

L'administration du vaccin contre l'hépatite B dès la naissance maintient-elle à long terme des niveaux de protection plus élevés comparativement à la vaccination à l'âge adulte ?

G. BAHRI¹, K. LAHMAR², M. MERSNI¹, M. BANI¹, N. LADHARI¹

1/ Service de Médecine de travail, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

2/ DIMST, Tunis, Tunisie

RESUME

Introduction : La vaccination contre l'hépatite B (VHB) fait partie du calendrier vaccinal tunisien des nourrissons depuis 1995. L'infection par le VHB reste un risque professionnel majeur chez les professionnels de santé (PS). L'objectif de ce travail était de comparer la réponse post-vaccinale contre le VHB chez des PS vaccinés uniquement à l'âge adulte (nés avant 1995) et chez des PS vaccinés dans l'enfance selon le calendrier national (nés à partir de 1995) puis rappelés à l'âge adulte.

Méthodes : Etude rétrospective et comparative menée au service de médecine du travail de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, incluant des PS nés entre 1980 et 2000, vaccinés contre le VHB et disposant d'un dosage des anticorps anti-HBs. Un taux ≥ 10 UI/L définissait l'immunisation. Groupe 1 (G1) : vaccination à l'âge adulte seule ; groupe 2 (G2) : vaccination infantile et rappel(s) à l'âge adulte.

Résultats : 374 PS ont été inclus (âge moyen 26 ± 3 ans ; 74,3 % de femmes), 264 dans le G1 et 110 dans le G2. La proportion de sujets immunisés était identique : 78,4 % dans le G1 et 78,2 % dans le G2 ($p = 0,96$). Chez les sujets immunisés, le titre moyen d'anti-HBs était de 154 ± 95 UI/L dans le G1 et de 170 ± 86 UI/L dans le G2, et 42,0 % vs 44,2 % avaient un titre ≥ 250 UI/L. Après une seule dose administrée à l'âge adulte, 76,3 % des sujets du G2 étaient immunisés contre 51,6 % de ceux du G1 ($p = 0,01$). Parmi les sujets immunisés du G2, 71 % n'avaient reçu qu'une seule dose de rappel.

Conclusion : La vaccination infantile permet d'obtenir un taux d'immunisation comparable avec moins de doses à l'âge adulte, ce qui traduit une mémoire immunitaire. Un rappel unique suivi d'un contrôle sérologique peut être proposé aux étudiants et aux PS vaccinés dans l'enfance.

Mots-clés : Hépatite virale B - personnel hospitalier - vaccination.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique mondial en raison du risque de chronicité, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [1]. Grâce à la vaccination, la Tunisie est passée d'une endémicité intermédiaire dans les années 1990, avec un taux de portage chronique de 4 à 7 % [2], à une faible endémicité (1,7 % en 2019) [3].

Les professionnels de santé (PS) sont particulièrement exposés en raison du risque d'accident d'exposition au sang (AES), le risque de transmission du VHB après AES étant estimé à 30 % [4]. En Tunisie, la vaccination anti-hépatite B est obligatoire pour le personnel de soins depuis 1992 et recommandée aux étudiants des filières médicales et paramédicales depuis 2001 [5]. La réponse vaccinale est évaluée par le titre des anticorps anti-HBs, un taux ≥ 10 UI/L étant considéré comme protecteur. Elle varie selon l'âge, le sexe, l'obésité et le tabagisme [6].

La vaccination des nourrissons a été introduite dans le calendrier national en 1995 [7]. Les PS nés depuis cette date ont donc reçu une primovaccination dans l'enfance, dont la persistance à l'âge adulte est incertaine. À notre connaissance, il n'existe pas de données tunisiennes sur l'impact de cette vaccination sur le statut immunitaire des PS. L'objectif de cette étude était de comparer la réponse post-vaccinale contre le VHB chez des PS vaccinés uniquement à l'âge adulte et chez des PS vaccinés dans l'enfance puis rappelés à l'âge adulte.

METHODES

1. Type d'étude et population :

Étude rétrospective et comparative, réalisée à partir des dossiers des PS de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis (HCN) suivis au service de médecine du travail. Ont été inclus les PS de toutes catégories, nés entre 1980 et 2000, ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-VHB et disposant d'un dosage des anticorps anti-HBs. Ont été exclus les sujets ayant un antécédent d'hépatite B guérie ou chronique, une pathologie ou un traitement altérant la réponse immunitaire (cancer, insuffisance rénale, infection par le VIH, immunosuppresseurs au long cours) et les sujets étrangers. Le groupe 1 (G1) comprenait les PS nés avant 1995, vaccinés uniquement à l'âge adulte. Le groupe 2 (G2) comprenait les PS nés à partir de 1995, vaccinés dans l'enfance

selon le calendrier national (trois doses) et ayant reçu au moins une dose de rappel à l'âge adulte.

