

Evaluation de l'immunisation contre l'hépatite B chez le personnel en milieu de soins

N. Kotti, M. Hajjaji, N. Hammami Elleuch, . Messadi Akrou*, M. Larbi Masmoudi, K. Jmal Hammami
Service de Médecine du Travail et de Pathologies Professionnelles - CHU Hédi Chaker Sfax
**Laboratoire d'hygiène - Sfax*

RÉSUMÉ

Le personnel de soins représente l'un des groupes professionnels les plus exposés à l'infection par le virus de l'hépatite B. de ce fait la vaccination anti-hépatitique est recommandé chez ce groupe professionnel. Cependant plusieurs études ont montré que le taux d'Ac anti-HBs chez les sujets vacciné décroît rapidement et que près de 30% des sujets vaccinés ont un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml après 15 ans de primovaccination. C'est dans ce cadre que nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective qui porte sur l'ensemble du personnel exerçant au centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax. Cette étude avait pour Objectifs d'évaluer le profil sérologique de l'hépatite B chez le personnel de soins, de préciser la place du profil sérologique dans la modulation du protocole vaccinal et de discuter l'intérêt du maintien du suivi sérologique. Durant la période de notre étude qui s'étale sur 23 ans et sur un ensemble de 1345 personnels de soins, 792 individus ont réalisé un bilan prévacccinal, soit un taux de participation de 58,9%. Ils se répartissent en 3 groupes : 27 porteurs de l'Ag HBs, 139 agents immunisés et 626 candidats à la vaccination dont 602 ont bénéficié d'une vaccination anti-hépatitique B. le taux d'immunisation post-vaccinale était de 88,2% dont 38,3% des cas avaient un titre d'Ac anti-HBs supérieur à 100 mUI/ml. Un meilleur taux d'immunisation était retrouvé chez les femmes et chez les sujets vaccinés avant l'âge de 25 ans avec une différence statistiquement significative. Nous avons constaté que plus le nombre de rappel était élevé plus le taux d'immunité augmente. En effet, après le 9ème rappel le taux d'Ac anti-HBs était à 100 mUI/ml dans 100% des cas.

Mots-clés: hépatite B, personnel de soins, prévention, vaccination, immunisation

ABSTRACT

Healthcare workers represent one of the most important risk groups for hepatitis B virus infection. Therefore, they are advised to be vaccinated with HBV surface antigen. However, previous studies have shown that the level of anti-HBs in vaccines declines rapidly and that nearly 30% of vaccines have an anti-HBs level less than 10 mUI/ml within 15 years of primary vaccination. It is in this context that we realized a descriptive and retrospective study, which concerns the entire staff exercising in the hospital Hedi Chaker of Sfax. This study had for objectives the estimation of the serologic profile of the hepatitis B to the healthcare workers, the specification of the place of the serologic profile in the modulation of the vaccine protocol and to discuss the interest of the preservation of the serologic follow-up. During the period of our study which spreads out over 23 years and on a set of 1345 healthcare workers, 792 individuals realized a serology of hepatitis B (58.9% participation). They are divided into 3 groups: 27 carriers of the HBsv Ag, 139 immune agents and 626 candidates for the vaccination among which 602 benefited from a vaccination anti hepatitis B. The level of vaccine immunization was 88.2% among which 38.3% of the cases had an upper title of Ac anti-HBs to 100 mUI/ml. A better level of immunization was found at the woman's and the subjects inoculated before the age of 25 years with a statistically significant difference. We noticed that more the number of booster is higher, more the level of immunity increases. Indeed, after the 9th dose of booster the level of Ac anti-HBs was superior to 100 mUI/ml in 100% of the cases.

Key words: hepatitis B, healthcare workers, prevention, vaccination, immunization.

