
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE MÉDECINE

Département médico-chirurgical de pédiatrie

Service de pédiatrie

Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie

Etude du respect des mesures de prévention de la transmission verticale du virus de l'hépatite B chez les enfants nés dans les maternités des hôpitaux publics du canton de Vaud

THESE

préparée sous la direction du Professeur S. Fanconi
avec la co-direction du Docteur B. Vaudaux

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Myriam GUIDON-NIDECKER

Médecin diplômée de la Confédération Suisse
Originaire de Bergün/Bravuogn (Grisons)

Lausanne
2013

Bibliothèque Universitaire
de Médecine / BiUM
CHUV-BH08 - Bugnon 46
CH-1011 Lausanne

R007747433

We
536
601

BHTE 3729

Imprimatur

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

Directeur de thèse *Monsieur le Professeur Sergio Fanconi*
Co-Directeur de thèse *Monsieur le Docteur Bernard Vaudaux*
Expert *Monsieur le Docteur Matthias Cavassini*
Directrice de l'Ecole *Madame le Professeur Stephanie Clarke*
doctorale

la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de

Madame Myriam Nidecker

intitulée

*Etude du respect des mesures de prévention de la transmission
verticale du virus de l'hépatite B chez les enfants nés dans les
maternités des hôpitaux publics du canton de Vaud*

Lausanne, le 10 septembre 2013

*pour Le Doyen
de la Faculté de Biologie et de Médecine*



*Madame le Professeur Stephanie Clarke
Directrice de l'Ecole doctorale*

Résumé

Actuellement, en Suisse, environ 1% des femmes en âge de procréer ont une hépatite B chronique⁽⁸⁾. En l'absence de mesures de prévention, le risque de transmission du virus de l'hépatite B, de la mère à son enfant, est estimé à 40%^(3,4,5) lors de l'accouchement. Ce risque s'étend bien au-delà de la période périnatale. Les enfants infectés dans ces circonstances ont une probabilité de 90% de développer une infection chronique^(5,7) et un quart meurent prématurément de cirrhose ou d'hépatocarcinome⁽²⁾.

L'Office fédéral de la santé publique recommande d'effectuer un dépistage anténatal de l'antigène HBsAg lors de toute grossesse⁽¹⁾ et d'effectuer une vaccination passive et active chez tous les enfants naissant d'une mère avec une hépatite B chronique. Cette prophylaxie doit être effectuée comme suit : immunoglobuline spécifique et 1^{ère} dose de vaccin dans les 12 heures suivant la naissance (en maternité) ; 2^{ème} dose de vaccin à 1 mois, 3^{ème} dose de vaccin à 6 mois et contrôle de la réponse immune entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois (par le médecin traitant).

Cette étude vise à évaluer la compliance du système de soins envers ces recommandations qui exigent l'intervention des maternités et des médecins traitants et qui s'étalent dans le temps. Pour ce faire, un recensement rétrospectif des enfants nés de mère avec une hépatite B chronique, en 2005 et 2006 dans 4 maternités vaudoises, a été effectué. Les mesures appliquées par les maternités, les informations transmises aux médecins traitants et les mesures appliquées par ces derniers ont été évaluées.

Sur un total de 10'412 parturientes testées, 70 présentent une infection chronique et 51 acceptent le recrutement dans l'étude (représentant un collectif de 54 enfants). En maternité, l'immunisation active et passive est effectuée chez tous les enfants. L'évidence qu'elle est effectuée dans les 12 heures suivant la naissance est fournie dans 61% des cas (mais dans 100% des dossiers dans lequel ce renseignement est consigné). La nécessité de poursuivre la vaccination n'est mentionné au médecin traitant que dans 15% des cas, et dans seulement 11% des cas les modalités du calendrier vaccinal sont précisées. La recommandation d'effectuer un contrôle sérologique n'apparaît dans aucun document de transmission.

Chez les médecins traitants, la 2^{ème} dose de vaccin est administrée à 100% des enfants, mais seulement dans 15% des cas dans les délais recommandés. La 3^{ème} dose de vaccination est administrée à 98% des enfants, mais seulement dans 43% des cas dans les délais recommandés. La sérologie de contrôle n'est effectuée que chez 24% des enfants, et seulement dans 7% des cas dans les délais recommandés.

