



**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et la Recherche Scientifique
UNIVERSITE Saad DAHLAB - BLIDA 1
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie**

**MEMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR
L'OBTENTION DU « TITREDOCTEUR EN
PHARMACIE »**

Thème:

LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

Réalisé par :

**OUARDI Bouchra
DJEMAI Amel**

Encadreur :

Pr OUKID Samira

Maitre de conférences A.

Session : **Mars 2021**

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à mon Dieu le grand créateur qui m'a guidé dans mes travaux pour aboutir à ces résultats.

Je remercie en particulier Pr OUKID POUR SON ENCADREMENT.

Je ne peux jamais oublier les gens avec lesquels j'ai partagé les merveilleux moments durant le cycle de formation

Je voudrais également remercier nos enseignants pour leurs contributions à ma formation.

Je remercie toute personne, qui de près ou de loin ayant généreusement contribué à L'élaboration de ce travail.

Dédicace

Moi Ouardi Bouchra dédie ce modeste travail A

Mon père et ma mère, Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction, ma réussite et mon bien-être. Que Dieu Tout Puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longévité afin que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Ma petite famille, Monchère mari Hichem, mon adorable enfant HatimManil et à mon futur bébé.

Mon frère et mes soeurs, ma richesse sur cette terre Mohamed Amir, Wissam et Amira pour leur soutien constant

Mes neveux et ma nièce Hani, Anais et leur papa Aziz

Ma belle familles

Et à tous ceux et toutes celles qui m'ont accompagné et soutenu durant ma formation.

..

REMERCIEMENT
DEDICACES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : L'INFECTION A L'HEPATITE B	
1-1 : Caractéristique du virus.....	3
1-1-1 Structure et famille.....	3
1-1-2 Cycle de réplication.....	4
1-1-3 Génotype.....	5
1-2 : Physiopathogénie.....	5
1-3 Mode de transmission.....	6
1-3-1 Transmission parentérale.....	6
1-3-2 Transmission sexuelle.....	6
1-3-3 Transmission verticale.....	7
1-3-4 Transmission horizontale.....	7
1-4 Aspect clinique.....	7
1-4-1 Phase aigüe.....	8
1-4-2 Phase chronique.....	8
1-4-3 Manifestation extra hépatique.....	10
1-5 Marqueurs virologiques.....	11
2-Epidémiologie.....	12
2-1 Situation mondiale.....	13
2-2 Répartition par âge.....	13
CHAPITRE II : VACCIN ANTI HEPATITE B	
1 Généralité.....	
1-1 Histoire du vaccin contre l'hépatite B.....	15
2 Immunogénicité et protection vaccinale.....	15
2-1 Réponse immunitaire.....	15
2-2 Facteurs influençant la réponse vaccinale.....	16
2-3 Impact de la vaccination.....	17
3 Stratégie vaccinale contre HBV.....	17
3-1 Vaccination systémique des nourrissons.....	18
3-2 Prévention de la transmission périnatale du HBV.....	18
3-3 Vaccination de rattrapage chez les sujets les plus âgés.....	18
3-4 Personnes soumises à une obligation d'immunisation vis-à-vis du HBV...19	
4 SHEMAS VACCINAUX.....	19
4-1 Immunogénicité et efficacité chez l'enfant.....	20
4-2 Protection à long terme et dose de rappel.....	20
4-3 Surveillance de la couverture vaccinale.....	20
5 Production et formulation du vaccin contre l'hépatite B.....	21
5.1 Formulation.....	22
6 Présentation.....	22
7 Posologie.....	22
8 Administration.....	23
9 Indication.....	23
10 Contre-indication.....	24
11 Conservation.....	24
12 Innocuité.....	24
Conclusion	26

Abréviation & Liste des figures
Bibliographie

..

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les vaccins restent aujourd'hui un des piliers de la médecine moderne.

On leur attribue souvent une bonne part de l'augmentation de l'espérance de vie au cours des dernières années et ils représentent, avec la sérothérapie, un des fondements de la révolution médicale.

Deux cent ans après la découverte du vaccin antivariolique, la vaccination reste un pilier de la médecine préventive. C'est un sujet d'actualité dans la lutte contre de nombreuses maladies. Partie d'une observation empirique d'immunité croisée entre deux maladies : la vaccine et la variole, la vaccination est devenue une science à part entière débutant par l'isolement de l'agent pathogène, sa culture, son atténuation ou son inactivation pour fabriquer un vaccin.

Elle se définit comme un procédé consistant à introduire un agent extérieur appelé vaccin dans un organisme vivant dans le but de faire apparaître une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse.

Elle a fait reculer de nombreuses maladies, permis l'éradication de la variole par exemple, diminuer la mortalité et augmenter l'espérance de vie au niveau de la population générale.

Récemment, de nombreuses recherches ont permis de mettre sur le marché de nouveaux vaccins ou d'améliorer certains vaccins déjà existants pour renforcer la lutte contre des maladies souvent graves comme les cancers (vaccins contre le virus de l'hépatite B, vaccin contre le papillomavirus humain).

L'actualité des recherches vaccinales se focalise surtout sur des maladies jusque-là incurables et / ou à mortalité encore très élevée malgré l'existence de traitements adéquats.

C'est le cas de maladies comme le paludisme, une maladie parasitaire à mortalité très élevée surtout dans les pays en voie de développement ou encore le sida avec ses milliers de décès surtout dans la catégorie des jeunes, ces bras valides dont les pays ont besoin dans leur marche sur la voie du développement.

Dans ce modeste travail nous allons s'intéresser à la vaccination contre le virus de l'hépatite B .L'hépatite B est une infection qui constitue un problème majeur en santé publique. Environ 30 % de la population mondiale – soit près de 2 milliards de personnes – présentent des signes

Sérologiques d'infection par le virus de l'hépatite B. On estime que 350 millions d'entre elles sont atteintes d'une infection chronique par le HBV, dont un million décède chaque année d'une maladie du foie chronique, notamment d'une cirrhose ou d'un cancer du foie. Le HBV arrive au deuxième rang, après le tabac, des agents cancérogènes connus pour l'homme.

CHAPITRE I : L'INFECTION A L'HÉPATITE B

1. Histoire naturelle de l'infection par le VHB

1.1 Caractéristiques du virus

1.1.1 Structure et famille :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépato-trope faisant partie de la famille des Hepadnaviridae. Il est retrouvé dans le sang circulant d'un malade infecté sous forme de 3 particules distinctes (**Figure 1**).