INTRODUCTION

Le personnel de soins représente l'un des groupes professionnels les plus exposés à l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) principalement à cause de l'exposition professionnelle aux liquides biologiques provenant de patients porteurs de ce virus. En effet en 2000, il est estimé que 66000 infections par le VHB ont pu se produire parmi les professionnels de santé dans le monde entier en raison de leur exposition à des blessures percutanées, le risque de transmission était estimé à 30% chez les personnels de santé (1, 2). De ce fait la vaccination anti-hépatitique est recommandée chez ce groupe professionnel et depuis son introduction, au début des années 80, de nombreuses études épidémiologiques ont été faites pour déterminer l'efficacité du vaccin dans la production de l'immunité protectrice contre l'infection par le VHB. Le taux de répondeurs à la vaccination anti-hépatite B a été estimé à plus de 90% des sujets sains vaccinés(3). Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons et les enfants. Chez les adultes immunocompétents, et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de 95%(4).Cependant, plusieurs études ont montré que le taux d'Ac anti-HBs chez les sujets vaccinés décroît rapidement au cours de la première année et plus lentement par la suite et que près de 30% des sujets vaccinés ont un taux d'Anticorps (Ac) anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml après 15 ans de la primovaccination(5). D'autre part le groupe de consensus européen sur l'immunité vis-à-vis de l'hépatite B a démontré qu'un rappel vaccinal n'était pas nécessaire chez le personnel soignant ayant développé une immunité adéquate après une primovaccination vu qu'aucune hépatite évolutive évidente n'a été rapportée chez les sujets vaccinés même avec un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml du fait de la présence de cellules mémoires B de l'Antigène (Ag) HBs (6). C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude qui porte sur l'ensemble du personnel exerçant au centre hospitalo-universitaire (CHU) Hédi Chaker de Sfax. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer le profil sérologique de l'hépatite B chez le personnel de soins, de préciser la place du profil sérologique dans la modulation du protocole vaccinal et de discuter l'intérêt du maintien du suivi sérologique.

METHODES

Notre étude est de type descriptif et rétrospectif, portant sur l'ensemble du personnel du CHU Hédi Chaker de Sfax suivi au service de médecine du travail et de pathologies professionnelles du même CHU.

Population de l'étude

Notre population d'étude était composée de 1345 personnels de soins exerçant au CHU Hédi Chaker de Sfax durant la période de 1992 (l'année à laquelle la vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par une circulaire du Ministère de la Santé Publique pour tout le personnel exerçant en milieu de soins) à 2015. Une sérologie pré-vaccinale est prescrite pour l'ensemble du personnel et par la suite une vaccination anti-hépatitique B est proposée pour les agents ayant une sérologie initiale négative.

Recueil de données

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux des personnels et du registre de vaccination et étaient consignées sur une fiche décrivant les caractéristiques socio-professionnelles, le profil sérologique pré-vaccinal, le schéma vaccinal et l'évolution du taux des Ac anti-HBs.

Protocole vaccinal

Le schéma vaccinal initialement adopté (depuis 1992) était composé de 3 doses administrées à un mois d'intervalle, un rappel à un an et un rappel après 5 ans. A partir de l'an 2000, le protocole court était introduit et était composé de 2 doses à un mois d'intervalle et une 3ème dose après 6 mois. Une sérologie pré-vaccinale était prescrite à tout le personnel suivie d'un dosage du taux d'Ac anti-HBs après un mois de la 3ème injection et si ce dernier était inférieur à 10 mUI/ml des doses additionnelles sont proposées jusqu'à atteindre ce seuil sans dépasser un ensemble de 6 doses.

Etude statistique

La saisie et l'analyse des données était réalisée en utilisant le logiciel SPSS dans sa 20^{ème} version. L'étude des associations entre les variables était faite par les tests d'hypothèses. La comparaison des proportions était réalisée par le test Chi-2 de Pearson ou par le test exact de Fisher. Pour tous les tests réalisés, le seuil de signification a été fixé à 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTATS

Notre étude avait porté sur 1345 personnel de la santé exerçant au CHU Hédi Chaker de Sfax. Leur sex-ratio était de 0,69. Leur âge moyen était de 49,1 ans avec des extrêmes de 28 à 59 ans. Notre population était composée essentiellement d'infirmiers (40,9%). Elle appartenait majoritairement à un service médical (61,5% des cas). L'ancienneté moyenne était de 24,7 ans. La majorité avait une ancienneté supérieure à 20 ans (72,4%) (Tableau I).

