

# EVALUATION DU PROTOCOLE VACCINAL ACCELERE CONTRE L'HEPATITE B CHRONIQUE EN PERIODE PRENUPTIALE

## FIRST EVALUATION OF THE ACCELERATED IMMUNIZATION PROTOCOL AGAINST CHRONIC HEPATITIS B DURING THE PRENUPTIAL PERIOD

A. CHAKROUN<sup>1,\*</sup>; M. KOUBAA<sup>1</sup>; F. HAMMAMI<sup>1</sup>; T. BEN JEMAA<sup>1</sup>; S. GARGOURI<sup>2</sup>; K. REKIK<sup>1</sup>;  
C. MARRAKCHI<sup>1</sup>; H. KARRAY<sup>2</sup>; F. SMAOUI<sup>1</sup> ET M. BEN JEMAA<sup>1</sup>

1: Service des Maladies Infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

2: Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : docamalchakroun@gmail.com

### Résumé

Objectif : Evaluer l'efficacité du protocole vaccinal accéléré J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub> contre le VHB en termes de taux, d'intensité et de délai de la séroprotection.

Matériel et Méthodes : Etude prospective réalisée au service des Maladies Infectieuses comparant la réponse vaccinale selon un protocole accéléré A (J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub>) aux protocoles classiques B (M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>) et C (M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub>).

Résultats : Nous avons inclus 491 personnes réparties sur les 3 protocoles. La réponse vaccinale était de 52,9%, 57,7% et 58,9% respectivement pour le protocole A, B et C sans différence significative. Le délai de la réponse était significativement plus court pour le protocole A. La réponse était plus intense pour le protocole C comparativement au protocole A (58,1% vs 36,3%). Le taux des perdus de vue était de 10,5% avec le protocole A comparativement à 21,9% avec le protocole C.

Conclusion : Le protocole accéléré a induit une réponse vaccinale aussi efficace et plus rapide que les protocoles classiques avec une meilleure observance.

**Mots - clés :** Hépatite virale B; Examen pré-nuptial ; Protocole accéléré ; Vaccination ; Prévention.

### Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of the accelerated vaccine protocol J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub> against HBV in terms of rate, intensity and time of seroprotection.

Methods : A prospective study carried out at Infectious Diseases Service. We compared the vaccine response according to an accelerated vaccination protocol A (D<sub>0</sub>, D<sub>7</sub>, J<sub>21</sub>) to classical protocols B (M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>) and C (M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub>).

Results : We included 491 patients distributed over the 3 protocols. The vaccine response for protocol A, B and C was respectively 52.9%, 57.7% and 58.9% without significant difference. The time to obtain a vaccine response was significantly shorter with protocol A. The vaccine response was more intense exceeding in 58.1% of cases with protocol C and in 36.3% of cases with the protocol A. Lost to follow-up was of 10.5% in protocol A in comparison to 21.9% with protocol C.

Conclusion: The accelerated protocol induces a vaccine response as effective and faster than the other 2 protocols with a better compliance.

