

Transmission anténatale du virus de l'hépatite B en zone de prévalence modérée du VIH, Ouagadougou, Burkina Faso.

L. Sangaré (1), R. Sombié (2), A.W. Combasséré (1), A. Kouanda (1), D. Kania (1), O. Zerbo (1) & J. Lankoandé (3)

(1) Service de bactériologie-virologie du CHU Yalgado-Ouédraogo (CHUYO), BP 7022 Ouagadougou 03, Burkina Faso. Tél.: +226 50311656/57, fax: +226 50311848, e-mail : sangarel@hotmail.com

(2) Service de gastro-entérologie, CHU Yalgado-Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.

(3) Service de la maternité du CHU Yalgado-Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.

Manuscrit n° 3393. "Santé publique". Reçu le 19 février 2009. Accepté le 23 juin 2009.

Summary: Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina Faso.

The aim of this study was to assess antenatal transmission of hepatitis B virus in a context of moderate prevalence of HIV, in Burkina Faso. Among 360 counselled pregnant women for HIV and HBV testing, 307 were voluntarily enrolled at their last antenatal clinic at the university hospital, in Ouagadougou. Blood samples were collected from all the 307 mothers and tested for HBsAg, HBeAg and antibodies to HIV. Blood samples were collected from 313 newborns in the 24 hours after birth and screened for HBV. Data from mothers and newborns were collected and analysed using the EPI Info 2002 software. Values for $p < 0.05$ were considered statistically significant. HBsAg were found in 35 (11.4%) mothers, including 7 with HBeAg and 6 co-infected by both HIV and HBV. Seven babies born to 13 carrier mothers for HBsAg and HBeAg had HBsAg versus 6 born to 22 HBsAg carrier mothers HBeAg-negative. HBsAg was detected in 4 babies born to 6 HIV/HBV co-infected mothers versus 9 born to 29 mothers with HBsAg and HIV-negative. HIV infection, HBeAg and mothers excision were significantly associated with mother-to-child transmission (MTCT) of HBV ($p < 0.02$). HBV antenatal transmission was important in Ouagadougou and it occurred 2.5 folds more from HIV co-infected mothers than in HIV-negative mothers to newborns. These results showed the need of the implementation of national programme for HBV screening and immunisation in Burkina Faso.

Résumé :

Le but de l'étude était d'évaluer la transmission anténatale du virus de l'hépatite B (VHB), en contexte de prévalence modérée du virus de l'immunodéficience humaine, au Burkina Faso. Les AgHBs et AgHBe et les anticorps anti-VIH sériques ont été recherchés chez 303 femmes enceintes, admises pour accouchement au CHU Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou, avec leur consentement éclairé et volontaire, de juillet à août 2005. L'antigène HBs seul a été recherché dans le sang veineux des 313 enfants nés des 303 mères, dans les 24 heures après leur naissance, pour évaluer la transmission intra-utérine du virus. Les différentes données obtenues ont été analysées à l'aide du logiciel EPI Info version 2002 et toute valeur de $p < 0,05$ a été considérée statistiquement significative. Les résultats obtenus ont montré que l'AgHBs était présent chez 35 (11,4 %) mères dont 7 avaient l'AgHBe et 6 étaient co-infectées par le VIH. L'AgHBs était présent chez 13 (4,1 %) des 313 nouveau-nés et le taux de transmission anténatale du VHB était de 37,1 %. Cette transmission était favorisée significativement par la présence de l'AgHBe chez la mère, sa co-infection par le VIH, et son état d'excisée ($p < 0,02$). La transmission anténatale du VHB est importante à Ouagadougou. L'inaccessibilité de la chimiothérapie de l'hépatite virale B fait de l'immunisation de la mère et de l'enfant, une priorité au Burkina Faso.

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à près de 30 % la part de la population mondiale porteuse de marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B (VHB), dont 350 millions de porteurs chroniques de l'antigène HBs (AgHBs) (10). L'hépatite virale B est responsable de plus d'un million de décès annuels dans le monde, dont la plupart surviennent dans les pays en développement. Les voies de transmission varient selon les zones géographiques du fait

des différences de facteurs de risque qui sont observées, même entre pays de zones de forte endémicité : en Asie du Sud-Est, où la prévalence de l'antigène HBe (AgHBe) chez les femmes enceintes est très élevée, la transmission de la mère infectée à son enfant est surtout verticale, alors qu'en Afrique sub-saharienne, l'AgHBe est moins prévalent chez les femmes enceintes et l'infection survient plutôt par voie horizontale, pendant et après l'accouchement (6, 10). Dans de nombreux pays, il n'existe pas de programme de prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VHB. Dans de telles conditions, le