2. Données et définitions :

Ont été recueillis : l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, le service, l'ancienneté, les antécédents d'AES et pathologiques, le motif de la sérologie, le nombre de doses reçues à l'âge adulte, le délai entre la dernière dose et la sérologie, et le titre d'anti-HBs (UI/L). Les valeurs chiffrées exactes n'étaient disponibles que pour des titres entre 10 et 250 UI/L. Un sujet était considéré immunisé si le titre était ≥ 10 UI/L.

3. Analyse statistique :

Les données ont été analysées avec SPSS 25. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages, les variables quantitatives en moyennes $\pm$ écart-type. Les pourcentages ont été comparés par le test du chi-deux de Pearson ou le test exact de Fisher, et les moyennes par l'analyse de la variance ou le test de Mann-Whitney selon les conditions d'application. Le seuil de significativité était de 5%.

RESULTATS

1. Population d'étude :

Sur 701 dossiers recensés, 327 ont été écartés (sérologie VHB non disponible ou absence de vaccination). La population finale comptait 374 PS : 264 dans le G1 et 110 dans le G2. L'âge moyen était de 26 ± 3 ans [20-42] et 74,3 % étaient des femmes (sex-ratio F/H : 2,9). Les infirmiers (65 %) et les techniciens supérieurs de santé (23,5 %) étaient les catégories les plus représentées ; 57,3 % travaillaient dans un service médical et 31,8 % dans un service chirurgical. L'ancienneté médiane était de 24 mois. Un antécédent pathologique était noté chez 15,5 % des sujets et un antécédent d'AES chez 4,5 %. La sérologie avait été demandée lors de la visite d'embauche dans 75,2 % des cas et après un AES dans 16,8 % des cas. Le délai moyen entre la dernière dose et la sérologie était de 4 ± 2 ans. Le nombre de doses reçues à l'âge adulte était connu pour 269 sujets (71,9 %).

Les deux groupes différaient par l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ancienneté, le motif de la sérologie et le nombre de doses reçues à l'âge adulte (tableau I). Le G2 comptait davantage de femmes et d'infirmiers, avait une ancienneté plus courte et avait reçu moins de doses à l'âge adulte : une seule dose chez 82,5

% des sujets du G2 dont le nombre de doses était connu, contre 18,0 % dans le G1. Le délai entre la dernière dose et la sérologie était comparable.

Tableau I : Caractéristiques des professionnels de santé selon le groupe.

Paramètre	G1 : adulte seul (n = 264)	G2 : enfance + rappel (n = 110)	p
Âge (ans), moyenne $\pm$ ET	27 $\pm$ 4	24 $\pm$ 1	< 0,001
Sexe féminin, n (%)	188 (71,2)	90 (81,8)	0,03
Catégorie professionnelle, n (%)			< 0,001
Infirmier	145 (54,9)	98 (89,1)	
Technicien supérieur de santé	78 (29,6)	10 (9,1)	
Autres (médecins, ouvriers, aides-soignants...)	41 (15,5)	2 (1,8)	
Service, n (%)			0,08
Médical	155 (58,7)	59 (53,6)	
Chirurgical	75 (28,4)	44 (40,0)	
Laboratoire	22 (8,3)	5 (4,5)	
Autres	12 (4,5)	2 (1,8)	
Ancienneté (mois), moyenne $\pm$ ET	48 $\pm$ 39	13 $\pm$ 10	< 0,001
Motif de la sérologie, n (%)			0,006
Visite d'embauche	189 (71,6)	92 (83,6)	
AES	46 (17,4)	17 (15,5)	
Visite périodique / certificat	29 (11,0)	1 (0,9)	
Doses à l'âge adulte (n connu), n (%)	n = 172	n = 97	< 0,001
Une dose	31 (18,0)	80 (82,5)	
Deux doses	73 (42,4)	14 (14,4)	
Trois doses ou plus	68 (39,5)	3 (3,1)	
Délai dernière dose – sérologie (ans)	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	0,06

ET : écart-type ; AES : accident d'exposition au sang.

2. Immunisation contre le VHB :

La proportion globale de sujets immunisés était de 78,3 % (293/374). Elle était de 78,4 % (207/264) dans le G1 et de 78,2 % (86/110) dans le G2 ($p = 0,96$) (tableau II). Chez les sujets immunisés, le titre moyen d'anti-HBs était de 170 ± 86 UI/L dans le G2 et de 154 ± 95 UI/L dans le G1 ($p = 0,012$), et la proportion de sujets ayant un titre ≥ 250 UI/L était de 44,2 % (38/86) dans le G2 et de 42,0 % (87/207) dans le G1 ($p = 0,73$).

