

## PREVALENCE DE L'INFECTION PAR L'HEPATITE VIRALE B ET FACTEURS ASSOCIES CHEZ LES ENFANTS DES SUJETS IVOIRIENS PORTEURS DE L'AgHBs.

### *Prevalence of hepatitis B infection and factors associated in children of Ivorian HBsAg carrier subjects.*

Hamidine Illa<sup>1</sup>, Doffou Adjéka Stanislas<sup>1,2</sup>, Kouamé Hatrydt Dimitri<sup>1</sup>, Bangoura Demba Aboubacar<sup>1</sup>, Yaogo Abdelatif<sup>1</sup>, Kissi Henriette<sup>1,2</sup>, Alassan Kouamé Mahassadi<sup>1</sup>, Yao Bathaix Fulgence<sup>1</sup>, Attia Koffi Alain<sup>1, 2</sup>.

1-Service de Médecine et d'hépatogastroentérologie du CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire ; 2-Clinique médicale Danga, Abidjan, Côte d'Ivoire.

**Auteur correspondant :** HAMIDINE Illa, mail : [ihamidine@gmail.com](mailto:ihamidine@gmail.com)

#### RESUME

**Objectifs :** Déterminer la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les enfants (sujets contact) des sujets porteurs chroniques de l'Ag HBs (sujets index) et rechercher les facteurs associés à cette infection chez ces enfants. **Patients et méthodes:** il s'est agi d'étude rétrospective transversale portant sur les patients positifs pour l'Ag HBs (sujets index), dont la famille (sujets contact: conjoints et enfants) a été soumise à un dépistage systématique de l'infection par le VHB. **Résultats:** L'âge médian de nos 44 sujets était de 43,1 ± 7,49 ans. Le nombre moyen d'enfants par sujet index était de 2,3 ± 1,1. L'âge médian des 92 enfants était de 9,3 ± 4,55 (de 1 à 15 ans) et 43 (44,8%) étaient vaccinés contre le VHB. La fréquence de l'infection par le VHB était de 24%. Les facteurs indépendants associés à l'infection par le VHB chez les enfants étaient l'ADN du VHB pour les sujets index > 2000 UI/ml (OR = 11,5; p = 0,001), l'existence du VHB chez les deux parents (OR = 7,9; p = 0,03) et l'absence de vaccination contre le VHB chez les enfants (OR = 30,9; p = 0,003). **Conclusion:** La couverture vaccinale des enfants des sujets index était insuffisante. Outre la transmission verticale, le risque de transmission intrafamiliale était élevé en présence d'au moins un des trois facteurs associés. **Mots-clés:** Infection à l'hépatite B; transmission intrafamiliale; dépistage

#### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in children (contact subjects) of chronic HBsAg (index subjects) and to investigate the factors associated with this infection in these children. **Patients and methods:** this was a retrospective cross-sectional study of HBsAg positive patients (index subjects), whose families (contact subjects: spouses and children) were routinely screened for HBV infection. **Results:** The median age of our 44 subjects was 43.1 ± 7.49 years. The average number of children per index subject was 2.3 ± 1.1. The median age of the 92 children was 9.3 ± 4.55 (1 to 15 years) and 43 (44.8%) were vaccinated against HBV. The prevalence of HBV infection was 24%. The independent factors associated with HBV infection in children were HBV DNA for index subjects > 2000 IU/ml (OR = 11.5; p = 0.001), the existence of HBV in both parents (OR = 7.9; p = 0.03) and no HBV vaccination in children (OR = 30.9; p = 0.003). **Conclusion:** Immunization coverage of children of index subjects was insufficient. In addition to vertical transmission, the risk of intrafamilial transmission was high in the presence of at least one of the three associated factors. **Keywords:** Hepatitis B Infection; Intrafamilial Transmission; Screening.

#### INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un véritable problème de santé publique dans le monde et plus particulièrement dans les zones de forte prévalence, comme l'Afrique subsaharienne [1-7], en raison de ses complications évolutives (cirrhose et carcinome hépatocellulaire), de la fréquence des comorbidités (notamment l'infection par le VIH) et des difficultés de gestion dans le contexte particulier de nos pays aux ressources financières limitées. En Afrique subsaharienne, les deux principales voies de transmission sont verticales ou périnatales et intrafamiliales horizontales dans la petite enfance [5,7]. L'introduction de l'immunisation universelle contre le VHB pour les nouveau-nés dans les programmes élargis de vaccination (PEV) de nos pays au sud du Sahara date généralement d'au moins deux décennies [4]. Dans la plupart de nos pays, la

vaccination contre le VHB ne commence qu'à partir de la 6ème semaine après la naissance (vaccin pentavalent ou hexavalent). De plus, en raison des problèmes de disponibilité des immunoglobulines anti-HBs (Ig) dans nos pays, l'immunoprophylaxie passive n'est presque jamais associée à une immunisation active. Les risques de transmission verticale et intra-familiale de l'infection par le VHB restent une préoccupation avant la vaccination contre le VHB, en particulier pendant les six premières semaines de vie des enfants. Cette étude vise à déterminer la prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants (sujets contact) des sujets porteurs chroniques de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) (sujets index) par le dépistage familial de l'infection par le VHB et la recherche de facteurs associés à l'infection par le VHB chez ces enfants

## PATIENTS ET MÉTHODES.

Il s'agissait d'une étude rétrospective transversale qui s'est déroulée du 3 janvier 2006 au 31 décembre 2012. Les dossiers des patients porteurs chroniques de l'AgHBs, suivis en ambulatoire dans deux centres médicaux d'Abidjan (Centre Hospitalier et universitaire de Yopougon et Clinique Médicale Danga), ont été analysés. Après un consentement oral éclairé, tous les patients positifs pour l'Ag HBs (sujets index), dont la famille (sujets contact: conjoints et enfants) a été soumise à un dépistage systématique de l'infection par le VHB, ont été inclus dans notre étude (recherche d'AgHBs et d'anticorps de base contre l'hépatite B (Ac anti-HBc totaux) chez les sujets: Mini Vidas; Biomerieux, Marcy l'Etoile, France). Les sujets dont les enfants avaient plus de 15 ans ont été exclus de l'étude. Un bilan biologique systématique et minimal a été réalisé pour chaque sujet index. Le bilan comprenait la détermination des transaminases (Cobas Integra 400 plus; Roche diagnostics, Mannheim, Allemagne), la recherche d'AgHBe, d'Acanti-HBe, d'Ac anti-HBc totaux, d'AC anti-HCV (Mini Vidas; Biomerieux, Marcy l'Etoile, France), la détermination de l'ADN HBV à l'aide d'une PCR en temps réel (test CobasAmplicor HBV Monitor, seuil de détectabilité 35 copies / ml ou 6 UI / ml; Roche Diagnostics) et le test VIH (test de dépistage utilisant Determine et contest de raffermissment avec Genie II). Le principal critère d'évaluation était l'existence d'une infection par le VHB chez les enfants des sujets index, attestée par la présence d'Ac anti-HBc. L'infection était passée lorsque l'Ag HBs était négatif et présente lorsque l'Ag HBs était positif. Nous avons recherché les facteurs associés au VHB chez les enfants grâce à des analyses bivariées (test du chi carré ou de Fisher exact) et une analyse multivariée (régression logistique en arrière). Toutes les variables dont «p» était inférieur à 0,30 dans l'analyse bivariées ont été incluses dans le modèle initial d'analyse multivariée. Le seuil alpha était de 5% pour la formulation bilatérale.

## RÉSULTATS

Le dépistage de l'infection à VHB dans le cercle familial des 44 sujets index étudiés a concerné 39 conjoints et 96 enfants. L'âge moyen des sujets index était de  $43,1 \pm 7,49$  ans, allant de 28 à 58 ans. Le nombre moyen d'enfants par sujet index était de  $2,3 \pm 1,1$ , allant de 1 à 5 enfants. Le test du VIH était négatif chez tous les parents. Les caractéristiques des sujets index et de leurs enfants à l'inclusion sont résumées dans les tableaux I et II. L'âge moyen des 96 enfants était de  $9,3 \pm 4,55$  ans, allant de 1 à 15 ans. L'infection par le VHB chez les enfants était de 24% (l'anticorps anti-HBc était présent dans 23 cas sur 96). L'Ag HBs n'était présent que chez 4 de ces 23 enfants (17,4%),

