

PROGRAMME

ELARGI

DE VACCINATION



Protocole d'évaluation
de la prévalence de l'hépatite B
chez la femme enceinte



ORGANISATION

MONDIALE

DE LA SANTE

Table des matières

	<i>Pages</i>
Protocole d'évaluation de la prévalence de l'hépatite B chez la femme enceinte	2
1. Généralités	2
1.1 Données provenant d'enquêtes sérologiques	2
1.2 Sondage chez les donneurs de sang	3
1.3 Autres sources de données	4
2. L'approche fondamentale des enquêtes épidémiologiques	4
2.1 Types d'enquête	4
2.2 Eléments de l'enquête	5
2.3 Analyse des résultats et taille des échantillons	6
Protocole pour les femmes enceintes	7
Annexe 1	9
Annexe 2	10
Tableau 1	11
Références bibliographiques	12

PROTOCOLE D'EVALUATION DE LA PREVALENCE DE L'HEPATITE B CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. GENERALITES

L'infection par le virus de l'hépatite B (virus HB ou HBV) est une maladie répandue dans le monde entier et qui revêt une grande importance en santé publique, car elle est à l'origine de l'hépatite aiguë aussi bien que d'infections hépatiques chroniques (hépatite chronique active, cirrhose, cancer primitif du foie) liées à la persistance de l'infection virale. L'évolution mondiale de la transmission de la maladie varie considérablement, allant de l'affection de type fortement endémique transmise principalement à la naissance (périnatale) ou pendant l'enfance (Asie de l'Est et du Sud-Est et pays d'Afrique au sud du Sahara) jusqu'à une forme de maladie de faible endémicité essentiellement transmise par le sang et les contacts sexuels entre adultes (Europe occidentale et Amérique du Nord).

Les modalités d'utilisation du vaccin de l'hépatite B dans différentes parties du monde varient selon le type d'endémicité de la maladie. Dans les régions à forte endémicité (plus de 8 % de porteurs du HBV), il est capital de prévenir la transmission pendant la période périnatale et la première enfance, et c'est pourquoi il a été préconisé une vaccination généralisée des nourrissons à la naissance.

Les planificateurs de la santé s'efforcent, dans le monde entier, de déterminer le rang de priorité à accorder à la vaccination hépatitique B dans leur pays, et la stratégie de vaccination la plus appropriée. Seules des données fiables, correctement interprétées, permettront de prendre les bonnes décisions.

1.1 Données provenant d'enquêtes sérologiques

Les enquêtes sérologiques effectuées dans le pays ou dans des pays limitrophes ayant une structure de population identique peuvent fournir des données fiables. La prévalence de l'hépatite B accuse une différence marquée entre l'Amérique du Nord et l'Afrique, par exemple, mais l'écart est minime entre les pays africains au sud du Sahara. Tous les pays de cette région d'Afrique et de l'Asie à l'est du Myanmar (Birmanie) connaissent une hyperendémicité de la transmission du HBV. Il serait utile que tous ces pays incluent la vaccination hépatitique B dans leur PEV (Programme élargi de Vaccination). Il n'est pas nécessaire d'entreprendre d'autres enquêtes sérologiques pour confirmer cette certitude, et l'absence de données dans un pays ne saurait servir de prétexte à l'inaction.

Les enquêtes sérologiques sont envisageables pour plusieurs raisons :

- Il sera plus facile de convaincre les fonctionnaires responsables de la santé si on leur fournit des données provenant de leur propre pays.
- Lorsqu'un pays comprend différentes ethnies, la prévalence du HBV peut être sensiblement différente d'un groupe à l'autre. C'est notamment le cas de Singapour où l'on observe des écarts notables entre les populations indienne, chinoise et malaise.
- Connaître la prévalence des antigènes AgHBs et AgHbe chez la femme enceinte permettra de mesurer l'importance relative de la transmission mère-enfant dans une population. Ce renseignement aura son utilité lorsqu'il s'agira de décider si la première dose du vaccin de l'hépatite B doit être administrée à la naissance ou en association avec la première dose de DTC.