Tableau II : Immunisation contre le VHB (anti-HBs ≥ 10 UI/L) selon le groupe

Paramètre	G1 : adulte seul	G2 : enfance + rappel	p
Sujets immunisés, n/N (%)	207/264 (78,4)	86/110 (78,2)	0,96
Titre moyen d'anti-HBs chez les immunisés (UI/L)	154 $\pm$ 95	170 $\pm$ 86	0,012
Titre ≥ 250 UI/L chez les immunisés, n (%)	87 (42,0)	38 (44,2)	0,73
Immunisés selon le nombre de doses à l'âge adulte, n/N (%)			
Une dose	16/31 (51,6)	61/80 (76,3)	0,01
Deux doses	51/73 (69,9)	12/14 (85,7)	0,33
Trois doses ou plus	53/68 (77,9)	3/3 (100)	1,0

L'immunisation dépendait du nombre de doses reçues à l'âge adulte. Après une seule dose, 76,3 % des sujets du G2 étaient immunisés contre 51,6 % de ceux du G1 ($p = 0,01$). Parmi les 86 sujets immunisés du G2, 61 (71 %) n'avaient reçu qu'une seule dose de rappel, alors que 16 des 207 sujets immunisés du G1 (7,7 %) avaient reçu une seule dose. Tous les

sujets du G2 ayant reçu trois doses de rappel étaient immunisés. Au sein du G2, l'immunisation ne différait pas selon l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, le service ou l'ancienneté.

DISCUSSION

Dans cette étude, la proportion de PS immunisés était identique dans les deux groupes (environ 78 %), mais elle était obtenue avec beaucoup moins de doses à l'âge adulte chez les sujets vaccinés dans l'enfance : après une seule dose, 76 % étaient immunisés contre 52 % chez ceux vaccinés uniquement à l'âge adulte, et 71 % des sujets immunisés du G2 n'avaient reçu qu'une dose de rappel. Cette différence traduit une mémoire immunitaire conférée par la primovaccination infantile, en accord avec la littérature [8-13]. Ainsi, dans une étude saoudienne chez des étudiants vaccinés dans l'enfance, la proportion de sujets immunisés passait d'environ 49 % avant rappel à plus de 97 % après une dose [8]. Le titre moyen d'anti-HBs tendait à être plus élevé dans le G2, ce qui va dans le même sens, mais la différence doit être interprétée avec prudence : les titres n'étaient chiffrés que jusqu'à 250 UI/L, ce qui biaise les moyennes, et les groupes différaient par l'âge, l'ancienneté et le nombre de doses.

Le déclin des anticorps après la vaccination infantile explique l'intérêt du rappel. Selon l'OMS, la vaccination infantile confère une protection durable et un rappel n'est pas nécessaire dans la population générale [14]. Cependant, la proportion de sujets ayant un titre protecteur diminue avec le temps : dans une étude tunisienne chez des adolescents vaccinés dans l'enfance, elle passait de 78 % à 12 ans à 52,4 % à 17 ans, avec un titre moyen passant de 130 à 38,1 UI/L [15]. D'autres travaux rapportent des taux de protection de 15 à 50 % cinq à quinze ans après la vaccination [16]. Chez les PS, population à haut risque, une proportion non négligeable de sujets vaccinés dans l'enfance n'a donc plus de titre protecteur à l'embauche [10,11], et un titre supérieur à 100 UI/L est recommandé [17].

Les stratégies varient selon les pays. Dans plusieurs pays européens à vaccination universelle des nourrissons, les étudiants et PS vaccinés dans l'enfance bénéficient d'une sérologie préalable ; une dose de rappel n'est administrée que si le titre est < 10 UI/L, avec un

contrôle un à deux mois plus tard et un schéma complet en l'absence de réponse [10,18]. Cette approche évite des doses inutiles, mais sa rentabilité dépend de la couverture vaccinale infantile, de la prévalence de l'hépatite B et des coûts respectifs de la sérologie et du vaccin [18]. En Tunisie, la couverture vaccinale des nourrissons est élevée (94 % en 2015) [15].

Sur le plan pratique, les PS vaccinés dans l'enfance pourraient être immunisés par un rappel unique, ce qui limiterait le problème de l'observance du schéma standard à trois doses (0-1-6 mois) [19,20]. Les vaccins combinés utilisés chez le nourrisson sont en outre moins coûteux que le vaccin monovalent [21].

Ce travail constitue, à notre connaissance, la première étude tunisienne évaluant l'impact de la vaccination infantile contre le VHB sur le statut immunitaire des PS. Toutefois, certaines limites sont à considérer telles: le caractère rétrospectif, avec 28,1 % de données manquantes sur le nombre de doses ; l'absence de sérologie avant le rappel, qui ne permet pas d'évaluer la persistance des anticorps ; le dosage chiffré limité à 250 UI/L ; l'absence d'ajustement sur l'âge, l'ancienneté et le nombre de doses, les deux groupes n'étant pas comparables ; et le caractère monocentrique. Les sujets du G2, nés entre 1995 et 2000, ont été vaccinés selon le calendrier initial (à 3, 4 et 9 mois) et non dès la naissance, la première dose n'ayant été avancée à la naissance qu'en 2006 [7].