Tableau I. Répartition de la population selon les caractéristiques socio-professionnelles

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentages
Sexe		
• Sexe masculin	550	40,9
• Sexe féminin	795	59,1
Age		
• [20-30[	144	10,7
• [30-40[	187	13,9
• [40-50[	409	30,4
• [50-59]	605	45
Ancienneté		
• [1-10[	181	13,5
• [10-20[	190	14,1
• [20-30[	662	49,2
• ≥ 30	312	23,2
Fonction		
• infirmiers	550	40,9
• ouvriers	342	25,4
• techniciens supérieurs	239	17,8
• médecins	106	7,9
• aide soignants	62	4,6
• administratifs	30	2,2
• adjoints techniques	7	0,5
• ingénieurs	5	0,4
• assistantes sociales	4	0,3
Type de service		
• médical	827	61,5
• chirurgical	187	13,9
• administratif	122	9,1
• technique	113	8,4
• médicotechnique	96	7,1

Parmi les 1345 employés hospitaliers, seuls 792 individus avaient un bilan pré vaccinal (tableau II).

Tableau II. Répartition de la population selon le bilan pré vaccinal

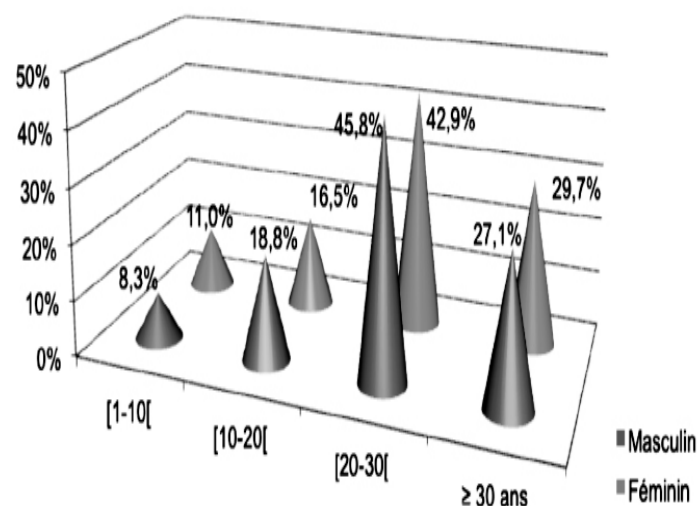
	Effectifs	Pourcentages
Ag HBs (+)	27	3,4
Ac Anti-HBc (+) et Ac Anti-HBs (+)	126	15,9
Ac Anti-HBc non fait et Ac Anti-HBs (+)	13	1,6
Candidats à la vaccination	626	79,1
Total	792	100

Les taux de participation au bilan pré vaccinal les plus élevés étaient constatés dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans. Les techniciens supérieurs (anesthésistes, instrumentistes, sages-femmes, secrétaires médicales et diététiciennes) et les

infirmiers avaient des taux de participation respectivement de 65% et de 60,7%. Le corps médical avait le taux de participation le plus bas soit 29,2% des cas. Parmi les 1345 employés hospitaliers, moins de la moitié avait bénéficié de la vaccination (46,5%). Concernant les 27 personnels de la santé porteurs chroniques de l'Ag HBs, 19 cas avaient une hépatite chronique non répliquante (Ag HBe négatif/Ac anti-HBe positif). Un seul cas d'hépatite B chronique répliquante a été mis en évidence avec la recherche de l'ADN viral par PCR a objectivé un taux de 1,59 copies/ml. Chez les infirmiers, les auxiliaires, les ouvriers, les médecins et les techniciens supérieurs, les prévalences du portage chronique du VHB étaient respectivement de 4,5%, 7,9%, 2,8%, 3,2% et 1,3%.

Pour les personnels ayant une hépatite B guérie, mise à part la tranche d'ancienneté de 30 à 40 ans où la répartition de l'immunité acquise dans les 2 sexes était de l'ordre de 27,1% chez les hommes et 29,7% chez les femmes, l'hépatite B guérie augmentait avec l'ancienneté dans les 2 sexes (Figure n°1).

L'immunité acquise après hépatite B guérie était variable selon les catégories professionnelles et était de l'ordre de 33,3% chez les adjoints techniques, 31,6% chez les auxiliaires, 19,7% chez les techniciens supérieurs, 17,8% chez les ouvriers et 16,5% chez les infirmiers.

