et coordination des tâches, recours à du matériel de sécurité, analyse des causes et prise en charge des AELB avec dépistage systématique chez le patient source.
- Une surveillance médicale renforcée du personnel exposé.



ANNEXE 1

ROYAUME DU MAROC.
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH
LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE

Fiche de renseignements

Identification :

Code :

Coordonné :-----

IDENTIFICATION :

Code :

Age (date de naissance) :

Sexe : M F

Origine :

PROFESSION :

Poste occupé :

Service(s) :

Durée d'affectation :

NOTION D'INFECTION CONNUE :

HVB : OUI NON . HVC : OUI NON

Autres :

Statut du partenaire : HVB : OUI NON . HVC : OUI NON

Avez -vous bénéficié d'un bilan de confirmation : OUI NON

Si OUI : -date :

-résultat de la sérologie :

Facteurs de risque

Comportement sexuel à risque : OUI NON

Accident d'exposition au sang ou autre liquide biologique : OUI NON

Soins dentaires : OUI NON

Transfusion sanguine : OUI NON

Hémodialyse : OUI NON

Accouchement par instrument : OUI NON

Autres (saignée(الحجامة),piercing , tatouage, acupuncture) :

Etes- vous vaccine contre le virus de l'hépatite B ?

OUI NON

Si oui : - nombre d'injections reçue :

-date de vaccination :

-type de vaccin :

OBSERVATION :

.....

.....

RESULTAT DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-HBs :

.....

.....

ANNEXE 2

Protocole de la technique ELISA pour la détection et la quantification des anticorps anti-HBs

1. Etablir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.
2. Amener tous les réactifs à la température du laboratoire avant la mise en œuvre du test.
3. Préparer la solution de conjugué (R7a+R7b), la solution de révélation enzymatique (R8+R9) et la solution de lavage diluée R2.
4. Sortir le cadre support et les barrettes (R1) de l'emballage protecteur. Enlever les barrettes non nécessaires à l'essai et les remplacer avec des barrettes vides.
5. Diluer les échantillons, calibrateurs et contrôles aux 3/4 dans le diluant échantillon R6 selon l'une des deux méthodes suivantes :
 - a. Directement dans la cupule (ajouter 25 µl de diluant échantillon à chaque cupule puis 75 µl d'échantillon ou contrôle, mélanger par aspiration refoulement 2 fois, doucement pour éviter la formation de mousse).
 - b. Avant addition dans les cupules (exemple : diluer 150 µl d'échantillon dans 50 µl de diluant échantillon, mélanger doucement pour éviter la formation de mousse, et transférer 100 µl dans la cupule).
6. Déposer directement, sans prélavage de la plaque, successivement (plan de plaque suggéré), suivant la méthode choisie:

Méthode Qualitative

- Contrôle négatif Anti-HBs (C0) en A1,
- Calibrateur 10 UI/l (C1) en B1, C1, D1,
- Calibrateur 100 UI/l – Contrôle Positif (C2) en E1,
- Echantillons en F1, G1, etc....

Méthode Quantitative

- Contrôle négatif Anti-HBs (C0) en A1,

- Calibrateur 10 UI/l (C1) en B1, C1,
- Calibrateur 100 UI/l - Contrôle Positif (C2) en D1,
- Calibrateur 400 UI/l (C3) en E1,
- Calibrateur 1000 UI/l (C4) en F1,
- Echantillons en G1, etc...

En fonction du système utilisé, il est possible de modifier la position ou l'ordre de distribution des contrôles.