Les maternités appliquent les mesures de prophylaxie dans le délai imparti, tout au moins quand l'heure d'intervention est indiquée. Les médecins traitants sont rarement informés de la nécessité de compléter la vaccination et jamais des modalités ni de la nécessité d'effectuer un contrôle sérologique. L'application des mesures de prévention par les médecins traitants est non conforme aux recommandations. Nous émettons l'hypothèse que cet état reflète la carence d'information de la part des maternités et nous proposons que celles-ci utilisent un document de transmission standardisé qui indique précisément aux médecins traitants ce qui reste à faire, et quand, en matière de prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né/nourrisson.

Sommaire

Introduction

Infection par le virus de l'hépatite B

Transmission du virus de l'hépatite B

Enjeux de l'infection chronique lorsqu'elle dérive d'une transmission verticale

Prévention de la transmission verticale en Suisse

Force et faiblesses de la prévention de la transmission verticale

Objectifs de l'étude

Méthode de l'étude

Evaluation du respect des recommandations nationales par les maternités des hôpitaux vaudois et par les médecins traitants

Evaluation du degré de connaissance des mères sur le risque de transmission verticale et la possibilité de prévention

Aspects éthiques

Analyse et validation des données récoltées

Résultats

Population étudiée

Respect des recommandations par les maternités des hôpitaux vaudois

Transmission des informations pertinentes au médecin traitant de l'enfant

Respect des recommandations par les médecins traitants

Degré de connaissance des mères sur le risque de transmission verticale et la possibilité de prévention

Discussion

Constats

Conséquences potentielles des manquements et délais observés dans l'étude

Conséquences réelles des manquements et délais observés dans l'étude

Hypothèse sur la genèse des manquements et délais observés dans l'étude

Proposition pratique pour réduire les manquements et délais observés dans l'étude

Conclusions

« Responsables mais pas coupables »

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'infection par le VHB comporte deux aspects : l'infection aiguë et le passage (éventuel) à la chronicité. La source principale de l'infection est constituée par les personnes avec une infection chronique, et ce pour deux raisons : 1) par définition, la durée d'excrétion du virus est illimitée à l'échelle d'une vie humaine ; et 2) les personnes infectées ignorent souvent qu'elles le sont⁽¹⁾ et qu'elles sont excrétrices du virus. Cette méconnaissance de l'infection est due à son caractère asymptomatique, tant dans sa forme aiguë (50-70% en cas d'acquisition à l'âge adulte, 90% en cas d'acquisition dans la période périnatale) que chronique. Toutefois, le volet asymptomatique de l'infection chronique n'est pas garanti et, à terme, le risque est de voir l'infection chronique du foie évoluer vers une cirrhose⁽²⁾ puis un hépatocarcinome⁽²⁾.

Transmission du VHB

Le virus de l'hépatite B est principalement transmis par les sécrétions génitales lors de relations sexuelles, ainsi que par le sang.

Une variante de ce dernier mode est constituée par la transmission de la mère à son enfant lors de l'accouchement. Cette forme de transmission, communément appelée « transmission verticale », s'observe presque exclusivement lorsque la mère présente une infection chronique. Elle serait théoriquement possible en présence d'une infection aiguë mais la probabilité que la virémie d'une infection aiguë soit contemporaine d'un accouchement est extrêmement faible.

En l'absence de mesures de prévention, le risque de transmission verticale du VHB, puis à terme d'évolution en infection chronique, est d'environ 90% lorsque la mère est porteuse des antigènes HBsAg et HBeAg^(3,4) et de 40% chez les enfants nés d'une mère HBsAg positive mais HBeAg négative^(3,4,5).

En outre, le risque de transmission verticale n'est pas limité à la période périnatale. Il persiste en raison du contact étroit et prolongé qu'entretient une mère avec son très jeune enfant. Il a été observé que, dans un collectif d'enfants nés d'une mère chroniquement infectée et libres d'infection en période néonatale, 38% présentaient une infection à l'âge de 4 ans⁽⁶⁾.