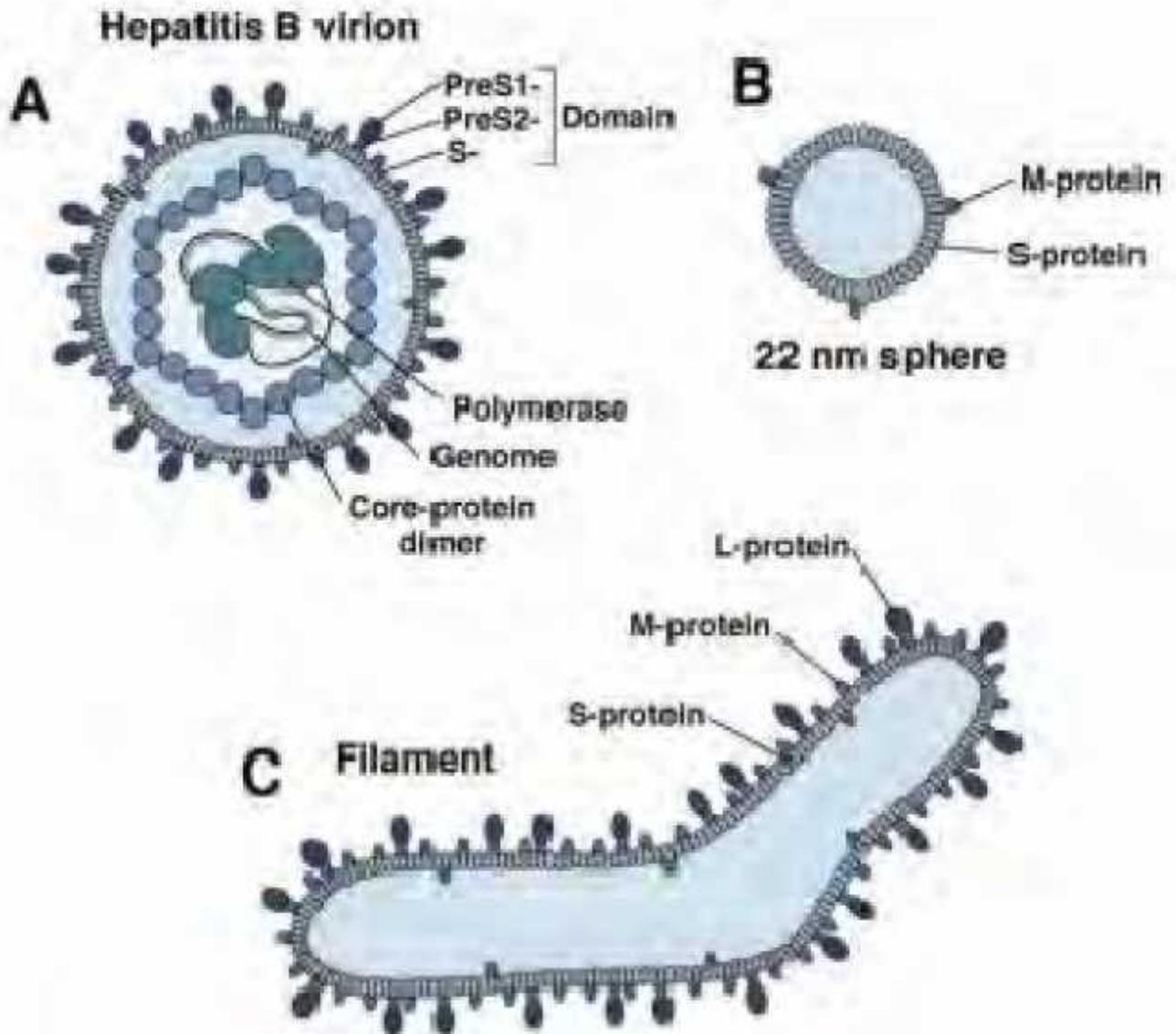


Figure 1- Particules virales du VHB

Les particules de Dane sont les particules infectieuses qui correspondent au virion complet. Elles se présentent sous formes de sphères de 42-47 nm de diamètre et sont composées de :

- Une enveloppe non membranaire lipoprotéique portant 3 protéines de taille différente. Ces protéines sont appelées antigène HBs (« s » pour « surface »)
- Une capside de 27 nm de diamètre contenant le génome et composée de protéines appelées antigène HBc (« c » pour « capside ») et antigène HBe qui est la forme soluble de l'AgHBc. Le génome consiste en un ADN circulaire à double brin sur les $\frac{3}{4}$ de sa circonférence, composé de 3200 paires de base et associé à une ADN-polymérase.

Ce virus a la capacité de former deux particules sous-virales ou incomplètes :

- Les particules non infectieuses se retrouvant sous forme de sphères ou de filaments ont un diamètre de 20-22 nm. Elles ont pour rôle principal de capter et séquestrer les anticorps anti-VHB bloquant ainsi leur effet neutralisant.
- Les particules vides « génome-free » avec la même structure que les particules de Dane mais dépourvues de génome, dont le rôle reste à déterminer.

Il est à noter que les particules de Dane sont très minoritaires dans le sérum par rapport aux particules non-infectieuses.

1.1.2 Cycle de réplication :

Le VHB a un cycle de réplication se déroulant à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes qu'il infecte (**Figure 2**).