7. Couvrir si possible d'un film autocollant en appuyant bien sur toute la surface pour assurer l'étanchéité.

8. Incuber la microplaque 60 ± 5 minutes à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

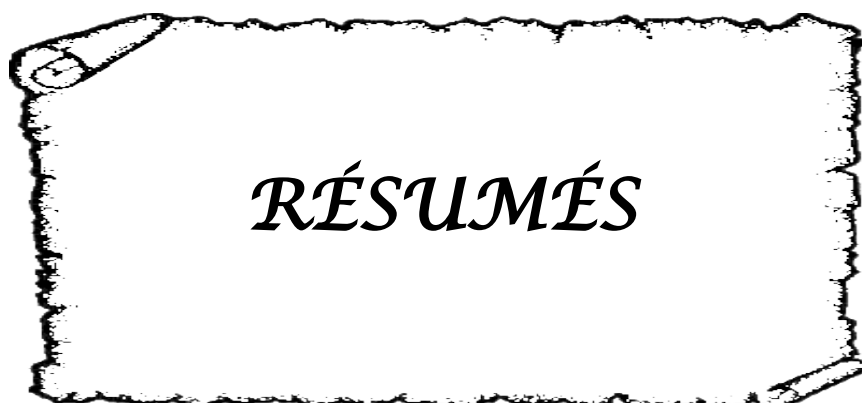
9. Retirer le film adhésif. Aspirer le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés et ajouter immédiatement dans chacune d'elles un minimum de 0,375 ml de solution de lavage. Respecter un temps de trempage (temps d'attente) minimum de 30 secondes et maximum de 60 secondes. Aspirer de nouveau. Répéter le lavage au moins 4 fois (soit un minimum de 5 lavages au total). Le volume résiduel doit être inférieur à 10 μl (si nécessaire sécher la plaque par retournement sur une feuille de papier absorbant).

10. Si l'on dispose d'un laveur automatique, respecter le même cycle opératoire.

11. Distribuer rapidement 100 μl de la solution de conjugué (R7a+R7b) dans toutes les cupules. Recouvrir, si possible, d'un film neuf et incuber sans attendre 60 ± 5 minutes à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

12. Retirer le film adhésif. Aspirer le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés et ajouter immédiatement dans chacune d'elles un minimum de 0,375 ml de solution de lavage. Respecter un temps de trempage (temps d'attente) minimum de 30 secondes et maximum de 60 secondes. Aspirer de nouveau. Répéter le lavage au moins 4 fois (soit un minimum de 5 lavages au total). Le volume résiduel doit être inférieur à 10 μl (si nécessaire sécher la plaque par retournement sur une feuille de papier absorbant).

13. Si l'on dispose d'un laveur automatique, respecter le même cycle opératoire.
14. Distribuer rapidement dans toutes les cupules 100 µl de solution de révélation de l'activité enzymatique (R8+R9). Laisser la réaction se développer à l'obscurité pendant 30 ± 5 minutes à température ambiante (18 à 30°C). Lors de cette incubation, ne pas utiliser de film adhésif.
15. Ajouter 100 µl de la solution d'arrêt (R10) en adoptant la même séquence et le même rythme de distribution que pour la solution de révélation. Homogénéiser le mélange réactionnel.
16. Essuyer soigneusement le dessous des plaques. Attendre au moins 4 minutes après la distribution de la solution d'arrêt, et, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction, lire la densité optique à 450/620–700 nm et 405/620–700 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.
17. S'assurer, avant la transcription des résultats, de la concordance entre la lecture et le plan de distribution et d'identification des plaques et des échantillons.



Résumé

La vaccination contre l'hépatite B est le meilleur moyen de protection contre cette maladie. L'objectif de notre travail était d'étudier le taux d'immunisation chez le personnel de santé du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, vacciné contre le virus de l'hépatite B. Pour cela, nous avons mené une étude transversale descriptive incluant 51 individus. A l'aide d'une fiche d'exploitation nous avons recueilli les données nécessaires. Le dosage des anticorps anti-HBs a été réalisé par test ELISA. Le sexe féminin était prédominant avec un sexe ratio (H/F) à 0,5. La moyenne d'âge était de 41 ans \pm 12 (extrêmes : 23 – 59). Dans notre échantillon : 76% (n=39) avait été vacciné par le Revac-B alors que 24% (n=12) ont été vaccinés par d'autres types de vaccins non précisée. Le taux d'immunisation au vaccin (\geq 10 UI/l) était de 96%. Nous avons objectivé que les personnes non immunisées étaient de sexe féminin et que le taux d'immunisation diminuait avec l'avancement de l'âge de la vaccination. Un schéma vaccinal incomplet ne signifiait pas l'absence d'une réponse immunitaire adéquate. La réponse immunitaire persistait avec le temps. Le Revac-B permettait le développement d'une réponse immunitaire forte chez la plupart des sujets qui l'ont reçu. Le taux d'immunisation n'était pas influencé négativement par les facteurs de transmission virale. La réponse immunitaire est influencée par l'âge de la vaccination et le sexe, cette réponse est développée même en cas de schéma vaccinal incomplet et les facteurs de risque de transmission virale ne diminuaient pas cette réponse immunitaire.