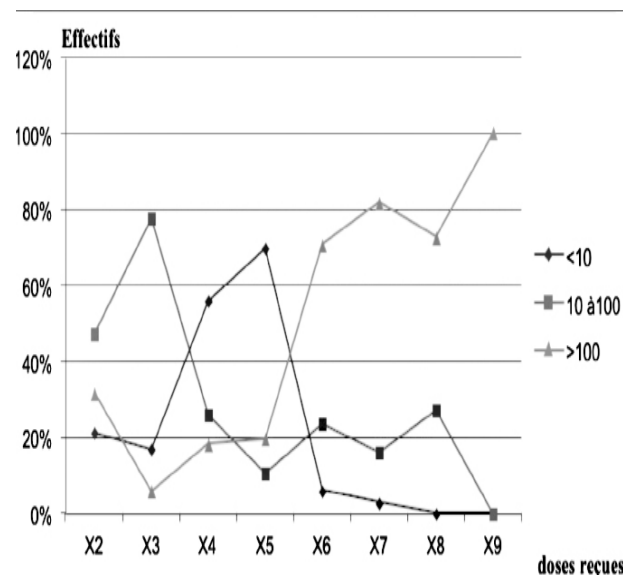

Figure 1 : Répartition de l'immunité naturelle selon le sexe et l'ancienneté

Parmi les 626 candidats à la vaccination, la quasi-totalité (602 soit 96,1%) avait bénéficié d'une vaccination anti-hépatitique B dont 501 avaient reçu au moins 3 doses. L'âge moyen de la primovaccination était de $32,4 \pm 7,1$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 59 ans. La vaccination avant l'âge de 25 ans avait concerné 17,7% des

personnels de la santé. La majorité de notre population (soit 85,5%) avait bénéficié d'une vaccination selon le protocole long. Parmi les 602 agents vaccinés, un premier dosage post-vaccinal des anticorps anti-HBs demandé un mois après la 3^{ème} injection était réalisé dans 436 cas (72,4%). Le taux d'immunisation contre le VHB (Ac anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml) était trouvé chez 88,8% avec 37,5% des cas ayant un titre d'Ac anti-HBs supérieur à 100 mUI/ml. Dans notre population d'étude, 39,5% des femmes (n=117) et 36,3% des hommes (n=61) avaient une bonne immunité avec un meilleur taux d'immunisation chez le sexe féminin (p=0,006). Le taux d'immunisation était meilleur chez les sujets ayant entamé la vaccination avant l'âge de 25 ans soit (94,7%) (dont 57,4% des cas avaient un taux d'Ac anti-HBs $\geq$ à 100 mUI/ml) contre 87,3% chez les sujets vaccinés après 25 ans (dont 33% des cas avaient un taux d'Ac anti-HBs $\geq$ à 100 UI/ml). Un taux d'Ac anti-HBs entre 10 et 100 et un taux $\geq$ 100 mUI/ml étaient associés significativement à la vaccination à un âge <25 ans avec respectivement p=0,008 et p=0,000. Le taux d'immunisation était de 88,1% chez les sujets vaccinés selon le protocole long contre 92,7% chez les sujets vaccinés selon le protocole court. Le taux d'Ac anti-HBs entre 10 et 100 mUI/ml et le taux $\geq$ 100 mUI/ml étaient associés significativement à la vaccination selon le protocole court avec respectivement p= 0,014 et p=0,003.

Pour les sujets n'ayant pas répondu aux 3 doses de primovaccination, une 4^{ème} dose de vaccin était administré à 56 agents soit (9,3%) des 602 sujets vaccinés. Sept personnels de notre étude étaient des non-répondeurs ; leur taux d'anticorps anti-HBs est resté < à 10 mUI/ml après un total de 6 doses de vaccin reçues. Nous avons constaté que plus le nombre de doses était élevé plus le taux d'immunité augmente. En effet, après la 9^{ème} dose, le taux d'Ac anti-HBs était supérieur à 100mUI/ml dans 100% des cas. Nous n'avons pas trouvé une corrélation statistiquement significative entre le nombre des doses reçues et le taux Ac anti-HBs $\geq$ 100 mUI/ml (p>0,05) (Figure n°2).

Chez les personnels de soins ayant bénéficié d'au moins de 3 doses de vaccin anti-VHB et après ajustement selon le sexe, le nombre de doses reçues et le protocole de vaccination, une bonne immunité (taux Ac anti-HBs $\geq$ 100 mUI/ml) était significativement associée à l'âge de vaccination avant 25 ans avec un Odds Ratio de 2,011 (tableau III).