S'appuyer sur les informations provenant d'enquêtes précédentes peut être à l'origine de certaines difficultés. Il conviendra de procéder à un examen critique des données dont on dispose déjà. Les épreuves de laboratoire impliquant les marqueurs du HBV ont évolué et l'on a aujourd'hui recours à des tests dits de "troisième génération", d'une spécificité et d'une sensibilité affinées. D'anciennes données reposant sur des épreuves d'une sensibilité moindre ne sont pas nécessairement sans valeur, mais elles peuvent aboutir à une sous-estimation de la prévalence réelle des marqueurs.

Les enquêtes destinées à identifier les marqueurs sérologiques chez des groupes, certes appropriés, mais *non représentatifs*, comme les donneurs de sang professionnels, les détenus, ou encore certains malades hospitalisés (cancéreux ou sujets sous dialyse) sont une cause plus grave d'erreurs. Parfois aussi, les enquêtes ignorent certaines techniques épidémiologiques fondamentales, l'utilisation de données corrigées de l'âge, par exemple.

1.2 Sondage chez les donneurs de sang

Nombreux sont les pays désireux de connaître la prévalence de l'AgHBs chez les donneurs de sang, dans la mesure où l'on peut disposer des résultats de telles épreuves. Les sujets positifs pour l'AgHBs, qui ont été identifiés de cette manière, sont presque toujours porteurs du HBV, et lorsque des donneurs bénévoles (à l'exclusion des professionnels ou des donneurs rémunérés) sont recrutés dans une vaste région géographique, la prévalence des porteurs du virus HB dans ce groupe peut servir d'indicateur brut de cette même prévalence dans l'ensemble de la population. Cependant, le taux de positivité chez les donneurs de sang sous-estime souvent la prévalence réelle de la maladie dans la population générale, pour plusieurs raisons :

- les personnes en bonne santé seront vraisemblablement mieux acceptées comme donneurs bénévoles;
- les donneurs ayant des antécédents d'hépatite ou de maladie du foie ne sont pas inclus dans l'enquête;
- il se peut que les donneurs, du fait de leur appartenance ethnique ou de leur statut socio-économique, ne soient pas représentatifs de la population.

- les donneurs, chez lesquels les tests mettent en évidence l'AgHBs, ne seront plus retenus pour des dons ultérieurs. On réduira ainsi le risque de retrouver cet antigène parmi les personnes donnant régulièrement leur sang. Si l'on décide alors de déterminer la prévalence des sujets positifs pour l'antigène, il conviendra d'inclure dans cette opération les nouveaux donneurs.

1.3 Autres sources de données

D'autres types de données peuvent être très utiles aux fonctionnaires de la santé chargés de la planification, de la formation des prestataires de soins et de l'éducation du public quant aux risques liés aux infections à HBV. Parmi ces données figurent :

- l'estimation de l'importance relative du cancer du foie, sur la base des registres du cancer ou des relevés de morbidité. Le cancer du foie est habituellement la première ou la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes où l'infection à HBV a un caractère hyperendémique.

- les données provenant des registres de sortie des hôpitaux pour les cas d'hépatite aiguë, d'hépatite chronique, de cirrhose ou de cancer du foie. D'autres diagnostics, tels que la jaunisse, l'ascite et l'hémorragie oesophagienne, laissent également présumer une affection en rapport avec une hépatite.

Bien qu'il soit nécessaire d'obtenir des renseignements précis sur la prévalence de l'hépatite B, il est probable qu'un écart de quelques points dans le pourcentage de la prévalence des marqueurs de l'antigène dans différents groupes de population soit négligeable du point de vue de la santé publique. On s'interrogera sur la nécessité de vacciner ou non tous les nouveau-nés dans les zones d'hyperendémicité. Il est peu probable que l'on retienne, dans les pays en développement, le principe d'une vaccination sélective, étant donné qu'une telle décision n'aurait que peu ou pas d'intérêt.