Abstract

The vaccination against hepatitis B is the best way to protect against this disease. The aim of our study was to assess the immunization rate among health personnel of The University Hospital Mohammed VI in Marrakesh vaccinated against hepatitis B virus. For this; we conducted a descriptive cross-sectional study including 51 individuals. Using a record, we collected the necessary data. The determination of anti-HBs antibody was performed by ELISA test. Female gender was predominant with a sex ratio (M/F) 0,5 . The average age was 41 years \pm 12 (range: 23-59). In our study: 76% (n=39) were immunized with Revac-B while 24% (n=12) were immunized by other types of unspecified vaccines. Immunization rate to the vaccine (\geq 10 UI/l) was 96%. We indicated that the non-immunized were female and the immunization rate decreased with advancing age of vaccination. An incomplete vaccination schedule did not mean the absence of an adequate immune response. The immune response persisted over the time. The Revac-B enabled the development of a strong immune response in most subjects who received it. The immunization rate was not negatively influenced by viral transmission factors. The immune response is influenced by age of vaccination and gender. This response is developed even if the vaccination schedule is incomplete. The viral transmission factors did not decrease the immune response.

ملخص

التطعيم ضد الالتهاب الكبدي ب هو أفضل وسيلة لحماية ضد هذا المرض. الهدف من هذه الدراسة هو تبيان معدل الاستجابة المناعية لدى الكوادر الصحية العاملة في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش والملفحة ضد هذا المرض. لهذا الهدف أجرينا دراسة مستعرضة ضمت 51 فردا، تم جمع المعلومات الضرورية بواسطة جذاذة وتم قياس كمية مضادات الأجسام الخاصة بروتين سطح فيروس الإلتهاب الكبدي نوع ب بواسطة تقنية مناعية بالأنزيم المرتبط. كان العنصر النسوي طاغيا في عينتنا مع نسبة جنسية (ذ/إ) بلغت 0.5 متوسط الأعمار هو 41 عاما +/- 12 (العمر الأقصى هو 59 عاما، والعمر الأدنى هو 23 عاما). تلقت 76% (ع=39) من العينة بواسطة Revac-B بينما 24% (ع=12) تلقت بأنواع أخرى غير محددة، معدل الاستجابة المناعية ($I \geq 10 \text{ UI}$) هو 96% لقد لاحظنا بأن الأشخاص ذوي الاستجابة المناعية المنعدمة كلهم إناث، ينخفض معدل الاستجابة المناعية مع تقدم عمر التلقيح. عدم إكمال مخطط التلقيح لا يعني غياب استجابة مناعية لائقة. تدوم الاستجابة المناعية مع الزمن، يمكن Revac-B من تطوير استجابة مناعية قوية عند أغلبية الأفراد الذين تلقوه. لا يتأثر معدل الاستجابة المناعية سلبا بعوامل خطر انتقال الفيروس. تتأثر الاستجابة المناعية بجنس وعمر الفرد عند التلقيح و تظهر هذه الاستجابة حتى في حالة عدم إكمال مخطط التلقيح. كما أن عوامل خطر انتقال الفيروس لا تنقص هذه الاستجابة المناعية.