**Key - words:** Accelerated protocol; Prenuptial examination; Vaccination; Viral hepatitis B; Prevention

### ملخص

تقييم فعالية بروتوكول التلقيح المعجل ضد فيروس التهاب الكبد أثناء الفحص قبل الزواج من حيث معدل وشدة وتأخير الحماية المصلية. المواد والطرق دراسة استباقية أجريت في المستشفى النهاري بقسم الأمراض السارية بين 2005 و 2010. قارنا مقارنة استجابة اللقاح وفقاً لبروتوكول اللقاح المعجل أ بالبروتوكولين الكلاسيكيين ب و ج. تم تقييم استجابة اللقاح بعد شهر واحد من الحقن الثالث النتائج: قمنا بتضمين 491 شخصاً موزعين على 276 حالة في البروتوكول أ، و 142 حالة في البروتوكول ب و 73 حالة في البروتوكول ج. كانت استجابة اللقاح 52.9% و 57.7% و 58.9% على التوالي للبروتوكول أ و ب و ج بعد 3 جرعات دون فرق كبير. كان وقت الحصول على استجابة للقاح أقصر بشكل ملحوظ بالنسبة للبروتوكول أ. كانت استجابة اللقاح أكثر كثافة من 100 ميكرو لتر / مل في 58.1% من الحالات مع البروتوكول ج وفي 36.3% من الحالات المصابة مع البروتوكول أ. كان معدل الضياع للمتابعة 10.5% مع البروتوكول المعجل مقارنة ب 21.9% مع بروتوكول ج خاتمة: أظهرت دراستنا أن البروتوكول المعجل قد تسبب في استجابة لقاح فعالة وأسرع من البروتوكولين الآخرين مع امتثال أفضل، وهو خيار مناسب لمنع انتقال فيروس التهاب الكبد B في زوجين غير متناسقين أثناء فحص ما قبل الزواج.

الكلمات المفاتيح: فحص التهاب الكبد الفيروسي ب قبل الزواج; البروتوكول المعجل; تلقيح; الوقاية.

## 1- INTRODUCTION

L'hépatite B chronique est une infection potentiellement grave avec un risque de mortalité par cirrhose et cancer hépatique. Dans notre pays, la prévalence du portage chronique de l'Ag HBs varie de 4 à 7,8% [1]. La vaccination du conjoint séronégatif constitue l'élément clé de la prévention de la transmission du VHB au sein d'un couple sérodiscordant pour l'Ag HBs. Toutefois, les protocoles de vaccination et de suivi ne sont pas standardisés. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité des protocoles vaccinaux contre le VHB basé sur l'administration de 3 injections rapprochées faites à J0, J7 et J21 et ceci par rapport à deux autres protocoles vaccinaux classiques basés sur des injections mensuelles faites à M0, M1 et M2 ou à M0, M1 et M6.

## 2- MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude prospective réalisée à l'unité d'hôpital de jour au sein du service des Maladies Infectieuses du centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax sur une période de 6 ans allant de 2005 à 2010. Nous avons inclus des personnes séronégatives pour l'Ag HBs dont le futur conjoint était porteur de l'Ag HBs au décours de l'examen prénuptial. Les sujets qui avaient des Ac anti-HBc et/ou des Ac anti-HBs positifs étaient exclus.

Le vaccin utilisé était l'Hepavax-Gene® (Berna Biotech Limited, Korea) présenté sous forme d'une suspension contenant 20 µg (1 mL) du principal antigène de surface purifié du virus. Il a été injecté en intramusculaire au niveau du muscle deltoïde.

Les protocoles vaccinaux utilisés étaient répartis comme suit :

- le protocole accéléré A : une primo-vaccination comportant 3 injections réalisées à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub> puis un rappel à M<sub>12</sub>
- le protocole rapide B : une primo-vaccination comportant 3 injections faites à 1 mois d'intervalle à M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> puis un rappel à M<sub>12</sub>
- le protocole classique C : une primo-vaccination avec 3 injections faite à M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub>.

La réponse vaccinale contre le VHB, faite 1 mois après la 3<sup>ème</sup> dose de chaque protocole, était quantifiée par le dosage du taux des Ac anti-HBs (mUI/mL). Cette réponse était dite positive quand le taux d'Ac anti-HBs était supérieur ou égal à 10 mUI/mL. Les super répondeurs étaient définis par un taux d'Ac anti-HBs ≥ 100 mUI/mL.

L'administration d'une dose vaccinale suivie un mois après par un dosage du taux d'Ac anti-HBs était faite à chaque fois que la réponse aux doses déjà administrées était négative.

Le nombre total des doses de vaccin reçu était au maximum de six. Les sujets n'ayant pas eu de réponse vaccinale après six doses de vaccins étaient considérés comme non répondeurs et les sujets n'ayant pas complété les 3 premières doses de chaque protocole vaccinal étaient exclus de l'étude. Les personnes qui ont reçu 3 doses vaccinales ou plus et qui ne se sont pas présentées pour un contrôle de leur taux d'Ac anti-HBs étaient considérées comme des perdus de vue.