HBV-MTCT
antenatal transmission
HIV
pregnant woman
hospital
Ouagadougou
Burkina Faso
Sub Saharan Africa

VHB
transmission anténatale
VIH
femme enceinte
hôpital
Ouagadougou
Burkina Faso
Afrique intertropicale

faible taux de dépistage du VHB chez les femmes enceintes peut être associé au maintien d'une prévalence élevée des infections par le VHB dans les populations. L'âge de survenue de l'infection joue un rôle très important dans le portage : les enfants nés de mères atteintes d'hépatite B active ont des risques élevés d'être infectés tôt dans l'enfance et de devenir des porteurs chroniques (1, 6, 10). Plus tard, certains de ces enfants seront exposés à des risques élevés de décès par suite de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose à l'âge adulte. En Afrique, l'hépatite virale B chronique est devenue l'une des premières causes de mort par le cancer (10). En plus des risques liés au VHB seul, il en existe d'autres qui peuvent être associés aux co-infections VIH/VHB. Les impacts de la co-infection du VHB sur la progression de l'infection à VIH sont controversés. Toutefois, il est admis que le VIH peut influencer l'histoire naturelle de l'infection par le VHB en augmentant les taux de survenue d'hépatites B chroniques et le taux de réplication du VHB, mais en réduisant les taux de séroconversion anti-HBs et anti-HBe (5). La séroprévalence du VIH est estimée à 4,2 % dans la population des femmes enceintes en milieu urbain au Burkina Faso. Le VHB y est hautement endémique aussi, mais les données disponibles dans la littérature sont rares, récentes et portent surtout sur les femmes enceintes chez lesquelles la prévalence du virus varie entre 9,3 % et 9,8 % (3, 8). À ce jour, une seule étude a été réalisée sur la transmission mère-enfant du VHB (2), mais elle ne fournit pas de données sur les facteurs de risque de survenue d'hépatite virale B chez l'enfant.

Le but de notre étude est d'évaluer les taux d'infections par le VHB chez les femmes enceintes à Ouagadougou et les facteurs d'exposition aux risques potentiels de transmission anténatale du virus à leurs nouveau-nés.

Matériel et méthodes

Considérations éthiques et population d'étude

Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique pour la recherche en santé du Burkina Faso. Les mères et leur enfant ont été exclus dans les cas d'accouchements prématurés, de complications *post partum* menaçant la vie de l'enfant et/ou de la mère. Pendant la période de l'étude, 360 femmes enceintes ont été conseillées pour le dépistage volontaire du VHB et du VIH.

Méthodes

Un questionnaire standard a été proposé aux femmes enceintes à leur admission au CHU Yalgado-Ouédraogo pour accouchement; ce questionnaire servant à collecter des données démographiques et cliniques a été complété après l'accouchement. Du sang veineux (5 ml) recueilli chez chaque femme enceinte a été centrifugé et les échantillons de plasma ont été conservés à -20 °C jusqu'au moment de leur utilisation. Les AgHBs et AgHBe ont été recherchés chez les mères à l'aide des tests DéterminéTMAgHBs (Abbott), MonolisaTMAgHBs PLUS et MonolisaTMHBe (Bio-Rad). Seul l'antigène HBs a été recherché dans les plasmas de sang veineux recueillis chez les enfants dans les 24 heures après leur naissance. Tout résultat AgHBs-positif par l'une quelconque des deux trouses a été validé par le test de neutralisation Hepanostika HBsAg Uni-Form II Confirmatory (BioMérieux). La sérologie VIH a été effectuée à l'aide des tests DéterminéTM HIV-1/2 (Abbott) et ImmunoCombTMII BiSpot HIV 1 & 2 (PBS), selon l'algorithme II de l'OMS/ONUSIDA (4) recommandé au Burkina Faso. La prise en charge des femmes enceintes VIH-séropositives a été faite conformément aux recommandations du Programme national de PTME du VIH. Toutes les

variables collectées ont été analysées par le test de χ^2 sur EPI Info 2002 : pour toute valeur de $p < 0,05$, les différences ont été considérées statistiquement significatives.