2. L'APPROCHE FONDAMENTALE DES ENQUÊTES EPIDEMIOLOGIQUES

2.1 Types d'enquête

Les approches épidémiologiques qui conviennent actuellement le mieux sont les suivantes :

- évaluation de l'importance de la transmission périnatale du HBV;
- évaluation de l'importance de la transmission du HBV pendant la première enfance.

La transmission de la maladie dans la première enfance est extrêmement élevée dans les pays à forte endémicité du HBV, et souvent importante dans les régions d'endémicité modérée. Il est très utile d'effectuer des études transversales dans la population générale de jeunes adultes pour évaluer l'uniformité du risque dans différents secteurs de population.

2.2 Eléments de l'enquête

Les enquêtes systématiques ayant pour objet d'évaluer la prévalence du HBV doivent comporter les éléments suivants :

- remise de questionnaires individuels afin de déterminer les facteurs de risque démographique et éventuellement épidémiologique d'infection à HBV et,
- prélèvement d'échantillons de sang pour y rechercher les marqueurs de l'hépatite B.

Les éléments clés à vérifier à l'aide du questionnaire sont les suivants :

âge,

sexe,

groupe racial (selon les particularités de chaque pays),

lieu géographique de résidence (ville ou agglomération, milieu urbain ou rural);

Il convient, pour déterminer la prévalence de l'infection à HBV, de rechercher dans des prélèvements sériques la présence de marqueurs d'une infection évolutive (AgHBs) ou d'une infection ancienne (anti-HBs ou anti-HBc). La présence du premier marqueur permet d'évaluer le risque d'infection évolutive, et d'identifier les sujets pour lesquels il existe un risque d'infection chronique et de transmission à d'autres personnes. Les deux derniers marqueurs servent à déterminer la prévalence générale d'infections antérieures à HBV, qui est généralement de cinq à vingt fois supérieure à celle de la positivité pour l'AgHBs. Voilà pourquoi les tests de recherche des anticorps sont beaucoup plus efficaces pour évaluer avec précision la fréquence de la maladie dans une population.

Lorsque des enquêtes sont faites pour connaître la place de la transmission périnatale du HBV dans le tableau de morbidité d'un pays, on veillera à ce que les échantillons positifs pour l'AgHBs prélevés sur des femmes enceintes soient soumis à des épreuves permettant l'identification de l'AgHBe et de l'anti-HBe. Le marqueur (AgHBe) est le meilleur indicateur de la transmission probable du HBV de la mère au nourrisson. En raison de leur sensibilité spécifique, on fera appel aux techniques radio-immunologiques (RIA) ou immuno-enzymatiques (ELISA).

Ces techniques demandent un minimum de précautions : les épreuves immuno-enzymatiques offertes dans le commerce pour le dosage de l'AgHBs et de l'anti-HBc sont moins précises que les techniques radio-immunologiques correspondantes. Dans la pratique, il faudra donc procéder à un second test ou confirmer par neutralisation tous les résultats positifs (en particulier la présence des AgHBs). L'ELISA, qui n'exige aucune confirmation, est une excellente technique pour détecter les antigènes HBs.

2.3 Analyse des résultats et taille des échantillons

D'une manière générale, il conviendra d'évaluer dans l'ensemble du groupe enquêté la prévalence de la positivité pour l'AgHBs et celle de toutes les infections antérieures à HBV (positivité pour l'AgHBs ou l'anti-HBs ou HBc), puis de les confronter avec les divers facteurs susceptibles d'influer sur l'infection à HBV dans la population (facteurs démographiques et risques épidémiologiques).