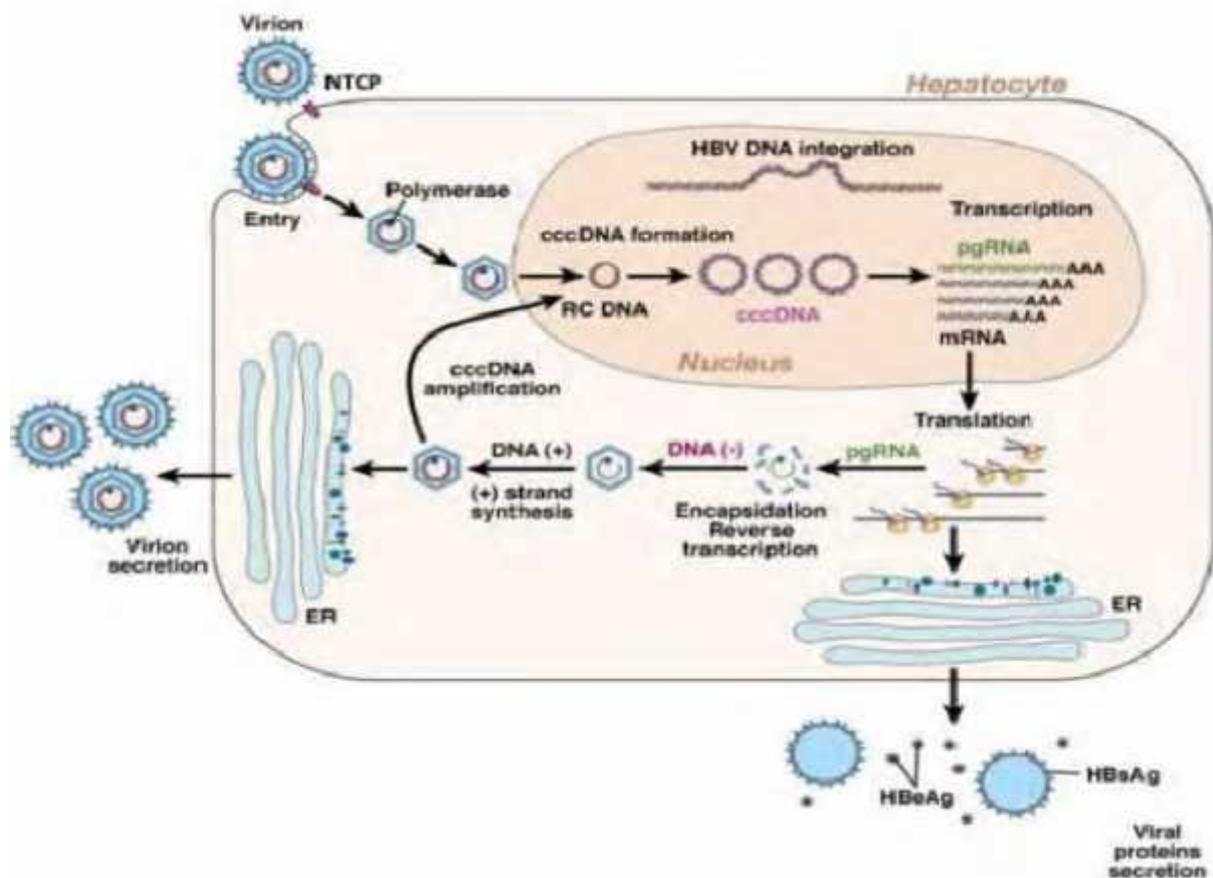


Figure 2 - Cycle de réplication du VHB

L'infection débute par l'attachement du virion à la surface des hépatocytes, il y a alors libération dans le cytoplasme des cellules de la capside virale. Cette dernière est transportée jusqu'au noyau hépatocytaire via le réseau des microtubules puis le génome viral est libéré dans le nucléoplasme. L'ADN viral relâché va ensuite être transformé en ADNccc (ADN circulaire clos de manière covalente), forme « super-enroulée » d'ADN circulaire, qui est aussi la forme sous laquelle persiste le VHB dans les hépatocytes.

Puis il va ensuite servir à la synthèse d'ARNm de plusieurs types dont l'ARN pré génomique (ARNpg) qui sert de matrice transcriptionnelle dans la nucléocapside. Ces ARNm seront évacués vers le cytoplasme, en capsides, puis transcrits en ADN circulaire via un système complexe comprenant une transcription inverse réalisée par l'ADN polymérase. Cet ADN pourra alors soit acquérir une enveloppe via le réticulum endoplasmique et gagner l'extérieur de l'hépatocyte, soit retourné vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc.

1.1.3 Génotypes

On distingue dix génotypes principaux du VHB classés de la lettre A à J ainsi que de nombreux sous-génotypes. En effet, le VHB se caractérise par une grande variabilité génétique due à un grand nombre d'erreurs lors de l'étape de transcription inverse, du fort taux de réplication virale et des processus d'adaptation hôte-virus.

Il existe une relation entre génotype, zone géographique et flux migratoire.

1.2 Physio pathogénie :

Le virus de l'hépatite B infectait de façon préférentielle les hépatocytes et restait de façon latente sous forme d'ADNccc au sein du noyau hépatocytaire. Néanmoins la réplication virale n'engendre pas d'effet cytopathogène direct sur l'hépatocyte. C'est la réponse cellulaire immunitaire, qui, en reconnaissant les antigènes membranaires viraux exprimés sur l'hépatocyte, provoque une lyse des cellules infectées et leur destruction. L'élimination virale résulte quant à elle d'une combinaison de plusieurs mécanismes immunologiques (cellulaires et chimiques), du renouvellement hépatocytaire et de la division des hépatocytes infectés (désintégration des capsides et de l'ADNccc lors de la mitose).

Il existe plusieurs évolutions possibles au conflit entre le VHB et le système de défense immunitaire dont nous détaillerons plus loin l'aspect clinique :

- La réaction immunitaire est vigoureuse mais mesurée : c'est l'hépatite asymptomatique.
- La réaction immunitaire est trop violente en réponse à l'infection et tous les hépatocytes sont atteints : c'est l'hépatite fulminante.
- La réaction immunitaire et les capacités de réplication du VHB sont à l'équilibre, les hépatocytes sont infectés et détruits progressivement : c'est l'hépatite chronique.

1.3 Modes de transmissions

La transmission du VHB est interhumaine avec un réservoir composé des sujets porteurs chroniques de l'AgHBs.

Le VHB est présent chez les malades infectés dans de nombreux liquides biologiques à des proportions différentes. Ainsi on le retrouve, par ordre de concentration, surtout dans le sang (10^8 à 10^{10} virions/ml) les sécrétions sexuelles (10^6 à 10^8 virions/ml) et la salive (10^3 à 10^6 virions/ml), mais il est aussi retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques tels que le LCR, larmes, sueurs, lait maternel, bile...

Ainsi cette large distribution et ces concentrations élevées expliquent l'infectiosité et les différents modes de transmission du virus. Sa contagiosité dépend non seulement de ceci mais aussi de sa forte résistance au milieu environnant (résistance d'environ 7 jours à l'air libre) et de la charge virale qui peut être très variable d'un patient à l'autre. On l'estime donc environ 10 fois plus infectieux que le VHC et 100 fois plus que le VIH.

On distingue essentiellement 4 modes de transmissions au virus de l'hépatite B

1.3.1 Transmission parentérale

Le sang étant le liquide biologique où l'on retrouve le VHB en plus grande quantité chez les patients infectés, il semble donc logique qu'il en soit le principal vecteur de transmission.

Ce mode de transmission regroupe principalement les cas de contamination par transfusion sanguine, par piqûre avec une aiguille contaminée, chez les toxicomanes intraveineux par échange du matériel d'injection, et par le biais de matériel médical (soins dentaires, endoscopie, dialyse, acupuncture) ou non-médical.