Résultats

Caractéristiques des mères

Après l'accouchement, 57 des 360 femmes et leurs enfants ont été exclus de l'étude pour diverses raisons : le sang veineux n'a pu être collecté chez 3 nouveau-nés, 43 mères avaient quitté la maternité moins de 24 heures après l'accouchement, 1 enfant était mort-né, 3 étaient nés avant terme et 3 autres étaient en détresse respiratoire. L'âge moyen des mères était de 24,6 ans, avec des extrêmes à 15 et 43 ans, et 80,8 % avaient moins de 30 ans. Les femmes sans niveau d'instruction (42,3%), au foyer (66,4 %), mariées (59,3 %), les plus nombreuses, 109 (35,5 %), étaient excisées. Au total, 35 (11,5 %) femmes étaient porteuses des marqueurs de VHB recherchés et 20 (6,5 %) de

Tableau I.

Marqueurs sérologiques du VHB chez les mères selon leurs antécédents.
HBV serological markers in mothers according to their history

variables	nb	AgHBs+/AgHBe-	AgHBs+/AgHBe+	AgHBs-
âge (ans)				
15-20	68	2	4	62
21-30	180	18	7	155
31-40	55	4	0	51
41-50	4	0	0	4
niveau d'instruction				
aucun	130	7	5	118
primaire	73	6	2	65
secondaire	96	11	4	81
supérieur	8	0	0	8
occupation				
femme au foyer	204	17	7	180
fonctionnaire	22	1	1	20
commerçante	14	0	0	14
autres	67	6	3	58
antécédent médico-chirurgical				
transfusionnel	17	2	1	14
chirurgical	50	5	1	44
soins dentaires	49	0	0	49
excision	109	16	9	84
aucun	82	0	0	82
statut matrimonial				
célibataire	124	10	8	106
mariée	182	14	3	165
divorcée	1	0	0	1
sérologie VIH				
VIH-positif	20	2	4	14
VIH-négatif	287	22	7	258

Tableau II.

Présence de l'AgHBs chez les enfants à leur naissance.
HBsAg in newborn babies.

	nb	sérologie VHB des enfants	
		AgHBs-positif (%)	AgHBs-négatif
genre			
féminin	162	9 (2,8)	153
masculin	151	4 (1,3)	147
voie d'accouchement			
basse	223	8 (2,5)	215
césarienne	90	5 (1,6)	85
poids à la naissance			
< 2500 g	46	1 (0,3)	45
2500-3000 g	148	7 (2,2)	141
> 3000 g	119	5 (1,6)	114
sérologie de la mère			
AgHBs+/AgHBe-	22	7 (2,2)	-
AgHBs+/AgHBe+	7	2 (0,6)	-
AgHBs+/AgHBe-/VIH+	2	-	-
AgHBs+/AgHBe+/VIH+	4	4 (1,3)	-
AgHBs-/AgHBe-/VIH-	272	-	300
total	307	13	300

VIH, dont 6,2 % de VIH-1, 0,3 % de VIH-2. Parmi les mères, 22 (7,1 %) étaient porteuses de l'AgHBs seul et 7 (2,3 %) des AgHBs et AgHBe simultanément. Les anticorps anti-VIH seuls étaient présents chez 14 (4,6 %) femmes; 6 (2 %) étaient co-infectées par les VHB/VIH avec 4 (1,3 %) porteuses des AgHB et AgHBe et d'anticorps anti-VIH (tableau I). Au total, 20 % (7/35) des mères AgHBs-positives étaient porteuses d'antigène HBe.

Caractéristiques des nouveau-nés et taux de transmission mère-enfant du VHB

Au total, 313 enfants ont été inclus dans l'étude dont 12 étaient des jumeaux. Ils étaient tous âgés de moins de 24 heures. Le sex-ratio M/F était de 0,9 et 71,2 % des enfants étaient nés par voie basse. Plus de 85 % des enfants avaient des poids à la naissance supérieurs à 2 500 g (tableau II). Treize nouveau-nés (4,1 %) étaient AgHBs-positifs. Les taux de transmission aux enfants étaient plus importants chez les mères porteuses des antigènes HBs et HBe et VIH-positives que chez les autres (tableau II). Aucun enfant né de mère AgHBs-positif et VIH-négative n'était porteur d'AgHBs.

Facteurs exposant aux risques d'infection des mères et des enfants par le VHB

Les associations entre les âges des mères, leur niveau d'instruction, leur occupation, leur statut matrimonial, les antécédents de transfusion sanguine ou chirurgicaux et la présence des marqueurs recherchés du VHB n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,21-0,88$), contrairement aux antécédents d'excision ($p = 0,000024$) (tableau II). Aucun risque d'infection anténatale par le VHB statistiquement significatif n'était associé à la voie d'accouchement, au faible poids ou au sexe de l'enfant à la naissance ($p \geq 0,44$). Les risques de présence de l'AgHBs chez les enfants étaient statistiquement significatifs chez ceux nés de mères porteuses des AgHBs et AgHBe et la différence était d'autant plus significative qu'il s'agissait d'une co-infection VHB/VIH ($p = 0,0001$).