On retiendra pour ces enquêtes des échantillons suffisamment vastes par principe pour dégager les grandes caractéristiques de l'endémicité de l'hépatite B dans la population enquêtée et d'établir une distinction entre les risques liés à tel ou tel facteur. L'endémicité chez les adultes peut être schématisée comme suit :

faible prévalence (moins de 1 % de sujets positifs pour l'AgHBs et/ou moins de 15 % dans le cas d'une infection antérieure);

prévalence modérée (prévalence de 2 à 7 % pour l'AgHBs et/ou de 15 à 40 % dans le cas d'infections antérieures);

prévalence élevée (> 8 % pour l'AgHBs et/ou > 45 % dans le cas d'infections antérieures).

La prévalence de l'AgHBs peut être faible (moins de 10 %) et obliger à enquêter au sein de très larges groupes de population pour mettre en évidence de petites différences d'endémicité. Par exemple, on aura besoin d'un échantillon de quelque 1 200 sujets (intervalle de confiance à 95 %) pour distinguer une endémicité faible (1 %) d'une endémicité modérée (4 %).

En revanche, la prévalence des *infections antérieures à HBV* est généralement beaucoup plus élevée (10-70 %), mais elle n'en reflète pas moins fidèlement le risque d'infection à HBV; elle peut donc servir à distinguer, parmi les infections antérieures, celles qui étaient faiblement endémiques (10 %) de celles qui étaient modérément endémiques (40 %), avec un intervalle de confiance à 95 %, dans des échantillons beaucoup plus petits (chiffre voisin de 100). C'est pourquoi, en mesurant initialement le risque de maladie d'après la prévalence générale du HBV, on pourra choisir dans une population homogène un échantillon dont la taille sera fixée approximativement sur la base d'une courbe de référence de 100, en multipliant ce chiffre par le nombre de facteurs (raciaux, urbains et géographiques) supposés influer sur la prévalence de l'infection. Dans le cas d'enquêtes d'envergure nationale, il sera nécessaire de faire appel à des statisticiens pour fixer la taille des échantillons.

PROTOCOLE POUR LES FEMMES ENCEINTES

Les femmes enceintes représentent un groupe qui convient particulièrement bien aux études, car des évaluations peuvent être faites aisément dans les dispensaires prénatals ou les hôpitaux. C'est dans un tel environnement qu'il sera souvent possible d'étudier des sous-groupes intéressants (statut socio-économique faible ou élevé) et de faire une évaluation englobant l'ensemble des sous-groupes en procédant à un choix approprié de dispensaires ou d'hôpitaux. En outre, les enquêtes sur les femmes enceintes serviront à estimer la prévalence globale du HBV chez les jeunes adultes, étant donné que les taux varient rarement en fonction du sexe.

Objectifs particuliers

- délimiter la prévalence des femmes positives pour l'AgHBs, et parmi celles-ci le nombre de positifs pour l'AgHBe, afin de connaître le risque de transmission périnatale du HBV dans une population.
- délimiter le risque d'infections antérieures à HBV dans une population de jeunes adultes, afin d'obtenir une estimation de l'endémicité globale de la maladie au sein de la population.

Méthodes

1. Population incluse dans l'enquête : femmes qui viennent consulter au dispensaire pédiatrique et/ou accouchent à l'hôpital, en un ou plusieurs endroits différents (villes, etc.); théoriquement, les sites de l'enquête devraient être largement représentatifs de la population du pays.
2. Questionnaire : comme indiqué à l'appendice 1.
3. Epreuves sérologiques : AgHBs et anti-HBs ou anti-HBc. Dans le cas de tous les échantillons positifs pour l'AgHBs, rechercher les AgHBe/anti-HBe.
4. Taille de l'échantillon : de l'ordre de 500, si l'on veut procéder à une estimation précise d'une prévalence de 1-4 % de l'AgHBs et obtenir suffisamment d'échantillons positifs pour l'AgHBs en vue d'estimer la prévalence de l'AgHBe. Cette taille suffira pour caractériser globalement la prévalence de l'infection à HBV et cerner dans la zone d'enquête les groupes de population davantage exposés.