1.3.2 Transmission sexuelle

Le VHB est une maladie sexuellement transmissible et à ce titre il recoupe les mêmes facteurs de risques que les autres MST. Les personnes homosexuelles et multipartenaires sont particulièrement exposées à ce risque.

1.3.3 Transmission verticale

Il s'agit de la contamination d'un nouveau-né par sa mère au cours de la grossesse et de la période périnatale. On estime que la transmission in utero est faible, de l'ordre de 5%. Effectivement, l'essentiel de la transmission se situe durant la période périnatale et plus précisément pendant l'accouchement. Cette contamination peut s'effectuer de différentes manières : micro transfusions mère-enfant pendant le travail, contact avec les sécrétions vaginales pendant son passage dans la filière vaginale, contact avec le sang maternel via des érosions cutanées ou ingestion... Si la charge virale est positive au moment de l'accouchement le risque de transmission est de l'ordre de 90% contre 10 à 30% en cas de charge virale maternelle négative.

1.3.4 Transmission horizontale

La transmission horizontale comprend les autres transmissions qui ne sont pas verticales, les cas de contamination dans l'entourage proche d'un sujet porteur.

Ce mode de transmission peut se faire de plusieurs manières : contacts par des blessures, par la salive via des morsures ou le partage de matériel de toilettes (brosse à dent, rasoir).

Pour ce qui est de la transmission salivaire, sa réalité est difficile à évaluer, en effet la concentration du VHB dans la salive d'un sujet infecté est assez importante mais il pourrait être détruit par les enzymes salivaires. Des cas de contamination par morsure ont été rapportés mais aucun via des baisers ou échange de chewing-gum chez des adultes sans lésions de la muqueuse buccale.

Ce mode de transmission par la salive et les plaies touche particulièrement les collectivités (crèche, établissements spécialisés, prisons...) et le cercle familial du fait de contacts interhumains étroits et rapprochés..

1.4 Aspects cliniques

Il existe de multiples formes de présentations cliniques de l'infection par VHB allant d'une forme asymptomatique à une forme symptomatique lors de la phase aiguë et d'un portage inactif à la cirrhose pendant la phase chronique.

1.4.1 Phase aiguë

L'hépatite aiguë dure environ 10 semaines et fait suite à une phase d'incubation qui dure de 4 à 12 semaines. Elle est généralement asymptomatique chez le petit enfant et symptomatique dans 30 à 50% des cas chez l'adulte avec des manifestations à type d'ictère pendant une semaine et des signes non spécifiques tels que nausées, anorexie, asthénie, fièvre, arthralgies, urticaire.

Environ 1% des cas d'hépatite aiguë peuvent se compliquer d'une hépatite fulminante. Elle se définit par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V < 50% dans les 15 premiers jours de l'ictère ou les 3 premiers mois en cas de forme sub fulminante. Cette complication est plus fréquente en cas de coïnfection VHD ou VHC. La mortalité est de l'ordre de 80% en l'absence de transplantation.

Le risque principal à la suite d'une infection aiguë est le passage à la chronicité, l'âge du sujet est un facteur déterminant dans cette chronicisation. En effet, ce risque est majeur avant l'âge de 5ans puisqu'on estime à 70-90% le risque de chronicisation pour les enfants nés de mères infectées sans sérovaccination ; 50% en cas d'infection avant l'âge de 1 an ; 30% avant 5 ans et un risque de 5 à 10% chez l'adulte immunocompétent.

1.4.2 Phase chronique

L'hépatite virale B chronique possède une multitude d'évolutions possibles au cours du temps.

L'hépatite B chronique est classée en cinq stades :

- **Phase 1** : il s'agit de l'ancienne phase dite « d'immunotolérance ». Elle correspond à la période d'incubation du VHB lorsque la contamination a lieu à l'âge adulte, et, à contrario, en cas de contamination périnatale elle peut durer des décennies. Elle est marquée par une très forte réplication virale, un AgHBe positif, une infectiosité importante et une réponse immune faible avec une absence de lésions histologiques et des enzymes hépatiques quasi normales.
- **Phase 2** : dite anciennement « phase de rupture de tolérance », correspond au début de la réponse immune associée à une lyse des hépatocytes infectés et les premières lésions histologiques. La réplication virale est alors élevée avec une élévation des enzymes hépatiques.

- **Phase 3** : ou « phase d'inactivité », elle est marquée par une diminution voire un arrêt de la réplication virale, une normalisation des enzymes hépatiques et une disparition des phénomènes nécrotique et inflammatoires hépatiques, l'AgHBe est négatif : on parle alors de « séroconversion HBe
- **Phase 4** : ou « phase de réactivation », caractérisée par des épisodes spontanés de réactivation de la réplication virale avec une élévation des ADN VHB, des enzymes hépatiques, des lésions histologiques et un AgHBe négatif. La rémission spontanée est alors rare.
- **Phase 5** : c'est l'infection occulte avec une absence de l'AgHBs, présence d'Ac anti-HBc, faible taux de réplication virale (charge virale indétectable la plupart du temps), enzymes hépatiques normales. L'évolution vers des complications type cirrhose ou CHC est alors faible.

On distingue donc 2 types d'hépatites B chroniques :

Les hépatites chroniques AgHBe positives et les hépatites chroniques AgHBe négatives, ces dernières étant majoritaires.

Les hépatites B chroniques à AgHBe positif : correspondent à une infection par le virus sauvage. La séroconversion HBe est un facteur déterminant de son histoire naturelle puisqu'elle est responsable d'une diminution de la réplication virale et d'une amélioration des paramètres biochimiques et histologiques. Son incidence est d'environ 10 à 15% par an. Néanmoins, après cette séroconversion, une faible multiplication virale résiduelle persiste et la majorité des sujets vont rester porteurs de l'AgHBs.

Les hépatites B chroniques à AgHBe négatifs : correspondent quant à elles à une infection par un virus muté par un codon stop dans la région pré-core. Cette mutation pré-C réduit, voire empêche, la synthèse de l'AgHBe. Il semblerait en fait qu'au début de l'infection les deux virus sauvages et mutés coexistent mais que l'avantage sélectif du virus sauvage diminue pendant la phase de rupture de tolérance, permettant ainsi l'émergence du virus muté. C'est ce type d'hépatite chronique qui est majoritairement présente en Europe.

Par rapport au virus sauvage, elle se caractérise par un âge de survenue plus élevé, une plus grande fréquence d'évolution vers la cirrhose et le CHC, une fréquence plus faible de rémission spontanée prolongée, une plus grande alternance de phases d'activités et de rémission et une charge virale moindre. La phase de rupture de tolérance est aussi plus rare que dans l'hépatite à AgHBe positif.