Discussion

Les âges des mères étaient représentatifs de ceux de la population générale des femmes enceintes au Burkina Faso. Le taux de portage de l'AgHBs chez les mères (11,4 %) était comparable à ceux rapportés dans d'autres études réalisées au Burkina Faso (2, 3), mais supérieur aux 9,8 % rapportés par SIMPORÉ *et al.*, à Ouagadougou (9) et inférieur à celui de SIDIBÉ *et al.*, à Bamako (7). Malgré les différences méthodologiques de détection de l'AgHBs, les résultats obtenus dans ces études confirment la haute endémicité du VHB au Burkina Faso (2, 3, 9). L'AgHBe était présent chez 31,4 % des mères AgHBs-positives. Ce taux était supérieur aux 11,1 % rapportés par ILBOUDO *et al.*, à Ouagadougou (2) et aux 18,2 % rapportés par NACRO *et al.*, à Bobo-Dioulasso (4) au Burkina Faso. Le taux de co-infections VHB/VIH observé (2 %) était comparable aux 2,3 % rapportés par SIMPORÉ *et al.*, à Ouagadougou en 2004 (8); toutefois, ces mêmes auteurs ont retrouvé des taux plus élevés (7,1 %) dans une autre population de femmes enceintes à Ouagadougou en 2006 (9). Ces co-infections VHB/VIH n'étaient pas significatives telles que rapportées dans les deux études de SIMPORÉ *et al.*, à Ouagadougou (8, 9). La co-infection par le VIH a de graves conséquences sur l'évolution de l'infection par le VHB et sur le traitement des deux infections (5). Le dépistage précoce des VIH et VHB chez la femme enceinte en zone de prévalences élevées constitue un important outil de prise en charge médicale.

Les infections périnatales seraient surtout fréquentes dans les pays de haute prévalence du VHB et la transmission verticale ne serait fréquente qu'en Asie (10). Treize (4,1 %) des 313 nouveau-nés étaient porteurs de l'AgHBs, soit 37,1 % des enfants nés des 35 mères AgHBs-positives; ces taux étaient supérieurs aux 3,1 % et 12 % respectivement, rapportés par ILBOUDO *et al.*, à Ouagadougou (2).

Le VHB est transmis de la mère infectée à son enfant, selon trois modalités : *in utero*, pendant l'accouchement et après la naissance (1, 6, 10). La transmission intra-utérine du virus se définit par la détection de l'AgHBs ou de l'ADN du VHB dans le sang veineux de l'enfant, 24 heures après sa naissance et avant toute administration de vaccin contre le VHB (11, 12). Dans la présente étude, l'AgHBs détecté dans le sang veineux de 4,1 % des nouveau-nés dans les 24 heures après leur naissance montre qu'il s'agit probablement d'infections acquises *in utero*. Malgré la forte endémicité du VHB dans les pays africains sub-sahariens, ce mode de transmission n'y a été que très rarement décrit, contrairement à la Chine et à l'Asie du Sud-Est. La voie transplacentaire est le plus souvent évoquée pour expliquer cette transmission périnatale du VHB, mais d'autres pourraient exister (1, 12). L'infection acquise tôt dans l'enfance évolue vers la chronicité dans plus de 90 % des cas (1, 6, 10). En plus de la présence des AgHBs et AgHBe, l'excision des mères était un autre facteur qui a favorisé l'infection. Cette pratique a fait l'objet de décisions sociopolitiques dans de nombreux pays où elle était courante; cependant, les données sur les risques de transmission de maladies virales sont inexistantes. Une étude conduite au Mali a montré que l'excision n'influence pas le portage de l'AgHBs par les femmes enceintes (7).