BIBLIOGRAPHIE

1. **World health organization.**
Hepatitis B fact sheet.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> , consulté le 10-11-2014.
2. **Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y.**
Blood borne viruses in health care workers: Prevention and management.
J Clin Virol 2011; 52, pp 4-10.
3. **Djeriri K, Laurichesse H, Merle J.L, Charof R, Abouyoub A, Fontana L et al.**
Hepatis B in Moroccan health care workers.
Occup Med 2008; 58:419-24.
4. **Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T et al.**
Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection.
J Immunol 1990; 145: 3342-49.
5. **Denis F, Mounier M.**
Le point sur la vaccination contre l'hépatite B.
Hygiene's 2000 ; 8:113-9.
6. **Michel M-L, Tiollais P.**
Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential
Pathol Biol 2008; 58:288-95.
7. **Laraqui O, Laraqui S, Tripoli D, Zahraoui M, Caubet A, Verger C et al.**
Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur les accidents d'exposition au sang en milieu de soins au Maroc.
Med Maladies Infect 2008; 38:658-66.
8. **Cox KL, Devanarayan V, Kriauciunas A, Manetta J, Montrose C, Sittampalam S.**
Immunoassay Methods.In : Assay Guidance Manuel
Indianapolis: Eli Lilly & Company; 2012. p: 924-38.
9. **Chaturanga L.S, Noordeen F, Abeykoon A.M.S.B.**
Immune response to hepatitis B vaccine in a group of health care workers in Sri Lanka.
Int J of Infect Dis 2013 ; 17 :1078-79.

10. **Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M.**
Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi hemodialysis center.
Saudi J Kidney Dis Transp 2014; 25: 185–91.
11. **Karayiannis P, Thomas H.C**
Hepatitis B virus (hepadnaviridae): general features. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Encyclopedia of virology.
London: Academic Press; 2008. p:350–60.
12. **Zoulim F, Kay A, Merle P, Trépo C.**
Virologie de l'hépatite B.
EMC-Hépatologie 7-015-B-30 2006:1–19.
13. **Block TM, Guo J-T, London TW.**
Clinical implications of the molecular biology of hepatitis B of hepatitis B virus. In : Arias, Alter, Boyer, Cohen, , Fausto, Shafritz and Wolkoff Editors. The liver: Biology and pathobiology.
Philadelphia: Wiley; 2009: 857–74.
14. **Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S, Loustaud-Ratti V, Alain S.**
Génotypes du virus de l'hépatite B.
Immbio 2004; 19:330–42.
15. **H.Agut.**
Classification et mode de transmission des virus humains.
EMC-Maladies infectieuses 8-000-C-10 2008 :pp 1–9.
16. **Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia M-A.**
Molecular biology of the hepatitis B virus and the role of the X gene.
Pathol Biol 2010; 58: 267–72.
17. **Van Damme P, Ward J, Shouval D, Wiersma S, Zanetti A.**
Hepatitis B Vaccines.
Vaccines 2013; 6:205–34.
18. **Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.**
Hépatites virales.
EMC-Maladies infectieuses 8-065-F-10 2007 :1–32.

19. **Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV.**
Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes.
Immunity 1996 ; 4:25–36.
20. **Pol.S.**
Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.
Presse Med 2006 ; 35 :308–16.
21. **DJ Mutimer, YH Oo.**
Hepatitis B.
Medicine 2011; 39:545–9.
22. **Coleman PF.**
Detecting hepatitis B surface antigen mutants.
Emerg Infect Dis 2006; 12:198–203.
23. **Pol S, Dubois F, Dosquet P, Chazot C, Deyris L, Dueymes J-M et al.**
Diagnostic et suivi virologique des hépatites virales.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27:177–200.
24. **Dény P, Zoulim F.**
Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment.
Pathol Biol 2010; 58 :245–53.
25. **Denis F.**
Vaccination contre l'hépatite B.
EMC-Hépatologie 7-015-B-32 2012:1–10.
26. **Kevorkyan AK, Teoharov PB, Petrova NS, Baltadzhiev IG, Stoilova YD, Angelova NG et al.**
Immune response and immunologic memory in medical personnel vaccinated with hepatitis B vaccine.
Folia Med (Plovdiv) 53. 2011; 53:32–8.
27. **Sabido M, Gavalda L, Olona N, Ramon JM.**
Timing of hepatitis B vaccination: Its effect on vaccine response in health care workers.
Vaccine 2007; 25: 7568–72.
28. **Zeeshan M, Jabeen K, Ali ANA, Ali AW, Farooqui SZ, Mehraj V et al.**
Evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study.
BMC Infect Dis 2007; 7:1–6.