Les porteurs sains ou porteurs inactifs se définissent comme les sujets n'ayant aucun symptôme, des enzymes hépatiques normales de façon répétées, des AgHBe négatifs et des anticorps anti-HBe positifs et une charge virale indétectable ou faiblement détectable.

Dans cette situation, la fibrose hépatique est non significative. Ces sujets sont à distinguer de ceux ayant une réplication virale intermittente qui sont en fait porteur d'une hépatite chronique B à AgHBe négatif. Leur pronostic est globalement favorable avec un risque de CHC de l'ordre de 0,1% par an et un risque de réactivation spontanée de l'ordre de 20 à 30%, ainsi qu'une possibilité de guérison par séroconversion HBs de l'ordre de 1% par an.

L'infection occulte correspond à une réplication virale persistante alors que l'AgHBs est absent dans le sérum grâce à la présence de réservoirs viraux sous forme d'ADNccc dans les hépatocytes. Elle est la conséquence d'une forte suppression de la réplication par les mécanismes immunologiques ou d'une coïnfection. Sa prévalence serait de l'ordre de 10 à 15% dans la population générale. Elle pose le problème du risque de transmission lors des transfusions ou des dons d'organes et de réactivation virale en cas d'immunosuppression.

La cirrhose survient entre 20 et 30 ans après le contagé, son incidence cumulée à 5 ans est de l'ordre de 20%. Sa survenue serait plus fréquente chez les patients AgHBe négatifs (8-10%/an) que chez les patients AgHBe positifs (2-6%/an). Elle est en grande partie responsable de la morbi-mortalité du VHB du fait de ses complications (CHC, insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale). Le carcinome hépatocellulaire est aussi étroitement en lien avec la cirrhose et le VHB. En effet le risque de développer un CHC est 10 à 300 fois plus élevé pour les patients infectés par le VHB. Ce risque est lié non seulement à la cirrhose mais aussi au virus en lui-même qui aurait des effets oncogènes directs.

1.4.3 Manifestations extra-hépatiques

Comme cité précédemment, par sa large distribution dans les liquides biologiques, le VHB est aussi responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques.

Elles sont liées aux dépôts dans les tissus de complexes immuns circulants ou de cryoglobulines. On citera parmi les plus sévères la périarthrite noueuse et la glomérulonéphrite, et parmi les plus fréquentes les arthro-myalgies, troubles sensitivomoteurs et syndrome sec.

1.5 Marqueurs virologiques

On distingue deux types de marqueurs virologiques du VHB : les marqueurs directs qui sont des parties du virus ou de ses constituants, et les marqueurs indirects qui sont les anticorps dirigés contre les protéines virales.

En pratique clinique, on utilise principalement 7 marqueurs pour caractériser l'infection :

- **L'antigène HBs** : c'est le premier marqueur qui apparaît dans le sérum au cours de l'infection, détectable 6 à 10 semaines après le contage. Sa persistance plus de 6 mois signe le portage chronique du virus.
- **Les anticorps anti-HBs** : leur présence signe la résolution de l'infection lorsqu'ils sont associés à l'anticorps anti-HBc (c'est la séroconversion HBs) et une immunisation par vaccination lorsque les Ac anti-HBc sont négatifs. Ils apparaissent 6 à 8 mois après le contage lors de l'évolution normale d'une infection VHB.
- **L'antigène HBe** : signe de la réplication virale élevée. Il peut être détecté précocement, en cas d'infection aiguë, 6 à 12 semaines après le contage. Puis de sa disparition progressive s'ensuit l'apparition d'anticorps anti-HBe pendant la phase de séroconversion HBe. La persistance de l'Ag HBe dans le sérum 3 à 4 mois après le contage indique l'évolution vers une infection chronique. Son dosage n'a d'intérêt que pour caractériser une infection chronique.
- **Les anticorps anti-HBe** : ils apparaissent avant les Ac anti-HBs en cas d'évolution favorable d'une infection aiguë, et lors de l'infection chronique ils témoignent d'un arrêt de la réplication virale après la disparition de l'AgHBe.
- **Anticorps anti-HBc totaux** : dosés en première intention, leur positivité signe un contact avec le VHB et persiste toute la vie. Ils sont détectés précocement lors de l'infection.
- **IgM anti-HBc** : leur dosage a lieu en deuxième intention en cas de positivité de l'Ag HBs sur le premier prélèvement. Cela permet de faire la distinction entre une infection aigue en cas de forte positivité d'une infection chronique. Les IgM anti-HBc persistent 6 à 24 mois.
- **L'ADN viral (ADN VHB)** : sa détection et sa quantification sont essentiellement utilisées en cas d'infection chronique afin de connaître le taux de réplication virale pour évaluer le pronostic, la réponse au traitement, le

stade de la maladie. Son taux est classiquement plus élevé en cas d'hépatite chronique AgHBe positive.

2. Epidémiologie

2.4 Situation mondiale

Le rapport mondial de l'OMS sur les hépatites de 2017 nous a fourni de nouvelles données sur les caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite B.

En 2015, on estime à 257 millions le nombre de personnes infectées par le VHB dans le monde, soit 3,5% de la population mondiale, et 1,34 millions de décès liés aux hépatites virales B et C, dont 900000 pour l'hépatite B. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique pour lequel l'OMS a fixé pour objectif leur élimination à l'horizon 2030.

Historiquement, les données de prévalence du portage de l'AgHBs permettaient de diviser la planète en 3 zones différentes qui correspondaient à des prévalences, modes de transmission et risques différents :

- Zones de forte endémie dont la prévalence était supérieure à 8%. Elle comprenait l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est, la Chine méridionale et le bassin de l'Amazonie. Cette zone comportait 45% de la population mondiale avec un risque de contamination pendant une vie entière estimé à plus de 60%. Le mode de transmission le plus fréquent était ici materno-foetal et pendant la période périnatale.
- Zones d'endémie intermédiaire dont la prévalence était comprise entre 2 et 7%. Elle comprenait le Proche-Orient, l'Amérique centrale et du Sud, l'Asie centrale, le sous-continent Indien et certains pays d'Europe du Sud et de l'Est. Cette zone abritait 43% de la population mondiale et le risque de contamination était estimé entre 20 et 60% avec un mode de transmission assez mixte.
- Zones de faible endémie dont la prévalence était inférieure à 2%. Elle comprenait l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord et l'Australie. Elle abritait 12% de la population mondiale et le risque de contamination était inférieur à 20%

avec une contamination essentiellement à l'âge adulte (sexuelle, transfusionnelle).