La présence simultanée des antigènes HBs et HBe chez la mère, co-infectée notamment par le VIH, a constitué un risque significatif d'exposition des nouveau-nés à l'infection par le VHB. Outre le statut sérologique de la mère, d'autres facteurs favorisant ont été rapportés : les scarifications, les tatouages des mères, la transfusion sanguine, les interventions chirurgicales (7, 10). Dans la présente étude, aucun de ces autres facteurs n'a influencé la transmission mère-enfant du VHB. En janvier 2006, le Burkina Faso a introduit dans son programme élargi de vaccination, l'immunisation des enfants contre l'hépatite virale B à la 6^e semaine après leur naissance, quelle que soit la sérologie VHB de leurs mères : toutefois, le programme n'inclut pas l'immunisation des mères elles-mêmes. Cette démarche constitue une décision majeure de santé publique, en raison de la prévalence du VHB dans le pays (3, 8, 9), de l'intérêt de la prévention des conséquences évolutives de l'infection acquise dans l'enfance (10) et du faible pouvoir d'achat des populations. Cependant, au regard des résultats de la présente étude, l'immunisation des enfants devrait commencer plus tôt, dès les premières heures suivant la naissance et éventuellement être associée à l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs.

L'introduction du dépistage de l'AgHBs et au besoin de l'AgHBe chez les mères à leur première consultation prénatale permettrait de mieux conduire un tel programme. Par ailleurs, l'efficacité de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés pourrait être évaluée par des déterminations de l'AgHBs et de taux d'anti-HBs, 1 à 4 mois après l'administration de la dernière dose du vaccin ou à partir de l'âge de 9 mois. Les enfants trouvés en échec vaccinal devront être adressés à une consultation pédiatrique spécialisée. La dose de rappel chez ceux ayant répondu à la vaccination se ferait entre leur 8^e et 10^e année. L'estimation du coût de réaménagement du programme actuel d'immunisation s'avère nécessaire pour évaluer sa faisabilité dans ce pays à ressources limitées.

Conclusion

Les résultats obtenus ont montré que la transmission anténatale du VHB est importante au Burkina Faso. Il pourrait traduire un risque élevé de survenue d'infections chroniques et de carcinomes hépatocellulaires chez les adultes jeunes. La chimiothérapie de l'hépatite virale B par des molécules telles la lamivudine ou l'entécavir est inaccessible à la majorité des populations du pays qui par ailleurs, sont très affectées par la pandémie du VIH. Le dépistage du VHB chez la femme, l'immunisation de la mère et celle de l'enfant dans la première journée de sa vie devraient constituer une priorité du programme de lutte contre l'hépatite virale B au Burkina Faso. Cependant, seule l'immunisation des enfants à la sixième semaine après leur naissance est effective depuis 2006.

Références bibliographiques

1. HOU J, LIU Z & GU F – Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*, 2005, **2**, 50-57.
2. ILBOUDO D, SAWADOGO A & SIMPORE J – Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B à Ouagadougou, Burkina Faso. *Méd Trop*, 2002, **62**, 99-100.
3. NACRO B, DAO B, DAHOUROU H, HIEN F, CHARPENTIER-GAUTIER L *et al.* – Portage de l'antigène HBs chez les femmes enceintes à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Dakar Méd*, 2000, **45**, 188-190.
4. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) - Organisation Mondiale de la Santé (OMS). – Recommandations concernant le choix et l'utilisation des tests de mise en évidence des anticorps anti-VIH-Version révisée. *Relev Epidemiol Hebdo*, 1997, **72**, 81-87.
5. PUOTI M, AIROLDI M, BRUNO R, ZANINI B, SPINETTI A *et al.* – Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev*, 2002, **4**, 27-35.
6. RANGER-ROGEZ S & DENIS F – Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, **2**, 133-145.
7. SIDIBÉ S, SACKO BY & TRAORÉ I – Prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes dans le district de Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 339-341. [<http://www.pathexo.fr/pages/articles/2001/2001-T94-4/2302.html>]
8. SIMPORE J, GRANATO M, SANTARELLI R, NSME RA, COLUZZI M *et al.* – Prevalence of infection by HHV-8, HIV, HCV and HBV among pregnant women in Burkina Faso. *J Clin Virol*, 2004, **31**, 78-80.
9. SIMPORE J, SAVADOGO A, ILBOUDO D, NADAMBEGA MC, ESPOSITO M *et al.* – *Toxoplasma gondii*, HCV and HBV seroprevalence and co-infection among HIV-positive and -negative pregnant women in Burkina Faso. *J Med Virol*, 2006, **78**, 730-733.
10. WHO – Hepatitis B. WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2. WHO, Geneva, 2002.
11. XU DZ, YAN YP, CHOI BC, XU JQ, MEN K *et al.* – Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*, 2002, **67**, 20-26.
12. ZHANG SL, YUE YF, BAI GQ, SHI L & JIANG H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2004, **10**, 437-438.