29. **Platkov E, Shlyakhov E, Glick Y, Khalemsky S, Fischbein A.**
Immunologic evaluation of hepatitis B vaccine application in hospital staff.
Int J Occup Med Env Health 2003;16:249–53.
30. **Luiz A.S, Ciorlia M, Dirce M, Zanetta.T.**
Hepatitis B in healthcare workers: Prevalence, vaccination and relation to occupational factors.
Braz J Infect Dis.2005; 9:384–89.
31. **Tran TQ, Grimes CZ, Lai D, Troisi.CL, Hwang L-Y.**
Effect of age and frequency of injections on immune response to hepatitis B vaccination in drug users.
Vaccine 2012; 30:342–9.
32. **Jackson Y, Chappuis F, Mezger N, Kanappa k, Loutan L.**
High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travelers.
Vaccine 2007; 25: 3482–4.
33. **Petry A, Kupek E.J.**
Effectiveness of recombinant DNA vaccines against hepatitis B in blood donors in an endemic region of South Brazil.
BMC Infect Dis 2006; 39: 462–6.
34. **Tsega E, Horton J, Nordenfelt E, Hansson B-J, Tafesse B, Hawariat GW et al.**
Antibody levels in Ethiopian children five years after vaccination with two different doses of hepatitis B vaccine: Is there a need for booster dose ?
Can J Gastroenterol 1998; 12: 57–60.
35. **Van der Sande M.A.B, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey, Hall A.J et al.**
Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life.
Vaccine 2007; 25: 1509–12.
36. **Geetanjali R.K, Dimpy P.S, Lu-Yu H.**
Immune response to hepatitis B vaccination in drug using populations : A systematic review and meta-regression analysis.
Vaccine 2014; 32: 2265–74.
37. **Das S, Brassington M, Drake S M, Boxall E.**
Response to hepatitis-B vaccination in healthy homosexual individuals: retrospective case control study.
Vaccine 2003; 21: 3701–5.

38. **Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR et al.**
Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against hepatitis B in non-responder health care workers.
Vaccine 2014; 32: 6902–10.
39. **Jarrosson L, Kolopp-Sardra M.N, Aguilar P, Béné M.C, Lepori M.L, Vignaud M.C et al.**
Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune response.
Vaccine 2004; 22: 3789–96.
40. **Fisman DN, Agrawal D, Leder K.**
The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine : A meta-analysis.
Clin Infect Dis 2002; 35: 1368–75.
41. **Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy BR, Lambert ND, Kirkland JL.**
A systems biology approach to the effect of aging, immunescence and vaccine response.
Curr Opin Immunol 2014; 29: 62–8.
42. **Oertelt-Prigione S.**
The influence of sex and gender on the immune response.
Autoimmun Rev 2012; 11: 479–85.
43. **L Klein S, Jedlicka A, Pekosz A.**
The Xs and Y of immune responses to viral vaccines.
Lancet Infect Dis 2012; 10: 338–49.
44. **Strugnell R, Zepp F, Cunningham A, Tantawichien T.**
Vaccine antigens.In: Undersanding modern vaccines : Perspectives in Vaccinology
London: Elsevier B.V; 2011. p: 61–88.
45. **Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F.**
Vaccine adjuvants.In : Undersanding modern vaccines vaccines : Perspectives in Vaccinology
London: Elsevier B.V; 2011. p: 89–113.
46. **Jilg W, Van Damme P.**
Viral hepatitis
VHPB 2004; 13: 1–19.