Pour chaque participant, le recueil des données était fait sur une fiche individuelle qui a regroupé les données socio-démographiques (sexe, âge), cliniques, le bilan pré-vaccinal, le type de protocole vaccinal choisi ainsi que le suivi de la réponse vaccinale. Les prélèvements étaient réalisés sur des tubes secs sans anticoagulant. La recherche de l'Ag HBs, l'Ac anti-HBc et l'Ac anti-HBs était faite selon la technique immuno-enzymatique ELISA.

L'étude statistique était réalisée par le logiciel « SPSS 21.0 » avec une partie descriptive et une partie analytique. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives étaient représentées par leurs moyennes et les écart types. L'étude statistique analytique a comporté une analyse univariée par le test de Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher en cas de variables qualitatives et par le test *t* de Student en cas de variables quantitatives. L'analyse de variance pour la comparaison de deux ou plusieurs moyennes d'une variable quantitative à différents niveaux d'une variable qualitative était menée par la méthode ANOVA. L'étude de corrélation entre deux variables quantitatives était réalisée par la détermination du coefficient de corrélation de Pearson ou Rho de Spearman. Dans tous ces tests statistiques, une différence était jugée significative si  $p < 0,05$ .

## 3- RESULTATS

Nous avons inclus 491 sujets séronégatifs avec un sex ratio H/F de 0,41. Notre population d'étude était répartie en 276 cas (56,2%) dans le protocole A, 142 cas (28,9%) dans le protocole B et 73 cas (14,9%) dans le protocole C. Le délai entre la première consultation et la date du mariage était en moyenne de  $27,5 \pm 26$  jours pour le protocole A,  $96 \pm 93$  jours pour le protocole B et  $158 \pm 131$  jours pour le protocole C.

L'âge moyen des personnes étudiées était de  $28 \pm 5,8$  ans pour le protocole A,  $29,1 \pm 7,9$  ans pour le protocole B et  $28 \pm 5,2$  ans pour le protocole C ( $p = 0,36$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée ( $p = 0,1$ ) quant au choix du protocole vaccinal selon le sexe.

L'étude de la réponse vaccinale selon le protocole et le nombre de doses reçues est illustrée par le tableau I.

Aucune différence statistique n'a été trouvée en comparant les 3 protocoles et quel que soit le nombre de doses administrées. Le délai d'obtention d'une réponse vaccinale positive était significativement plus court dans le protocole A par rapport aux protocoles B et C indépendamment du nombre de dose reçue (Tableau II).

Le taux moyen d'Ac anti-HBs était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ( $309,6$  vs.  $151,7$  mUI/mL ;  $p = 0,002$ ) mais aucune différence significative n'a été trouvée entre les protocoles A et B et les protocoles B et C. De la même façon, le taux des super répondeurs était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ( $58,1\%$  vs.  $36,3\%$  ;  $p = 0,01$ ). Aucune différence n'a été décelée entre le protocole A et B ( $p = 0,1$ ) et le protocole B et C ( $p = 0,1$ ).

L'âge moyen des répondeurs positifs était significativement plus bas que les non répondeurs aussi bien après 3 doses ( $27,8 \pm 6,8$  vs.  $29 \pm 6,1$  ;  $p = 0,04$ ) qu'après 6 doses ( $28 \pm 6$  vs.  $29,7 \pm 7,8$  ;  $p = 0,02$ ). En analysant la totalité des répondeurs dans notre série, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les taux moyens des Ac anti-HBs et l'âge des consultants.

Aucune différence significative n'a été objectivée en comparant l'âge moyen des répondeurs et des non répondeurs dans chaque protocole vaccinal.