5. Analyse des données

- a) Calculer la prévalence de l'AgHBs et de l'AgHBe au sein de la population enquêtée. La fréquence de la présence de l'AgHBs/AgHBe chez la femme constitue le meilleur moyen de mesurer le risque d'une transmission périnatale du HBV. La plupart des nourrissons infectés à la naissance resteront des porteurs chroniques du HBV; on peut donc grossièrement établir la part de la transmission périnatale dans le taux global de portage chronique du HBV. (Voir appendice 2).

On pourra calculer la prévalence de l'AgHBs par âge et en fonction d'autres facteurs de risque si cette prévalence est élevée.

- b) Calculer la prévalence globale de l'infection à HBV chez la jeune femme adulte. Cela servira à interpréter le schéma supposé de transmission de la maladie dans la population (voir tableau 1).

6. Conclusions

Les résultats des enquêtes faites auprès des femmes enceintes permettront d'élaborer des directives concernant la prévention de la transmission et de préciser si d'autres enquêtes s'imposent. Si les études révèlent une endémicité de la maladie modérée à élevée, il sera alors nécessaire d'étudier le groupe des jeunes enfants pour préciser l'importance relative de la transmission périnatale, par rapport à la transmission infantile, et il conviendra alors de mettre sur pied des programmes de vaccination des nourrissons.

Si les enquêtes font ressortir une faible endémicité du HBV chez les jeunes femmes, dans leur ensemble, ainsi que dans certains groupes à risque, toute nouvelle enquête sur la prévalence du HBV chez les jeunes enfants par exemple sera superflue, et la prévention périnatale pourra être axée sur le dépistage du virus HB chez les femmes enceintes et offrir une prophylaxie spécifique à leurs enfants. D'autres enquêtes peuvent également s'imposer si, dans une population à faible endémicité, une endémicité modérée ou élevée de la maladie est découverte; il pourra s'avérer utile d'appliquer à ces groupes des stratégies de vaccination spécifiques ou originales. Cependant, il est vraisemblable que seule la vaccination généralisée des nouveau-nés permettra de maîtriser durablement l'hépatite B.

Remerciements

Le Programme élargi de vaccination tient à remercier CDS/MIM pour leur collaboration à la préparation du présent document et exprime sa vive reconnaissance à Hepatitis Branch, Centers for Disease Control, Atlanta, pour l'autorisation qui lui a été donnée d'adapter le protocole original sous sa forme présente.

ANNEXE 1

QUESTIONNAIRE D'ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE PAR SONDAGE

Nom : _____

Nom des parents (dans le cas d'un enfant) : (père) _____

(mère) _____

Age : _____

Sexe : _____

Groupe ethnique/racial (européen; africain; autochtone; mixte; asiatique; autre) :

Caractéristiques géographiques :

Lieu de naissance ou principal lieu de résidence pendant l'enfance : _____

Caractéristique de ce lieu : grande ville : population > 500 000; 100 000-500 000;
10 000-100 000); ville/village : (1 000-10 000; < 1 000)

FACULTATIF : (selon les besoins de l'enquête)

Revenu socio-économique/familial (différentes catégories) : _____

Niveau d'instruction (durée de la scolarité) : école primaire, 1-6 ans; école secondaire, 7-12 ans;
université, 13 ans ou davantage)

Personnel : (si adulte) _____

Père : (si enfant) _____ Mère : (si enfant) _____

Antécédents hépatiques _____

ANNEXE 2

EXEMPLES D'ESTIMATION, A PARTIR DE DONNEES DE SEROPREVALENCE, DE LA TRANSMISSION PERINATALE ET INFANTILE DE L'INFECTION A HBV

1. *Estimation de la fréquence et du degré de transmission périnatale du HBV*

Exemple : Bassin rural de l'Amazonie, Brésil : enquête sur des femmes en âge de procréer (référence bibliographique 5).