soit une prévalence globale de 4,2% (4 enfants sur 96). Trois de ces 4 enfants positifs pour l'Ag HBs n'avaient reçu aucun vaccin contre l'hépatite B (un âgé de 14 ans et deux âgés de 15 ans). Le 4<sup>ème</sup>, âgé de 2 ans a été vacciné dans le cadre du programme élargi de vaccination (3 doses aux 6<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> semaines après la naissance). La couverture vaccinale était de 44,8% (43 enfants sur 96). Cette couverture vaccinale chez les enfants de plus de 12 ans était significativement inférieure à celle des enfants de 12 ans ou moins (1 enfant sur 37 > 12 ans, soit 2,7% contre 42 sur 59 enfants d'au plus 12 ans, soit 71,2%;  $p < 0,001$ ). Aucun des 96 enfants n'avait d'antécédents de toxicomanie ou de risque de comportement sexuel. La relation entre le statut sérologique VHB des enfants et les caractéristiques de base des sujets index et de leurs enfants est résumée dans le tableau III.

## DISCUSSION

Dans les zones à forte endémie de VHB, comme la Côte d'Ivoire, les deux principaux modes de transmission sont la transmission périnatale ou verticale et la transmission horizontale intrafamiliale dans la petite enfance [5,7]. Dès l'adolescence, il existe d'autres risques supplémentaires de transmission du VHB, en particulier la transmission sexuelle pendant les rapports sexuels non protégés et la toxicomanie [5,7]. Nous avons exclu de notre étude tous les parents dont les enfants avaient plus de 15 ans pour limiter le poids de tous ces facteurs supplémentaires. La plupart des sujets index étaient mariés et avaient au moins deux enfants. La prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants des sujets index dans notre étude était de 24%. Cela montre simplement l'importance du dépistage systématique de l'infection par le VHB du cercle familial des sujets Ag HBs positifs. Sur 96 enfants des sujets index, seulement 43 ont été immunisés (44,8%). Cette faible couverture vaccinale a été surtout observée avant l'intégration du vaccin anti-VHB dans le PEV en 2000 dans notre pays. En effet, le taux d'enfants vaccinés âgés de plus de 12 ans était de 2,7% et celui des enfants âgés de 12 ans ou moins était de 71,2% ( $p < 0,001$ ). Parmi les 43 enfants vaccinés, un seul âgé de 2 ans avait été dépisté Ag HBs positif. Ce dernier doit avoir été infecté pendant la période périnatale, avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin VHB de la 6<sup>ème</sup> semaine. Le vaccin contre le VHB doit donc être privilégié en salle d'accouchement pour être plus efficace (vaccination à la naissance et notamment durant les 12 premières heures). En effet, dans deux études observationnelles transversales réalisées en Afrique subsaharienne, le taux de transmission verticale de l'infection par le VHB chez les nouveau-nés de mères AgHBs positif

était de 32,8% [8] et 37,1% [9]. Le taux de transmission était significativement associé au statut antigène HBe de la mère. Lorsque l'AgHBe était présent chez la mère, le taux de nouveau-nés infectés était respectivement de 66,7% [8] et 54,5% [9] alors qu'il était respectivement de 26,9% [8] et 29,2% [9] lorsque l'AgHBe était absent chez la mère. De plus, chez les enfants qui ont échappé à la transmission verticale, il existe un risque de transmission intrafamiliale horizontale avant l'immunoprophylaxie par la vaccination; ce risque de transmission intrafamiliale horizontale est favorisé par la promiscuité et le partage des objets entre les parents et les enfants ou entre les enfants eux-mêmes [10]. Trois facteurs indépendants ont été associés de manière significative au VHB chez les enfants des sujets index: une virémie VHB supérieure à 2000 UI/ml chez les sujets index, l'existence d'une infection par le VHB chez les deux parents et l'absence de vaccin VHB pour les enfants. De nombreux travaux ont montré que le principal facteur de risque de transmission verticale de l'infection par le VHB était la virémie chez la mère pendant la période périnatale [11-15]. La virémie chez les parents est également un facteur de risque important de transmission intrafamiliale horizontale de l'infection par le VHB [16], en particulier chez les enfants qui ont échappé à la transmission verticale et qui n'ont pas reçu le vaccin contre le VHB. Du fait de la promiscuité, le risque de transmission intrafamiliale de l'infection est d'autant plus important que les deux parents sont infectés. Même s'il n'est pas toujours facile dans les études de mettre les choses en perspective entre la transmission verticale et la transmission intrafamiliale horizontale, il semble exister une association significative entre les mères (cas index) et la prévalence élevée du VHB chez les enfants de ces parents [17-19]. Parmi ces trois facteurs de risque identifiés dans notre étude, le plus facilement contrôlable est le vaccin contre le VHB. La stratégie vaccinale actuelle doit être modifiée d'une part en commençant l'immunisation dès la naissance chez tous les enfants quel que soit le statut VHB de la mère, d'autre part, en prescrivant des analogues nucléos(t)idiques à partir de la 28<sup>e</sup> semaine aux mères Ag HBs positif qui ont une forte virémie VHB. Ainsi, même si les enfants sont systématiquement immunisés à la naissance, la recherche de l'Ag HBs chez les femmes enceintes doit être rendue obligatoire associée à la quantification de la charge en VHB chez les femmes enceintes à Ag HBs positif, afin d'identifier celles à qui un traitement par analogues nucléos(t)idiques sera proposé pour une réduction maximale de la transmission périnatale de l'infection par le VHB. L'immunisation acquise grâce à la vaccination permettra de prévenir ultérieurement les enfants d'autres risques de