Après l'administration de 3 doses de vaccin, le nombre des sujets ayant un taux d'Ac anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL étaient de 271 répartis en 205 femmes (75,6%) et 66 hommes (24,4%) avec une différence statistiquement significative ( $p = 0,04$ ). Cette constatation était aussi trouvée après 6 doses de vaccin (73% vs. 27% ;  $p = 0,03$ ). Les taux moyens d'Ac anti-HBs étaient similaires entre les hommes et les femmes quelque soit le protocole vaccinal réalisé (Tableau III).

A la fin de notre étude, nous avons constaté que le taux global des non répondeurs était de 1,3%. Ce taux était de 0,9% pour le protocole A et de 2,6% pour le protocole B. Pour le protocole C, tous les sujets ont répondu à la vaccination. Parmi 491 sujets ayant reçu 3 doses de vaccin, il y avait 220 non répondeurs (44,8%) avec 143 femmes (65%) et 77 hommes (35%). Le taux des femmes n'ayant pas répondu à la vaccination après 3 doses était significativement plus élevé avec le protocole A comparativement au protocole B (72,3% vs. 51,7%.  $p = 0,005$ ). L'âge moyen des non répondeurs après 3 doses de vaccin était de  $28,2 \pm 5,9$  ans avec le protocole A comparativement au protocole B ( $30,6 \pm 8,7$  ;  $p = 0,03$ ). Après la 3<sup>ème</sup> dose, il y avait 64 sujets perdus de vue dans notre étude (13%) qui étaient répartis en 29 sujets dans le protocole A (10,5%), 19 sujets dans le protocole B (13,4%) et 16 sujets dans le protocole C (21,9%). Le pourcentage des perdus de vue était significativement plus élevé avec le protocole C par rapport au protocole A ( $p = 0,01$ ).

**Tableau I:** Etude de la réponse vaccinale selon le protocole et le nombre de doses reçues

	Protocole A				Protocole B				Protocole C			
	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses	3 doses	4 doses	5 doses	6 doses
Nombre de personnes vaccinées	276	101	10	3	142	41	9	4	73	14	2	1
Nombre de perdus de vue	0	29	16	2	0	19	8	0	0	16	3	0
Nombre des répondeurs positifs	146	75	5	1	82	24	5	1	43	9	1	1
Nombre cumulé des répondeurs positifs	146	221	226	227	82	106	111	112	43	52	53	54
Pourcentage cumulé des répondeurs positifs (%)	52,9	89,4	97,8	99,1	57,7	86,1	96,5	97,4	58,9	91,2	98,1	100
Taux moyen d'Ac anti-HBs chez les répondeurs positifs (mUI/mL)	151,7	188,9	223	242	196	245,7	248	253	309,6	323	420	670
Pourcentage des super-répondeurs (%)	36,3	44	60	100	45,1	41,6	80	100	58,1	33,3	100	100

**Tableau II :** Comparaison des délais d'obtention de réponses positives selon les protocoles

	Protocole A	Protocole B	Protocole C	p
Après 3 doses	51	90	210	< 0,001
Après 4 doses	81	120	240	< 0,001
Après 5 doses	111	150	270	< 0,001
Après 6 doses	141	180	300	< 0,001

**Tableau III :** Comparaison des taux d'anticorps anti-HBs selon le sexe chez les super répondeurs

Taux d'Ac anti-HBs (mUI/mL)	Homme	Femme	p
Tous les cas	387,5	418	0,5
Protocole A	309,5	382,2	0,1
Protocole B	350,4	428,5	0,3
Protocole C	599,3	520,8	0,5