CONCLUSION

Chez les PS de l'HCN, la vaccination infantile contre l'hépatite B permet d'obtenir un taux d'immunisation comparable à celui de la vaccination de l'adulte avec beaucoup moins de doses, ce qui témoigne d'une mémoire immunitaire. Une dose de rappel suffit chez la majorité des PS vaccinés dans l'enfance. Nous recommandons : (1) de sensibiliser les PS et les étudiants des filières médicales et paramédicales à la vérification de leur statut immunitaire avant l'exposition ; (2) d'administrer une dose de rappel aux étudiants vaccinés dans l'enfance ; (3) de contrôler la sérologie un à deux mois après le rappel et d'administrer le schéma standard si le titre reste < 10 UI/L ; (4) de viser un titre ≥ 100 UI/L. Des études incluant une analyse ajustée et évaluant le rapport coût-efficacité d'une sérologie préalable au rappel sont nécessaires.

REFERENCES

1. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023;401(10381):1039-52.
2. Bahri O. Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. *Med Mal Infect*. 2008;38:S192.
3. Ben Hadj Boudali M, Hazgui O, Bouguerra H, Saffar F, Hannachi N, Bahri O, et al. Hépatite B en Tunisie. Épidémiologie, facteurs de risque et impact de la vaccination. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2019;67:S158.
4. Elseviers MM, Arias-Guillén M, Gorke A, Arens HJ. Sharps injuries amongst healthcare workers: review of incidence, transmissions and costs. *J Ren Care*. 2014;40(3):150-6.
5. Gargouri I, Jmal-Hammami K, Sobaszek A, Masmoudi H, Karray H, Hammami A, et al. La vaccination antihépatite B aux établissements publics de santé de Sfax (Tunisie). *Arch Mal Prof Environ*. 2011;72(1):36-43.
6. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med*. 1989;87(3A):36S-40S.
7. Ministère de la santé publique (Tunisie). Programme national de vaccination [en ligne]. 2023 [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: http://www.santetunisie.rns.tn/fr/?option=com_content&view=article&id=126
8. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. *Ann Saudi Med*. 2018;38(6):413-9.
9. Hartal M, Yavnai N, Galor I, Avramovich E, Sela T, Kayouf R, et al. Seroprevalence of anti-HBs antibodies at young adulthood, before and after a booster vaccine dose, among medical personnel vaccinated in infancy. *Vaccine*. 2015;33(38):4878-85.
10. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, Zordo LMD, Mormone F, Policardo S, et al. Persistence of immunity for hepatitis B virus among healthcare workers and Italian medical students 20 years after vaccination. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1515.
11. Sartorelli P, Occhialini F, Miceli R, Pietronigro A, Bianciardi L, Salini C, et al. The seroprevalence of the hepatitis B virus in Italian medical students after 3 decades since the introduction of universal vaccination. *Int J Occup Med Environ Health*. 2022;35(1):75-80.
12. Rahmani A, Montecucco A, Kuszniur Vitturi B, Debarbieri N, Dini G, Durando P. Long-term effectiveness of hepatitis B vaccination in the protection of healthcare students in highly developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines*. 2022;10(11):1841.
13. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years

after neonatal immunization. *J Infect Dis.* 2008;197(10):1419-26.

14. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. *Vaccine.* 2010;28(3):589-90.

15. Chaouch H, Hachfi W, Fodha I, Kallala O, Saadi S, Bousaadia A, et al. Impact and long-term protection of hepatitis B vaccination: 17 years after universal hepatitis B vaccination in Tunisia. *Epidemiol Infect.* 2016;144(16):3365-75.

16. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):881-5.

17. Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse. Les hépatites virales [en ligne]. 2019 [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.org.tn/>

18. De Schryver A, Claesen B, Meheus A, Hambach R, van Sprundel M, François G. Hepatitis B vaccination policies for student healthcare workers in Europe. *J Hosp Infect.* 2014;86(2):147-50.

19. Gaied M. Étude de la réponse vaccinale après trois doses de vaccin anti-hépatite B chez le personnel soignant de l'hôpital Charles Nicolle [Mémoire de fin d'études]. Faculté de médecine de Tunis; 2012.

20. Basireddy P, Avileli S, Beldono N, Gundela SL. Evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in healthcare workers at a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3):397-400.

21. Mandal S. Introduction of universal infant hepatitis B immunisation in the UK – paving the way to elimination. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;15(2):440-3.