transmission du VHB, en particulier la transmission intrafamiliale horizontale.

## CONCLUSION

La couverture vaccinale des enfants de nos sujets index était insuffisante, en particulier avant l'introduction du vaccin contre le VHB dans le PEV. En dehors de la transmission verticale, ces enfants étaient plus exposés à la transmission intrafamiliale du VHB lorsqu'ils n'étaient pas immunisés contre le VHB, lorsque les deux parents étaient infectés et lorsque la virémie à VHB des sujets index était supérieure à 2000 UI/ml. La couverture vaccinale doit donc être améliorée, la vaccination doit commencer à la naissance et des analogues nucléos(t)idiques doivent être proposées aux femmes enceintes à Ag HBs positif avec une forte virémie.

## REFERENCES

- 1- Wright, T.L. and Lau, J.Y.N. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet*, 1993; **342**, 1340-1344.
- 2- Murray, C.J. and Lopez, A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet*, 1997; **349**, 1269-1276.
- 3- Lai, C.L., Ratziu, V., Yeun, M.F. and Poynard, T. Viral hepatitis B. *Lancet*, 2003; **362**, 2089-209
- 4- Goldstein, S.T., Zhou, F., Hadler, S. *et al.* A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005; **34**, 1329-1339.
- 5- Hoffmann, C.J. and Thio, C.L. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infectious Diseases*, 2007; **7**, 402-409.
- 6- Shi, Y.H. and Shi, C.H. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 2009; **15**, 3099-3105.
- 7- Hadziyannis, S.J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *Journal of Hepatology*, 2011; **55**, 183-191.
- 8- Lohouès-Kouacou, M.J., Touré, M., Hillah, J., *et al.* Materno-fetal transmission of hepatitis B virus in Ivory Coast. Please for mass vaccination. *Sante*, 2009; **8**, 401-404.
- 9- Sangaré, L., Sombié, R., Combasséré, A.W., *et al.* Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina Faso. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2009; **102**, 226-229.
- 10- Martinson, F.E., Weigle, K.A., Royce, R.A., *et al.* Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *American Journal of Epidemiology*, 1998; **147**, 478-487.
- 11- Candotti, D., Danso, K. and Allain, J.P. Materno-fetal transmission of hepatitis B virus genotype E in Ghana, West Africa.

*Journal of General Virology*, 2007; **88**, 2686-2695.

12- Wiseman,E., Fraser,M.A., Holden,S., et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: An Australian experience. *Medical Journal of Australia*, 2009; **190**,489-492.

13- Xu,W.M., Cui,Y.T.,Wang,L., et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Viral Hepatitis*,2009; **16**,94-103.

14- Zou,H.,Chen,Y.,Duan,Z.,et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immuno- prophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012; **19**,1365-2893.

15- Pan,CQ,Duan,ZP,Bhamidimarri,KR.An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical*

*GastroenterologyandHepatology*,2012; **10**,452-459.