#### 4- DISCUSSION

Depuis 1991, l'OMS a recommandé l'introduction d'une politique de vaccination mondiale grâce à laquelle 177 pays ont intégré la vaccination contre le VHB dans leurs programmes nationaux de vaccination du nourrisson en 2008. Notre pays était le premier pays maghrébin à introduire le vaccin du VHB depuis Juillet 1995. Actuellement, le protocole vaccinal tunisien stipule une première dose vaccinale à la naissance puis 3 injections à 2, 3 et 6 mois. En milieu professionnel, le vaccin contre le VHB était intégré par la circulaire N°35/92 du 4 Mai 1992 afin de protéger le personnel soignant exerçant dans les établissements hospitaliers et sanitaires. Par la suite, la vaccination anti VHB était introduite en 2002-2003 pour les établissements formant les futurs professionnels de la santé selon le protocole M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub>. Les vaccins recombinés sont les seuls autorisés dans notre pays aujourd'hui. La consultation pré-nuptiale est une obligation et permet la prévention des maladies transmissibles pour le conjoint et la future descendance (VHB, VIH ...). Depuis 2004, le dépistage de l'Ag HBs est devenu systématique au niveau de notre unité de pré-nuptialité de Sfax.

Dans la littérature, peu d'études ont traité la conduite à tenir devant un couple sérodiscordant pour l'Ag HBs en pré-nuptial. Deux études étaient réalisées en Iran. La première étude s'est intéressée à la vaccination du conjoint lors de la découverte juste au mariage d'un Ag HBs positif chez

l'homme ou la femme en utilisant le protocole M<sub>0</sub>,M<sub>1</sub>,M<sub>6</sub> [2]. La deuxième étude a souligné l'impact économique de la prévention de la transmission du VHB en consultation pré-nuptiale au sein du couple sérodiscordant en utilisant le protocole vaccinal M<sub>0</sub>,M<sub>1</sub>,M<sub>6</sub> et en donnant au conjoint séronégatif des gammaglobulines anti-VHB avec l'usage du préservatif [3]. Le choix du protocole vaccinal dépend aussi bien de la durée entre la première consultation et la date du mariage que de la volonté et la conviction du couple. Chez l'adulte sain en dehors des groupes à risque, différents protocoles vaccinaux étaient validés aux Etats Unis [4]. Sur des terrains particuliers, lorsqu'une immunité urgente est nécessaire (ex. un voyageur se rendant dans des zones de haute endémie, les étudiants en filière de santé s'appêtant à faire des stages ou en présence de couple sérodiscordant à l'examen pré-nuptial (peu de temps avant le mariage), 3 injections intramusculaires à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub> peuvent être proposées. Lorsque ce schéma accéléré est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection [5].

L'évaluation du protocole classique M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub> a montré un taux de réponse positive pouvant atteindre 95,8% sans différence entre les vaccins utilisés [2]. Le taux de réponse positive dans ce protocole M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>6</sub> étaient de 30% à 55% après la première injection et de 75% après la deuxième injection. Dans notre série, ce taux n'a atteint que 58,9% après 3 doses de vaccin.