X= dose

Figure 2 : Evolution du taux des anticorps anti-HBs en fonction des doses reçues

Tableau III. Corrélation entre une bonne immunité (taux Ac anti-HBs $\geq$ 100 UI/ml) et le sexe, le nombre des doses reçue, l'âge de vaccination avant ou après 25 ans et le protocole de vaccination

	P	OR	IC à 95%	
			Inférieur	Supérieur
Nombre des doses	0,001	0,712	0,583	0,869
Sexe				
Age de vaccination avant ou après 25 ans	0,881	0,967	0,620	1,507
Protocole de vaccination	0,020	2,011	1,115	3,625
	0,528	0,806	0,413	1,573

DISCUSSION

Avec plus de 350 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B et 2 millions de morts par an, l'hépatite B représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Pourtant, elle est accessible depuis plus de 20 ans à une prophylaxie efficace par la vaccination. Les enjeux de la vaccination contre l'hépatite B sont donc, à la fois, la prévention des complications graves et la réduction du nombre des porteurs de l'Ag HBs (7). La séroconversion témoigne de l'acquisition d'une mémoire immunitaire solide démontrée in vivo et in vitro. Les professionnels de la santé qui représentent l'un des groupes à risque d'infection par le VHB sont considérés comme définitivement immunisés contre l'hépatite B si le taux d'Ac anti-

HBs $\geq$ 100 mUI/ml. Une telle concentration témoigne d'une bonne réponse immunitaire, de l'existence d'une mémoire immunitaire et de l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. Le législateur Français avait donc estimé inutile, dans ce cas précis, d'obtenir la preuve d'une vaccination menée à son terme (8).

Bien qu'ayant porté sur l'ensemble du personnel exerçant au CHU Hédi Chaker qui bénéficie depuis 23 ans d'une vaccination contre le VHB, notre travail n'a pas échappé aux insuffisances des études rétrospectives à savoir le manque d'informations dans les dossiers. Remédier à cette insuffisance reste un objectif que nous projetons moyennant le recours à une base de données standardisée s'inscrivant dans le cadre d'une démarche de réseau basée sur une collaboration des différentes structures assurant le suivi médical des professionnels de la santé. Cette démarche de réseau est d'autant plus nécessaire que le protocole vaccinal anti-hépatite B ainsi que la conduite à tenir après un accident d'exposition au sang ne sont pas actuellement codifiée en Tunisie vue l'absence des textes réglementant cette conduite à l'instar d'autres pays telle que la France.

Notre population d'étude était à prédominance féminine comme celle retrouvée par K.Djeriri dans un étude faite au Maroc (2), ce qui s'explique par le fait que le personnel soignant est généralement caractérisé par une prédominance féminine, mais aussi une meilleure adhésion au suivi vaccinal. L'âge moyen était de 49,1 ans avec une ancienneté moyenne de 24,7 ans. Notre résultat est supérieur à celui retrouvé par K.Djeriri qui rapporte un âge moyen de 41,4 ans et une ancienneté moyenne de 17 ans (2). Le personnel de notre étude appartenait essentiellement à des services médicaux et ceci est lié au fait que le CHU Hédi Chaker est un établissement à vocation médicale.

Le taux de participation au bilan pré vaccinal dans notre population d'étude était de 58,9%. Il était inférieur à celui rapporté par Ajmi qui l'avait estimé à 78,2% (9). Le taux d'immunisation pré vaccinale (17,5%) dans notre population est comparable à ceux de la littérature (9, 10). La prévalence du portage chronique de l'Ag HBs, chez la population hospitalière est variable selon les auteurs, le risque de portage chronique est de 2 à 8 fois plus élevé que dans la population générale (9, 11). Dans notre étude les catégories des infirmiers et des auxiliaires sont les plus touchées avec des prévalences respectivement de 4,5 et 7,9%. Ceci pourrait être expliqué par la nature de leurs activités, le nombre élevé d'actes de soins exercés par poste de travail, et par le fait que la vaccination du personnel n'a été introduite qu'après quelques années de l'embauche

d'où la possibilité de contamination avant cette vaccination. Le taux d'adhésion à la vaccination dans notre étude était de 46,5%. Ce résultat est concordant avec celui de Abiteboul et al (10) qui avaient constaté en 1989 que sur 44430 agents de l'assistance publique des hôpitaux de Paris, 45% ont bénéficié d'une vaccination dont seulement 32% ont eu une vaccination complète. Au CHU de Tours, Hamed et al rapportent un taux de couverture vaccinale de 73,8% (12).