16- Craxi,A,Tinë,F,Vinci,M.Transmission of hepatitis B and hepatitis delta virus in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: A regression analysis of indicators of risk. *American Journal of Epidemiology*, 1991; **134**,641-650.

17- Salkic,NN,Zildzic,M,Muminhodzic,K. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology*,2007; **19**, 113-118.

18- Salkic, NN,Zerem,E, Zildzic,M.Risk factors for intrafamilial spread of hepatitis B in north-eastern Bosnia and Herzegovina. *Annals of Saudi Medicine*,2009; **29**,41-45.

19- Barut HS,GünaIÖ,GöralAETikan,I.Prevalence of hepatitis B virus infection in children of HBsAg positive parents. *Mikrobiyoloji Bülteni*,2011; **45**,359-365.

**Tableau I.** Caractéristiques de base des 44 sujets index.

Caractéristiques de base	n/N	(%)
Age médian, années et extrêmes	42	[28 à 58]
Sexe féminin, n (%)	20/44	45,5
Antigène HBe positif, n (%)	11/44	25
Anticorps anti-HBe positif, n (%)	33/44	75
ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml, n (%)	18/44	40,9
ALAT*>VSN*, n (%)	14/44	31,8
Conjoint à la maison, n (%)	39/44	88,6
Vaccination complète contre le VHB, n (%)	05/39	12,8
Statut sérologique des conjoints vis-à-vis du VHB:		
Ag HBs positif et anticorps anti-HBc positif, n (%)	06/39	15.4
Anticorps HBc positif et Ag HBs négatif, n (%)	17/39	43.6
Ag HBs et Anticorps anti-HBc négatifs, n (%)	16/39	41
Nombre median d'enfants (IQR)	2	[1 - 3]

\* IQR=Intervalle interquatile;ADN-VHB=ADN du virus de l'hépatite B ; ALAT= Alanine aminotransferase (VSN: 50 UI/mL); VSN= valeur supérieure normale.

**Tableau II:** Caractéristiques générales des enfants des sujets index

Caractéristiques générales	n/N	(%)
Age médian, n (IQR)	9	[5-14]
Sexe féminin, n (%)	52/96	(54,2)
Couverture vaccinale VHB des enfants	43/96	(44,8)
Statut sérologique VHB des enfants		
Ag HBs positif et anticorps anti-HBc positif, n (%)	04/96	(4.2)
Anticorps HBc positif et Ag HBs négatif, n (%)	19/96	(19.8)
Ag HBs et Anticorps anti-HBc négatifs, n (%)	73/96	(76)

\* IQR = Intervalle interquartile

**Tableau III:** Relation entre le statut sérologique du VHB des enfants et les caractéristiques de base des sujets index et de leurs enfants

### Analyse du statut sérologique VHB des enfants

Caractéristiques de base	Infectés	Non infectés	p	HR (IC à 95%)	p
	n/N(%) (%)	n/N (%)			
Enfants >12 ans	16/23 (69.6)	21/73 (28.8)	<0.001		
Sexe masculin des enfants	10/23 (43.5)	34/73 (46.6)	0.795		
Enfants non vaccinés	22/23 (95.7)	31/73 (42.5)	<0.001	30.9 (3.8 - 95.2)	0.003
Sujets Index >42 ans*	17/23 (73.9)	30/73 (41.1)	0.006		
Sexe féminin des sujets index	5/23 (21.7)	36/73 (49.3)	0.02		
Les deux parents infectés*	22/23 (95.7)	34/65 (52.3)	<0.001	7.9 (1.9 - 60.2)	0.03
Conjoints vaccinés*	1/23 (4.4)	8/65 (12.3)	0.436		
Résultats biologiques des sujets index					
ALAT* >VSN*	14/23 (60.9)	21/73 (28.8)	0.005		
Ag HBePositif	14/23 (60.9)	9/73 (12.3)	<0.001		
AND-HBV * ≥2000 IU/ml	17/23 (73.9)	21/73 (28.8)	<0.001	11.5 (2.7 - 25.2)	0.001

\* Âge médian des sujets index, résultats pour 88 enfants de 39 sujets index vivant avec un conjoint régulier; ALAT = Alanine aminotransférase (VSN: 50 UI/mL); VSN = Valeur normale supérieure; ADN-HBV = ADN du virus de l'hépatite B.

**Conflit d'intérêt :** aucun.