Enjeux de l'infection chronique lorsqu'elle dérive d'une transmission verticale

Les enfants infectés dans la période périnatale ont une probabilité de 90% de développer une infection chronique^(5,7). Dans la majorité des cas, l'infection chronique reste asymptomatique plusieurs années (ou dizaines d'années) jusqu'à ce que se manifestent les signes de cirrhose et d'insuffisance hépatique⁽²⁾. Environ un quart des enfants avec infection chronique meurent prématurément de cirrhose ou d'hépatocarcinome⁽²⁾.

Prévention de la transmission verticale en Suisse

Actuellement, en Suisse, la prévalence de l'infection chronique, c'est-à-dire du portage de HBsAg, dans la population de femmes en âge de procréer est d'environ 1%⁽⁸⁾.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) recommande d'effectuer un dépistage anténatal de l'antigène HBsAg chez toutes les femmes enceintes⁽¹⁾. Un dépistage en urgence à l'accouchement est également recommandé s'il n'a pas été effectué durant la grossesse⁽¹⁾. L'objectif de ces mesures est d'identifier les enfants à risque d'être infectés et de leur administrer, aussi rapidement que possible, une prophylaxie visant à prévenir l'acquisition du VHB. En conséquence, chez tous les enfants naissant d'une mère porteuse de HBsAg, il est recommandé que toutes les mesures suivantes soient appliquées :

1. Dans toute la mesure du possible avant 12 heures post-natales : début de l'immunisation active (par administration d'une première dose de vaccin contre l'hépatite B) et immunisation passive (par administration d'une dose d'immunoglobuline spécifique anti-VHB)⁽¹⁾. L'immunisation passive a pour but d'assurer au nouveau-né une protection immédiate mais temporaire qui sera progressivement remplacée par la réponse immune induite par la vaccination.

2. A l'âge de 1 mois : poursuite de l'immunisation active (par administration d'une deuxième dose de vaccin).

3. A l'âge de 6 mois : achèvement de l'immunisation active (par administration d'une troisième dose de vaccin).

4. Entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois (et au moins 4 semaines après la dose de vaccin immédiatement précédente): contrôle de la réponse immune à la vaccination par mesure du taux sérique de l'anticorps dirigé contre HBsAg. Une immunité protectrice, reflétant une immunisation réussie, est définie par un taux d'anticorps anti-HBs d'une valeur de 100 UI/l ou plus⁽¹⁾. Une réponse immune insuffisante (taux sérique d'anticorps compris entre 10 et 99 UI/L) justifie une poursuite de la vaccination, alors qu'une réponse absente (taux <10 UI/L) fait fortement suspecter la survenue d'une infection malgré la prophylaxie (voire avant le début de celle-ci !).

Force et faiblesses de la prévention de la transmission verticale

La prévention a un taux de succès très élevé (90-97%) et assure une protection de très longue durée. En d'autres termes, la probabilité de transmission verticale du VHB, estimée à 40% en l'absence de mesures de prévention^(3,4,5), est réduite à 1-4% lorsque toutes les mesures sont appliquées, et chacune d'elle dans son intégralité^(9,10,11).

Ces exigences, essentielles pour la réussite de la prévention, sont manifestement plus simples à énoncer sur le papier qu'à appliquer sur le terrain, particulièrement lorsque l'enfant a quitté la pouponnière médicalisée l'ayant accueilli durant ses premiers jours. On peut notamment imaginer plusieurs écueils : 1) La nécessité de prévoir plusieurs doses de vaccins réparties sur une période de 6 mois ; 2) Des contraintes temporelles apparemment antinomiques puisqu'il y a nécessité d'obtenir aussi rapidement que possible l'immunité protectrice tout en respectant des intervalles parfois assez long entre les doses de vaccins ; 3) La difficulté à correctement transmettre aux familles un message complexe (à savoir prévenir chez l'enfant une maladie potentiellement sérieuse à long terme mais dérivant d'une infection le plus souvent asymptomatique chez la mère au moment de la grossesse) ; 4) La difficulté à identifier avec certitude, quasiment à la naissance, le médecin qui sera responsable du suivi de l'enfant ; 5) La coexistence, à l'âge du nourrisson, de deux

calendriers distincts : celui qui s'applique à la vaccination de routine contre l'hépatite B, utilisé dès l'âge de 2 mois, ainsi que celui qui s'applique à la vaccination sélective, utilisé dès la naissance.