l'Ac anti-HBs est le seul corrélat facilement mesurable pour évaluer la protection induite par le vaccin en utilisant des tests sérologiques. La protection contre l'hépatite B aiguë ou chronique chez les personnes ayant développé un taux d'Ac anti-HBs $\geq$ 10 mUI/ml peut être considérée quasi-complète (13). 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 mUI/ml en post vaccination sont capables de développer une réponse immunitaire cellulaire avec des lymphocytes T CD8+ qui les protègent contre le VHB (14, 15). Le taux d'immunisation contre le VHB de notre population d'étude était de 88,4%, ce taux est similaire à celui rapporté par plusieurs études internationales où il varie de 45 à 97% (13, 16-18). Dans notre étude, nous avons trouvé un meilleur taux d'immunisation chez le personnel de sexe féminin avec une différence statistiquement significative ce qui concorde avec les résultats d'autres études où le pourcentage de sujets non immunisés de sexe masculin variait entre 7 et 37% contre un pourcentage de sujets non immunisés de sexe féminin de 5 à 29% (16, 19). Toutefois, il est important de signaler l'existence de controverses quant à l'impact du sexe sur le taux d'immunisation acquis après la vaccination anti-VHB. D'après les données de littérature, les femmes répondent mieux que les hommes au vaccin et la diminution des Ac anti-HBs post vaccinale 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. Cependant certains auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux sexes concernant l'immunisation après la 2ème et la 3ème dose reçue (14, 20).

Dans notre étude, nous avons relevé que le taux d'immunisation était meilleur chez les sujets vaccinés avant 25 ans. Ce résultat est en accord avec des études qui montrent que l'immunisation au vaccin anti-VHB diminue si l'âge de la vaccination est avancé (14, 16, 17). D'un autre côté, d'autres études ont conclu que l'âge de la vaccination

n'influence pas la réponse immunitaire (21). Dans notre étude le schéma de 4 doses était adopté au début de la campagne vaccinale puisqu'il s'agissait de population à risque vaccinée à l'âge adulte, et depuis quelques années le schéma 0-1-6 a été introduit comme préconisé par l'OMS. Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le taux d'immunisation et le respect de schéma de vaccination. Cela montre l'intérêt de poursuivre la vaccination même si les délais de vaccination ne sont pas respectés. Des résultats similaires ont été rapportés également par plusieurs études (16, 22, 23). 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(24). Une étude Sri-lankaise a montré que les sujets ayant reçu 4 doses vaccinales étaient fortement immunisés (16). Une étude italienne a rapporté que la revaccination (6 doses) n'augmente pas le taux d'Ac anti-HBs (25). En effet, les cellules B mémoires post-vaccinales ont tendance à diminuer au-delà de la 3^{ème} dose (25). D'autre part, la vaccination abusive semble favoriser le développement de souches de VHB échappant à la vaccination(26). Malgré le déclin ou la perte des Ac anti-HBs, l'immunisation initialement induite par le vaccin pratiqué chez des sujets sains, fournit une protection à long terme. Ainsi Kazimierz et al, dans une revue des données actuelles de la littérature portant sur la persistance de l'immunité post-vaccinale concluent qu'il n'y avait aucun besoin de faire un suivi sérologique périodique (tous les 5 ans) (27). Une étude récente en Alaska montre que la mémoire immunitaire spécifique peut persister jusqu'à 30 ans après la vaccination initiale (28) ce qui confirme les recommandations de l'OMS concernant la suppression de vaccination de rappel contre l'hépatite B pour des enfants immunocompétents et des adultes.

CONCLUSION

Au terme de notre étude, il s'avère que la sérologie prévacinale revêt un intérêt notamment sur le plan épidémiologique en donnant une cartographie de la population de soins. De même le profil sérologique post-vaccinal revêt une grande importance en mesurant le taux d'immunisation et en détectant les mauvais et les non-répondeurs. Par contre le suivi sérologique post-vaccinal reste encore un sujet des controverses.

La vaccination contre le virus de l'hépatite B reste le moyen de protection le plus efficace vis-à-vis des hépatites B aiguës ou chroniques et de leurs complications. Cependant nous insistons sur l'importance capitale du respect des mesures

de précautions standard universelles dans la prévention aussi bien des hépatites B que d'autres agents infectieux.