Avec le protocole  $M_0, M_1, M_2$ , la réponse vaccinale après la 1<sup>ère</sup> injection était de 15% et ayant avoisiné 89% après la 3<sup>ème</sup> dose [6]. Dans notre série, cette réponse vaccinale était de 57,7% après la 3<sup>ème</sup> dose. Ces différences observées seraient liées aux types de vaccins utilisés et aux différences entre les populations vaccinées. Très peu d'études ont évalué le protocole accéléré chez l'adulte sain. La revue de la littérature faite par l'interrogation de la base de données Med Line n'a permis d'en sortir que 4 études qui sont résumées dans le tableau suivant [6-9] (Tableau 4). Quatre protocoles accélérés ont été étudiés. Il s'agissait du protocole à 2 doses  $J_0$  et  $J_{21}$  [7] et de 3 protocoles à 3 doses  $J_0, J_{14}, J_{28}$  [8],  $J_0, J_{10}, J_{21}$  [7,9] et  $J_0, J_7, J_{21}$  [6,8]. L'évaluation des réponses vaccinales à ces différents protocoles accélérés montre des chiffres variant entre 70 et 92% (Tableau IV). Ces pourcentages sont plus élevés que celui de notre série (52,9%). Cette variabilité peut être expliquée par les différences entre les populations vaccinées, entre les vaccins utilisés et les techniques d'injection ainsi que par la variabilité des délais d'évaluation de la réponse après chaque injection. D'autre part, en comparant les taux de réponse positive observés avec le protocole classique et le protocole accéléré, nous avons constaté des taux de réponse vaccinale positive plus élevés avec le protocole  $M_0, M_1, M_6$ . Ces différences étaient tantôt non significatives comme dans l'étude de Saltoglu [6] et tantôt significatives comme dans l'étude de Bock [8]. Dans notre série, cette différence n'était pas significative. Il est aussi important de noter que des différences étaient observées entre les protocoles accélérés. En effet, la réponse vaccinale était meilleure avec le protocole  $J_0, J_{10}, J_{21}$  qu'avec 2 doses à  $J_0$  et  $J_{21}$  [7]. De la même façon, elle était meilleure avec  $J_0, J_{28}, J_{56}$  par rapport à  $J_0, J_{10}, J_{21}$  [9] et elle était meilleure avec  $J_0, J_{14}, J_{28}$  qu'avec  $J_0, J_7, J_{21}$  et ceci en comparant ces deux protocoles au protocole  $M_0, M_1, M_2$  [8]. Nous avons montré que le délai nécessaire pour obtenir une réponse vaccinale positive était significativement plus court avec le protocole accéléré A qu'avec les protocoles B et C. La même constatation était notée par d'autres auteurs [6,10]. Ceci est intéressant quand une réponse vaccinale positive est souhaitée dans les plus brefs délais comme dans le contexte pré-nuptial. Plusieurs études ont montré que pour les protocoles classiques ( $M_0, M_1, M_2$ ), ( $M_0, M_1, M_6$ ) et ( $M_0, M_1, M_{12}$ ), plus la durée séparant la 2<sup>ème</sup> dose de la 3<sup>ème</sup> dose est longue, plus la réponse vaccinale est intense [11]. Par ailleurs, en comparant les

protocoles classiques aux protocoles accélérés, plusieurs auteurs ont conclu à une réponse plus intense avec les protocoles classiques [6,12]. Le taux d'Ac anti-HBs était plus élevé avec le protocole  $J_0, J_{28}, J_{56}$  par rapport à  $J_0, J_{10}, J_{21}$  [9] et par rapport à 2 doses  $J_0$  et  $J_{21}$  [7]. Notre étude nous a permis de conclure que l'intensité de la réponse vaccinale était plus forte pour le protocole C par rapport au protocole A et ceci en prenant en considération aussi bien les taux moyens des Ac anti-HBs que les proportions des super répondeurs au vaccin (Ac anti-HBs  $\geq 100$  mUI/mL).

Pour les protocoles classiques, la durée de la protection était de 5 ans [13], période au-delà de laquelle un rappel serait recommandé si le taux d'Ac anti-HBs baisse de moins de 10 mUI/mL, en particulier chez un sujet à risque. D'autres études ont estimé une durée de protection plus longue allant à 15 ans après la vaccination [14]. Si l'étude de la durabilité de la réponse vaccinale n'a pas été faite dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'études évaluant ce paramètre avec les protocoles accélérés. Toutefois, Scheiermann a noté des taux de séroprotection similaires même jusqu'à quatre ans après la première dose avec les protocoles classiques  $M_0, M_1, M_6$  et  $M_0, M_1, M_2$  [11]. Ainsi, le suivi temporel des taux d'Ac anti-HBs chez les répondeurs aux protocoles accélérés serait intéressant particulièrement chez les terrains à risque.