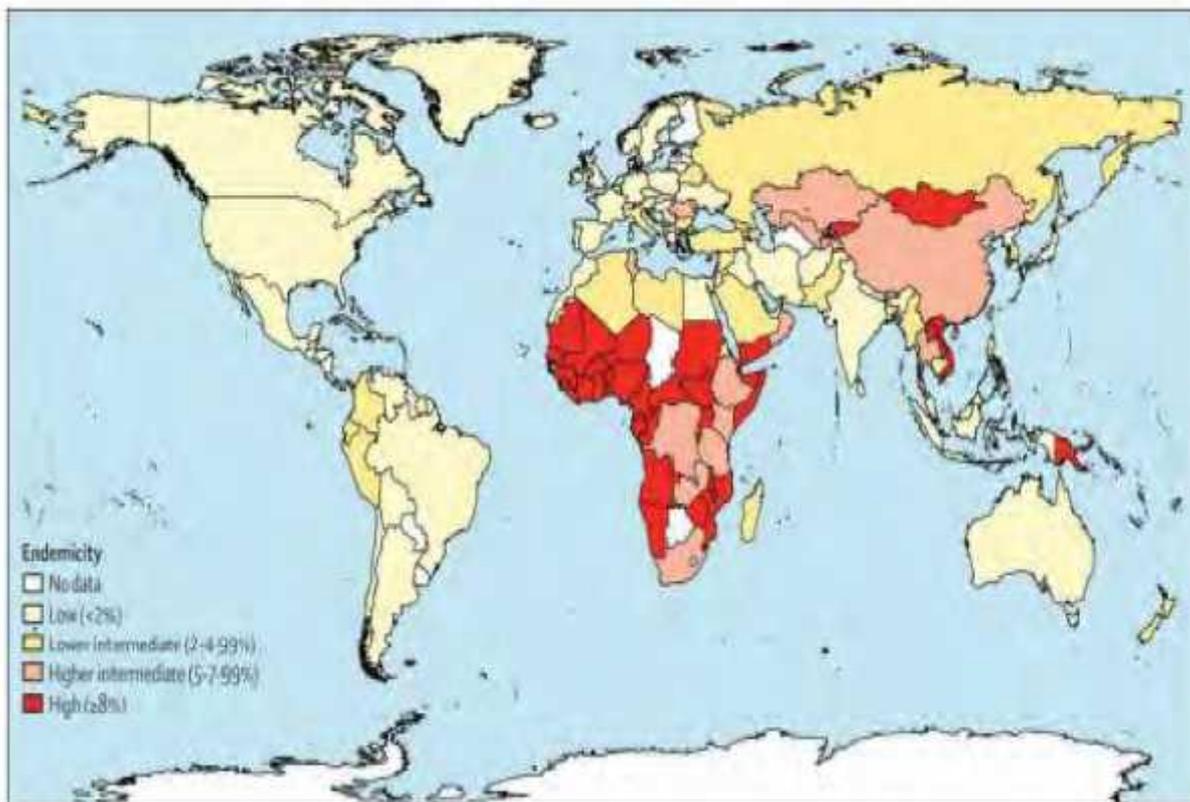


Figure 3 - Prévalence de l'antigène HBs à travers le monde en 2013

2.2 Répartition par âge :

L'âge au moment de l'infection est le principal facteur qui détermine l'issue de la Maladie. Moins de 10 % des enfants infectés de moins de cinq ans sont symptomatiques, alors que 80 à 90 % des nourrissons infectés avant l'âge de un an et 30 à 50 % des enfants infectés entre un et quatre ans font une hépatite chronique. En revanche, 30 à 50 % des adultes sont symptomatiques au début de l'infection, mais seulement 2 à 5 % ont une infection chronique.

CHAPITRE II : LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

1. Généralités

1.1 Historique du vaccin

Le premier vaccin contre l'hépatite B mise en circulation en 1981 fut innovant à plus d'un titre : vaccin plasmatique, le premier vaccin susceptible de prévenir une transmission mère-enfant par administration aux nouveau-nés, le premier vaccin susceptible de prévenir un cancer.

La première génération de vaccin développés suite aux travaux de Pierre MAUPAS furent des vaccins plasmatiques c'est-à-dire obtenus en purifiant, à partir du sang de porteurs chroniques, la protéine d'enveloppe (AgHBs) produites en excès. Puis ces vaccins ont été progressivement remplacés par des vaccins obtenus par génie génétique dits recombinants. Le gène S est alors cloné puis inséré dans le génome d'une cellule hôte (levure ou cellules de mammifères), puis ces cellules hôtes sont cultivées et produisent l'AgHBs qui est ensuite purifié et est quasi identique à l'AgHBs plasmatique.

2. Immunogénicité et protection vaccinale

2.1 Réponse immunitaire

L'AgHBs est une protéine très immunogène puisque le titre d'Ac anti-HBs obtenus 1 mois après le rappel peut être très élevé de l'ordre de 1000 à 10000 UI/L. Cela permet la vaccination à tout âge et notamment dès la naissance.

On estime après une série de 3 vaccinations que le taux de répondeurs est de plus de 90%, c'est-à-dire que le taux d'anticorps anti-HBs mesurés 4 à 8 semaines après la dernière injection est > 10 UI/L. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les nourrissons (99%) et les enfants (95%).

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

2.2 Facteurs influençant la réponse vaccinale

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

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

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

2.3 Impact de la vaccination

La vaccination contre le VHB est efficace à l'échelle individuelle et collective. En effet dans les pays de forte endémicité, l'impact positif d'une stratégie vaccinale généralisée contre le VHB a été largement documenté. Cette vaccination a permis de faire passer la prévalence de l'infection chronique chez les enfants de 8% à moins de 1%, et sur les complications aussi puisque l'incidence du CHC a diminué de plus de 50%.

Dans les pays de plus faible endémicité, l'impact est plus difficile à mettre en évidence.

3 Stratégies de vaccination contre l'hépatite B

Suite aux travaux du Dr Maupas, les premiers vaccins contre le VHB ont été disponibles en France dès 1981. Ce n'est cependant qu'en 1994 qu'une stratégie vaccinale a été mis en place en suite aux recommandations émises par l'OMS qui préconisait une vaccination généralisée contre l'hépatite B.

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 HBV ;
- La vaccination de rattrapage pour les sujets plus âgés.

3.1 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 HBV, 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).