RÉFÉRENCES

1. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *Journal of clinical virology*. 2011;52(1):4-10.
2. Djeriri K, Laurichesse H, Merle J, Charof R, Abouyoub A, Fontana L, et al. Hepatitis B in Moroccan health care workers. *Occupational medicine*. 2008;58(6):419-24.
3. Wang R-X, Boland GJ, van Hattum J, de Gast GC. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(2):260-3.
4. les vaccins ENGERIX B, Pasteur GB. Haut Conseil de la santé publique. 2014.
5. Nakao K, Hamasaki K, Wakihami N, Maeda M, Ohtsubo N, Sagiike T, et al. Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. *Vaccine*. 2003;21(25):3789-94.
6. Kane M, Banatvala J, Da Villa G, Esteban R. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *The Lancet*. 2000;355(9203):561.
7. Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *La Presse Médicale*. 2006;35(2):308-16.
8. Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation des personnes mentionnées à l'article L.3111-4 du code de la santé publique JORF n 0187 du 13 août 2013 p 13795.
9. Ajmi S, Mrizak N, Alaya M, Mouwafaq B, Boufferes F, Ben Youssef F, et al. Etude séro-épidémiologique de l'hépatite virale B: au centre hospitalo-universitaire de Sousse (Tunisie). *Maghreb médical*. 1995(289):25-9.
10. Abiteboul D, Gouaille B, Proteau J. Prévention de l'hépatite virale B à l'assistance publique-hôpitaux de Paris: bilan de 7 ans de vaccination par les médecins du travail. *Archives des maladies professionnelles de médecine du travail et de sécurité sociale*. 1990;51(6):405-12.
11. Bahri O. Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2008;38:S192.
12. Hamed A, Brillet P, Grandbastien B, Demont F, Barruet R, Decaux A, et al. Vaccination contre l'hépatite B: évaluation de la couverture vaccinale du personnel hospitalier du CHU de Tours. *Médecine et maladies infectieuses*. 1993;23(1):20-3.
13. Kevorkyan A, Teoharov P, Petrova N, Baltadzhiev I, Stoilova Y, Angelova N, et al. Immune response and immunologic memory in medical personnel vaccinated with hepatitis B vaccine. *Folia medica*. 2011;53(3):32-8.
14. Sabidó M, Gavalda L, Olona N, Ramon JM. Timing of hepatitis B vaccination: its effect on vaccine response in health care workers. *Vaccine*. 2007;25(43):7568-72.
15. Jarrosson L, Kolopp-Sarda M, Aguilar P, Bene M, Lepori M, Vignaud M, et al. Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune responses. *Vaccine*. 2004;22(27):3789-96.
16. Chathuranga L, Noordeen F, Abeykoon A. Immune response to hepatitis B vaccine in a group of health care workers in Sri Lanka. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(11):e1078-e9.
17. 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 Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014;25(1):185.

18. Kamath GR, Shah DP, Hwang L-Y. Immune response to hepatitis B vaccination in drug using populations: a systematic review and meta-regression analysis. *Vaccine*. 2014;32(20):2265-74.
19. Jackson Y, Chappuis F, Mezger N, Kanappa K, Loutan L. High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers. *Vaccine*. 2007;25(17):3482-4.
20. Baghianimoghadam MH, Shadkam MN, Hadinedoushan H. Immunity to hepatitis B vaccine among health care workers. *Vaccine*. 2011;29(15):2727-9.
21. Platkov E, Shlyakov E, Glick Y, Khalemsky S, Fischbein A. Immunologic evaluation of hepatitis B vaccine application in hospital staff. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2003;16(3):249-54.
22. Van der Sande M, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey S, Hall A, et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine*. 2007;25(8):1509-12.
23. Huang L-M, Lu C-Y, Chen D-S. Hepatitis B virus infection, its sequelae, and prevention by vaccination. *Current opinion in immunology*. 2011;23(2):237-43.
24. 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 infectious diseases*. 2007;7(1):1.
25. 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(51):6902-10.
26. Zheng X, Weinberger KM, Gehrke R, Isogawa M, Hilken G, Kemper T, et al. Mutant hepatitis B virus surface antigens (HBsAg) are immunogenic but may have a changed specificity. *Virology*. 2004;329(2):454-64.
27. Madaliński K, Kołakowska A, Godzik P. Current views on the persistence of immunity following hepatitis b vaccination. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2015;69:47-51.
28. Van Damme P, Van Herck K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel medicine and infectious disease*. 2007;5(2):79-84.