L'influence de l'âge sur l'intensité de la réponse vaccinale était validée par plusieurs études et avec différents schémas de vaccination [15]. Ces études ont montré que la réponse vaccinale était plus intense chez les plus jeunes. Toutefois, l'évaluation de l'intensité de la réponse pour les schémas accélérés n'a pas été étudiée. Dans notre série, aucune différence significative n'a été observée entre l'âge moyen des super répondeurs (Ac anti-HBs  $\geq 100$  mUI/mL) et les autres répondeurs (Ac anti-HBs entre 10 et 99 mUI/mL) aussi bien pour le protocole A que pour les protocoles B et C. Concernant les protocoles classiques de vaccination, si certains auteurs n'ont pas objectivé une influence du sexe sur le taux de réponse positive [16], plusieurs autres études ont trouvé que le taux des répondeurs positifs était plus important chez les femmes [17]. Dans notre travail, les femmes répondaient mieux après la 3<sup>ème</sup> dose. Cependant, aucune différence n'a été objectivée après les protocoles A et C. La réponse vaccinale était plus intense chez les femmes [17].

Le lieu d'injection pourrait interférer avec la réponse vaccinale contre le VHB.

En effet, l'administration du vaccin par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne paraît la plus efficace [18,19]. Ces auteurs suggéraient la pauvreté de la région fessière en cellules présentatrices de l'Ag vaccinal responsable d'une présentation antigénique retardée aux cellules lymphocytaires B et T.

## 5- CONCLUSION

Notre travail constitue à notre connaissance la première étude qui a évalué un protocole vaccinal accéléré au cours d'un examen pré-nuptial. Nous concluons que le protocole accéléré A J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>21</sub> peut constituer un choix convenable pour la vaccination d'un futur partenaire séronégatif en cas de découverte d'un portage de l'Ag HBs chez le conjoint à l'examen pré-nuptial. Une surveillance des taux d'Ac après les 3 premières doses et l'ajout de doses supplémentaires peut être nécessaire en l'absence d'une réponse vaccinale positive. Ce choix permet en fait des réponses comparables aux protocoles classiques mais avec des délais de réponse plus courts. La généralisation de ce protocole peut être défendue chaque fois qu'une réponse vaccinale rapidement protectrice est requise.

## REFERENCES

- [1] Ben-Alaya N, Bahri O, Chlif S, et al. Heterogeneity of hepatitis B transmission in Tunisia: risk factors for infection and chronic carriage before the introduction of a universal vaccine program. *Vaccine* 2010;28:3301-3307.
- [2] Roushan MR, Samie H, Amiri MJ. Efficacy of hepatitis B vaccine in susceptible spouses of chronic hepatitis B virus infected individuals at the time of marriage. *Saudi Med J* 2007;28:540-543.
- [3] Adibi P, Rezailashkajani M, Roshandel D, et al. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infect Dis* 2004;4:31.
- [4] Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33.
- [5] Keystone JS. Travel-related hepatitis B: risk factors and prevention using an accelerated vaccination schedule. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:63S-68S.
- [6] Saltoglu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2:10.
- [7] Marchou B, Picot N, Chavanet P, et al. Three-week hepatitis B vaccination provides protective immunity. *Vaccine* 1993;11:1383-1385.
- [8] Bock HL, Loscher T, Scheiermann N, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med* 1995;2:213-217.
- [9] Marchou B, Excler JL, Bourderieux C, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 1995;172:258-260.
- [10] Marocho L, Vildozola H, Valencia E, et al. [Comparative study on the protective effect of two immunization schemes using a hepatitis B recombinant vaccine in vulnerable health science students]. *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25:313-319.
- [11] Scheiermann N, Gesemann M, Maurer C, et al. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S44-6; discussion S60-2.
- [12] Hussain Z, Ali SS, Husain SA, et al. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. *World J Gastroenterol* 2005;11:7165-7168.
- [13] Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, et al. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology* 1993;18:763-767.
- [14] Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999;17:2661-2666.
- [15] Havlicek D Jr, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997;25:418-420.
- [16] Clements ML, Miskovsky E, Davidson M, et al. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or PreS2 + S antigens. *J Infect Dis* 1994;170:510-6.
- [17] Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, et al. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study *BMJ* 1997;314:329-333.
- [18] Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:425-430.
- [19] Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989;87:36S-40S.