Prévalence de l'AgHBs = 6,0 %

Prévalence de l'infection à HBV = 60 %

Prévalence de l'AgHBe = 19 % chez les femmes positives pour l'AgHBs

Prévalence de mères positives pour l'AgHBs et l'AgHBe

$$= 0,06 \times 0,19 = 0,0114 = 1,14 \%$$

Fréquence de porteurs du HBV dans la population à la suite d'une infection périnatale

$$= 0,0114 \times 0,80 \text{ (efficacité de la transmission périnatale)}$$

$$= 0,00912 = 0,91 \%$$

Proportion de porteurs du HBV à la suite d'une infection périnatale

$$= 0,00912/0,06 = 15,2 \%$$

Interprétation : Forte endémicité du HBV dans la population, risque important de transmission périnatale de la maladie et probabilité d'une transmission également importante pendant la première enfance.

2. *Estimation du degré de transmission du HBV pendant la première enfance*

Exemple : Bassin rural de l'Amazonie : enquête intéressant des enfants âgés de 5 à 9 ans (référence bibliographique 5)

Prévalence de l'AgHBs = 10,4 %

Prévalence de l'infection à HBV = 49 %

Fréquence estimée de la transmission périnatale (même enquête)

$$= 0,91 \% \text{ (voir exemple 1, ci-dessus)}$$

Rapport entre infection périnatale et infection pendant la première enfance à l'origine du portage du HBV chez l'enfant

= (prévalence de l'AgHBs chez les enfants) moins (prévalence de l'AgHBs consécutive à une infection périnatale) que divise la prévalence de l'AgHBs consécutive à une infection périnatale).

$$= (10,4 - 0,91) : 0,91 = 10,5 : 1$$

Interprétation : Forte endémicité du HBV, 50 % des enfants infectés avant l'âge de 10 ans; la transmission infantile est plus importante que la transmission périnatale.

TABLEAU 1

Exemples d'enquêtes menées dans différents pays indiquant les niveaux variables des marqueurs du HBV et leur signification

Prévalence des marqueurs du HBV				Interprétation		
Région/groupe enquêté	AgHBs	AgHBe*	Infection antérieure à HBV	Importance probable de la transmission		
				Périnatale	Infantile	Adulte
Chili, Argentine	< 1%	20%	5-15%	Modérée (représente 15% des porteurs du HBV)	Minimale	Modérée
Venezuela, Brésil NE	1-3%	20%	15-45%	Modérée (comme ci-dessus)	Modérée	Modérée
Afrique	7-15%	15%	70-90%	Modérée (représente 10% des porteurs du HBV)	Elevée	Faible
Asie du Sud-Est	7-15%	40%	70-90%	Elevée (représente 30% des porteurs du HBV)	Elevée	Faible

* Pourcentage de sujets positifs pour l'AgHBs qui le sont également pour l'AgHBe

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Maynard J.E., Kane M., Hadler S.C. The Global Control of Hepatitis B Through Vaccination. *Rev. Inf. Disease* 1987 (sous presse).
2. Centers for Disease Control. Recommendations for Protection Against Viral Hepatitis. *MMWR* 1985; 34:313-24, 329-35.
3. Fay O.H., Hadler S.C., Maynard J.E., Pinheiro F. Hepatitis in the Americas. *Pan American Health Organization Bulletin* 1985; 19:401-408.
4. Hadler S.C., Hepatitis in the Americas : Update. Presented at Second Meeting of the PAHO Advisory Group on Viral Hepatitis. Caracas, Venezuela. Sept. 1986.
5. Bensabath G., Hadler S.C., Pereira-Soares M.C., Fields H., Maynard J.E. Epidemiologic and Serologic Studies of Acute Viral Hepatitis in Brazil's Amazon Basin. *PAHO Bulletin* 1987; 21:16-26.
6. Pasquini P., Jahn H.A., Pileggi D., et al. Prevalence of Hepatitis B Marked in Italy. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 118:699-709.