3.2 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 HBV consiste à administrer une dose du vaccin à tous les nouveau-nés. Une autre stratégie consiste à dépister le HBsAg chez la femme enceinte et à vacciner à la naissance les enfants de femmes infectées par le HBV. Toutefois, le dépistage chez la femme enceinte et la recherche des nourrissons de mères infectées sont des opérations qui nécessitent des ressources considérables.

3.3 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 HBV. 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 supérieures 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 HBV 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 de l'établissement 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.

3.4 Les personnes soumises à une obligation d'immunisation vis-à-vis du VHB

L'obligation d'immunisation contre le VHB est obligatoire dans certaines professions et certains établissements de prévention et de soins.

Les professions concernées sont les médecins, infirmiers, sages-femmes, pharmacien, dentiste, kinésithérapeute, pédicure, manipulateur radiologie, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier, technicien d'analyses biomédicales, thanatopracteur et assistant dentaire.

4. Schémas vaccinaux

Pour les nourrissons, la vaccination s'effectue par des vaccins anti hépatite B, avec une injection à 0, 2, 4 et 12 mois.

Pour les nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs, la vaccination doit être débutée dès la naissance avec un schéma à 3 doses dont la première est associée à une dose unique d'immunoglobulines anti-HBs, puis une dose à 1 et 6 mois.

Pour les prématurés de moins de 32 semaines et les poids de naissance inférieur à 2 kg un schéma à 4 doses est recommandé à 0, 1, 2 et 6 mois.

Dans la population générale, un schéma standard à 3 doses est recommandé avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les 2 premières doses et de 5 à 12 mois entre la 2ème et la dernière (soit généralement un schéma 0-1-6 mois). Dans certains cas où une immunisation rapide est souhaitée, un schéma accéléré en 4 injections peut être proposé avec 3 doses en primo-vaccination à J0-J7-J21 et un rappel à 1 an. Si un contrôle d'immunité doit être fait il devra l'être 1 mois après la dose de rappel de 12 mois.

Pour les enfants de 11 à 15 ans non antérieurement vaccinés, leur immunisation peut se faire soit par un schéma standard à 3 doses, soit par un schéma à 2 doses avec 6 mois d'intervalle entre les 2 doses.

4.1 Immunogénicité et efficacité chez l'enfant

Une série de trois doses de vaccin anti hépatite B induit des titres protecteurs d'anticorps dirigés contre l'antigène HBs (anti-Hbs) chez plus de 95 % des nourrissons et des enfants en bonne santé lorsqu'ils sont correctement vaccinés.

Les enfants qui ont une bonne réponse sérologique au vaccin anti hépatite B sont protégés contre l'hépatite B aiguë et chronique.

4.2 Protection à long terme et doses de rappel

De nombreuses études ont montré que les nourrissons, les enfants et les adultes qui ont bien réagi aux trois doses de vaccin sont protégés contre l'hépatite B pendant au moins 15 ans, même s'ils perdent leurs anticorps protecteurs avec le temps. Cette protection à long terme repose sur la mémoire immunologique, qui permet une réponse protectrice après exposition au HBV. C'est le but recherché par des doses de rappel du vaccin fortement recommandées.

4.3 Surveillance de la couverture vaccinale

La surveillance de la couverture vaccinale anti hépatite B doit être incorporée dans les systèmes de surveillance systématique de la vaccination dès que le vaccin est introduit. A chaque échelon, le personnel surveillera très étroitement les progrès de la couverture vaccinale au cours des quelques années qui suivent l'introduction.

Une fois le vaccin anti hépatite B incorporé au calendrier de vaccination infantile systématique, la définition de l'enfant entièrement vacciné sera un enfant qui a reçu la dernière dose du vaccin anti hépatite B en plus des autres vaccins figurant.

5. Production et Formulation du vaccin

Le vaccin a été préparé à l'origine à partir de plasmasanguin provenant de patients porteurs de longue date d'une infection par le virus de l'hépatite B. À la suite des travaux de BaruchBlumberg qui a découvert en 1963 l'antigène Hbs (initialement appelé « antigène *Australia* » parce qu'il avait mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum de malades polytransfusés et celui d'un aborigène australien.

Blumberg reçut d'ailleurs en 1976 le prix Nobel de médecine pour la découverte de cet antigène et pour la conception de la première génération de vaccins contre l'hépatite.

Le premier vaccin utilisé chez l'Homme a été mis au point en France en 1976 par le professeur Philippe Maupas virologue à la faculté de médecine et de pharmacie de Tours.

Les vaccins fabriqués par la technologie de l'ADNrecombinant sont disponibles depuis 1986. Les deux types de vaccins sont considérés comme étant d'une efficacité comparable. Les vaccins recombinants sont composés de protéines produites par des cultures de levure modifiée. Contrairement aux vaccins dérivés du plasma, ces vaccins recombinants ne sont pas produits par des lignées de cellules ou de tissus humains

En résumé ,Il existe deux types de vaccin contre l'hépatite B :

- Vaccins recombinés ou issus du génie génétique, fabriqués en utilisant duHBsAg synthétisé dans des levures ou des cellules mammaliennes danslesquelles le gène du HBsAg a été inséré.
- Des vaccins préparés à partir d'un HBsAg purifié tiré du plasma de porteurschroniques du HBV.

Ces deux types de vaccins ont une innocuité, une immunogénicité et une efficacitécomparable.

5.1 Formulations

Les vaccins anti hépatite B se présentent sous diverses formulations :

- Vaccins monovalents, qui protègent uniquement contre l'hépatite B, Ce dernier se présente sous deux forme la forme pédiatrique et la forme adulte.
- Vaccins associés qui protègent contre l'hépatite B et d'autres maladies (par exemple DTC-HépB, DTC-HépB+Hib, Hib-HépB).

6 Présentation

Les vaccins anti hépatite B sont disponibles sous forme liquide dans des flacons de verre unidoses ou multidoses et dans des dispositifs d'injection pré remplis unidoses. Les flacons multi doses contiennent généralement deux, six ou dix doses.

7 Posologie

La dose pédiatrique standard est de 0,5 ml. La quantité de protéine HBsAg par dose qui provoque une réponse immunitaire protectrice chez le nourrisson et l'enfant varie selon le fabricant et se situe entre 1,5 µg et 10 µg, en raison des différences dans les méthodes de production du vaccin contre l'hépatite B. C'est pourquoi il n'existe aucune norme internationale d'activité du vaccin, exprimée en microgrammes de protéine HBsAg, et l'efficacité relative des divers vaccins ne peut être évaluée à partir des différences rencontrées dans leur teneur en HBsAg.

La dose en protéine HBsAg dans le vaccin anti hépatite destiné aux adultes est de l'ordre de 20 microgramme.