47. **World health organization.**
Vaccination.
www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/guidevaccination2012_contre_hepatite_B.pdf, consulté le 15/01/2015.
48. **Huang L-M, Lu C-Y, Chen D-S.**
Hepatitis B virus infection, its sequelae, and prevention by vaccination.
Curr Opin Immunol 2011; 23 :237-43.
49. **Zheng X, Weinberger KM, Gehrke R, Isogawa M, Hilken G, Kemper T et al.**
Mutant hepatitis B surface antigens (HBsAg) are immunogenic but may have a changed specificity.
Virology 2004; 329: 454-64.
50. **Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y.**
Blood-borne viruses in health care workers: Prevention and management.
J Clin Virol 2011; 52: 4-10.
51. **Laraoui O, Laraoui S, Tripoli D, Zahraoui M, Caubet A, Verger C et al.**
Evaluation des connaissances, attitudes et pratiques sur les accidents d'exposition au sang en milieu de soins au Maroc.
Méd Mal Infect 2008; 38: 658-66.
52. **Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, Lindqvist B.**
High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers.
J Hosp Infect 2006; 64:352-7.
53. **Nie R, Jin L, Zhang H, Xu B, Chen W, Zhu G.**
Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: a risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization.
Fertil Steril 2011; 95:1667-71.
54. **Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Qingqing Y et al.**
Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis.
BMC Public Health 2011 ; 11 :1-10.
55. **Cai.Q-X, Zhu.Y-Y.**
Is hepatitis B virus transmitted via the male germ line? A seroepidemiological study in fetuses.
Int J Infect Dis 2013; 17:54-8.

56. **Hui A.Y, Hung LC.T, Tse PCH, Leung W-K, Chan PKS, Chan HLY.**
Transmission of hepatitis B virus by human bite _ Confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing.
J Clin Virol 2005; 33:254-6.
57. **Van der Eijik AA, Niesters HGM, Gotz HM, Janssen HL.A, Schalm SW, Osterhaus AD.M.E.**
Paired Measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent.
J Clin Virol 2004; 29:92-4.
58. **Van Houdt R, Bruisten S.M, Speksnijder A.G.C.L, Prins M.**
Unexpectedly high proportion of drug users and men having sex with men who develop chronic hepatitis B infection.
J Hepatol 2012; 57:529-33.
59. **Van der Eijik A.A, Niesters HG.M, Hansen BE, Pas SD, Richardus JH, Mostert M.**
Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17:1173-9.
60. **Buster E.H.C.J, Van der Eijik A.A, Schalm S.W.**
Doctor to patient transmission of hepatitis B virus: implications of HBV DNA levels and potential new solutions.
Antiviral Res 2003; 60:79-85.
61. **Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B.**
Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection.
Hepatology 1990, 12:187-92.
62. **Werner JM , Abdalla A, Gara N, Ghany MG, Rehermann B.**
The hepatitis B vaccine protects re-exposed health care workers, but does not provide sterilizing immunity.
Gastroenterology 2013; 145: 1026-34.
63. **Tacke F, Amini-Bavil-Olyae S, Heim A, Luedde T, Manns MP, Trautwein C.**
Acute hepatitis B virus infection by genotype F despite succesful vaccination in an immune-competent german patient.
J Clin Virol. 2007; 38:353-7.

64. **Sbai A, Bennani A.**
HBV géotypes in Morocco.
J Clin Virol 2007; 38:184-5.
65. **Kay A, Zoulim F.**
Hepatitis B virus genetic variability and evolution.
Virus Res 2007; 127: 164-76.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ،

بإدلا رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأداهِ.

وأن أوقّرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أبا لِكُلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

متعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سريّ وعلانيّتي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ ورَسُولهِ وَالْمُؤْمِنينِ.

واللهِ على ما أقولَ شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة 08

سنة 2015

معدل الاستجابة المناعية لدى الكوادر الصحية
بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس،
الملقحة ضد فيروس الالتهاب الكبدي من نوع ب.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/02/19
من طرف

السيد إسماعيل إغشان

المزداد في 1985/08/10 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الكوادر الصحية – لقاح فيروس الالتهاب الكبدي نوع ب – مضادات الأجسام الخاصة
بالبروتين السطحي لفيروس الالتهاب الكبدي نوع ب.

اللجنة

الرئيس	السيد	س. زهير
		أستاذ في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات
المشرف	السيد	ا. أدمو
		أستاذ مبرز في علم المناعة
الحكام	السيدة	ز. سملاي
		أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي
	السيدة	ك. زحلان
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات
	السيدة	ن. طاسي
		أستاذة مبرزة في الأمراض التعفنفة
عضو مشارك	السيدة	ل. هـ. دافي
		طبيبة الشغل بالمستشفى الجامعي محمد السادس