8 Administration

Le vaccin contre l'hépatite B est administré par voie intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse (nourrissons) ou dans le deltoïde (enfants plus âgés).

Il peut être administré en toute sécurité le même jour que d'autres vaccins (par exemple DTC, VPO, anti-Hib, anti rougeoleux, BCG).

En outre, il peut être administré à tout moment, avant ou après un autre vaccin inactivé ou vivant, parce que les vaccins inactivés comme le vaccin anti-hépatite B n'interfèrent pas, en général, avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins inactivés ou vivants.

Si le vaccin anti hépatite B est administré le même jour qu'un autre vaccin injectable, il est préférable d'injecter les deux vaccins dans des membres différents. S'il faut pratiquer plusieurs injections sur le même membre, on choisira la cuisse en raison de sa plus grande masse musculaire et on veillera à espacer les points d'injections de

2,5 cm à 5 cm, de sorte qu'une réaction locale éventuelle ne puisse pas se superposer à une autre.

9 Indications

Les indications de la vaccination contre l'hépatite B sont :

- les nourrissons dès l'âge de 2 mois et le rattrapage jusqu'à l'âge de 15 ans.
- les personnes à risque élevé d'exposition.
- les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée.
- les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques.
- les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples.
- les toxicomanes IV -les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...)
- les candidats à des greffes d'organe, de tissu ou de cellules.
- l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteuse chronique de l'Ag HBs.
- les partenaires sexuels d'une personne infectée.
- les personnes détenues présentant d'autres facteurs de risque.

10 Contre-indications

Il existe peu de raisons de ne pas administrer ou de retarder l'administration du vaccin anti hépatite B. 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, œdème buccal et pharyngé, hypertension, choc) à une dose de vaccin anti hépatite B ne doit pas recevoir de nouvelles doses.

11 Température et durée de conservation

La température de conservation du vaccin anti hépatite B est entre 2 et 8 °C.

Ce vaccin est généralement stable pendant au moins quatre ans à partir de la date de fabrication s'il est conservé dans cette fourchette de température. La plupart des vaccins anti hépatite B sont relativement thermostables et ne subissent qu'une faible perte d'activité lorsqu'ils sont conservés à des températures situées entre 20 et 26 °C pendant un an et à 37 °C pendant deux à six mois.

Toutefois, la thermo stabilité du vaccin anti hépatite B peut montrer des variations considérables selon le fabricant. La notice d'emballage doit par conséquent être consultée pour connaître la durée de conservation recommandée par le fabricant pour chaque vaccin particulier.

12 Innocuité

Le vaccin anti hépatite B est très sûr. De légers effets indésirables transitoires peuvent se produire après la vaccination, notamment une douleur au point d'injection (3 à 9 %), de la fatigue, des céphalées et une irritabilité (8 à 18 %) ou une fièvre supérieure à 37,7 °C (0,4 à 8 %). Ces effets indésirables transitoires débutent habituellement dans les 24 heures après l'administration du vaccin et durent de un à trois jours. Lorsque le vaccin anti hépatite B est administré en même temps que le DTC, l'intensité de la fièvre et/ou de l'irritabilité est la même que lorsque le DTC est administré seul.

Des réactions allergiques graves au vaccin, par exemple une urticaire, des difficultés respiratoires ou un état de choc, sont rares et ne concernent qu'un enfant vacciné sur

600 000.

Sur la base de certaines observations, on a prétendu que le vaccin anti hépatite B provoquait des maladies chroniques (sclérose en plaques, syndrome de fatigue chronique, diabète, polyarthrite rhumatoïde) et des maladies auto-immunes.

Toutefois, aucune étude n'a permis jusqu'ici de mettre en évidence une association quelconque entre la vaccination contre l'hépatite B et ces maladies.

CONCLUSION

CONCLUSION :

L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB), un virus à ADN enveloppé qui infecte le foie, provoquant nécrose hépatocellulaire et inflammation. L'infection par le VHB peut être aiguë ou chronique. La gravité de la maladie varie de asymptomatique à symptomatique et évolutive.

Les campagnes universelles de vaccination qui ciblent les enfants, avec la première dose administrée à la naissance, ont été très efficaces dans la réduction de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite B dans plusieurs pays endémiques. Cependant, ces campagnes auront un impact sur les décès liés au VHB seulement plusieurs décennies après leur introduction.

Les recommandations existantes pour la prévention de la transmission du VHB tirées des lignes directrices de l'OMS pertinentes. Elles comprennent la prévention de l'infection périnatale et de la petite enfance par le VHB par le biais de la vaccination du nourrisson contre l'hépatite B ; la vaccination de rattrapage et d'autres stratégies de prévention chez les principales populations touchées, y compris les usagers de drogues injectables, ainsi que la prévention de la transmission du VHB dans les structures de soins.

ABRÉVIATION :

Ac : Anticorps.

Ag : Antigène.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADNccc : Acide désoxyribonucléique circulaire clos de manière covalente.

ARNpg : ARN pré génomique

AgHBc : Antigène C du virus de l'hépatite B.

AgHBe : Antigène E du virus de L'hépatite B.

AgHBs : Antigène S du virus de l'hépatite B.

Anti-HBc : Anti corps contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B.

Anti-HBs : Anti corps contre l'antigène de la surface de l'hépatite B.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

VHA : Virus de l'hépatite A.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'hépatite C.

VHD : Virus de l'hépatite D.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Particules virales du VHB.

Figure 2 : Cycle de réplication.

Figure 3 : Prévalence de l'antigène HBs à travers le monde en 2013.

BIBLIOGRAPHIE :

- <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00628659/>
- http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3941_LAZAREVIC_these.pdf
- Société Française de microbiologie. (page consultée le 10/04/2019). Virus de l'hépatite B (VHB), [en ligne]. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf
- Bailly F, Zoulim F. Les hépatites chroniques B : histoire naturelle et traitements. Gastroenterol Clin Biol. 2002;26:492-500.
- Martel N. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et implication sur le diagnostic et la pathogénèse. [Thèse de doctorat en biologie]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1. 2012;40-2.
- Ordre National des Pharmaciens. Les pharmaciens et la vaccination : comment améliorer la couverture vaccinale ? <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Les-pharmaciens-et-la-vaccination>, consulté le 18/08/2016.
- Denis F, Dubois F, Alain S, Siegrist CA. Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B. Virus des hépatites B et delta. F.Denis et C.Trépo, eds. Paris
- http://docnum.univlorraine.fr/public/BUMEDMESF_2013_DEMANGE_DORIANE.pdf