De fait, plusieurs études, conduites tant en Suisse qu'à l'étranger, indiquent que le processus de prévention de l'infection par transmission verticale est souvent ralenti, voire interrompu après les premières mesures appliquées en salle d'accouchement^(12,13,14,15). En moyenne suisse, le calendrier de vaccination sélectif n'est achevé que dans 83% des cas et la mesure du taux d'anticorps n'est obtenue que chez 38% des patients avec vaccination complète⁽¹⁵⁾.

Objectifs de l'étude

Ce travail vise essentiellement à évaluer la compliance du système de soins vaudois à l'égard des recommandations nationales pour la prévention de la transmission verticale de l'hépatite B.

Le but spécifique est triple :

1. Identifier les failles du système et les manquements aux recommandations.
2. Identifier les causes de ces failles.
3. Proposer des mesures pratiques susceptibles de réduire la fréquence de ces failles.

Accessoirement, cette étude tente de cerner le degré de connaissance et de compréhension des mères sur le risque de transmission verticale du VHB et la possibilité de la prévenir.

Méthode de l'étude

Evaluation du respect des recommandations nationales par les maternités des hôpitaux vaudois et par les médecins traitants

Ce travail repose sur une récolte rétrospective de données concernant toutes les naissances ayant eu lieu entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2006 dans les centres participants, à savoir le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois à Lausanne, l'Ensemble hospitalier de la Côte (Hôpital de Morges), l'Hôpital Riviera (Site du Samaritain) et les Etablissements hospitaliers du nord vaudois (Hôpital d'Yverdon-les-Bains).

Les informations suivantes ont été systématiquement recherchées pour chaque couple mère-enfant enregistré dans l'ensemble des maternités concernées durant la période de l'étude :

1. Recenser les mères avec infection chronique et leur(s) enfant(s) respectif(s).
2. Vérifier si les nouveau-nés concernés ont reçu la 1^{ère} dose de vaccin à la maternité.
3. Vérifier si les nouveau-nés concernés ont reçu la 1^{ère} dose de vaccin dans le délai recommandé.
4. Vérifier si les nouveau-nés concernés ont reçu la dose d'immunoglobuline à la maternité.
5. Vérifier si les nouveau-nés concernés ont reçu la dose d'immunoglobuline dans le délai recommandé.

6. Vérifier si la nécessité de poursuivre la vaccination chez l'enfant a été communiquée par écrit au médecin traitant.
7. Vérifier si les modalités de la poursuite de la vaccination ont été communiquées par écrit au médecin traitant.
8. Vérifier si la nécessité de quantifier la réponse immune chez l'enfant à l'issue de la vaccination a été communiquée par écrit au médecin traitant.
9. Vérifier si le moment adéquat pour le contrôle de la réponse immune a été communiqué par écrit au médecin traitant.
10. Vérifier si la 2^{ème} dose de vaccin a été administrée à l'enfant.
11. Vérifier si la 2^{ème} dose de vaccin a été administrée au moment préconisé par les recommandations.
12. Vérifier si la 3^{ème} dose de vaccin a été administrée à l'enfant.
13. Vérifier si la 3^{ème} dose de vaccin a été administrée au moment préconisé par les recommandations.
14. Vérifier si le contrôle de la réponse immune a été effectué chez l'enfant à l'issue de la vaccination.
15. Vérifier si le contrôle de la réponse immune a été effectué au moment préconisé par les recommandations.
16. Vérifier si un résultat insuffisant au contrôle de la réponse immune a motivé une poursuite de la vaccination au-delà de la 3^{ème} dose de vaccin.

Les données concernant le point N°1 ci-dessus ont été obtenues par l'examen du dossier médical de toutes les parturientes ayant accouché dans les hôpitaux concernés durant la période de l'étude.

Les données concernant les points N°2 à N°9 ci-dessus ont été obtenues par l'examen du dossier des parturientes avec infection chronique, ainsi que du dossier de leur(s) enfant(s) respectif(s).

Les données concernant les points N°10 à N°16 ont été obtenues du médecin traitant des enfants concernés à l'aide d'un questionnaire demandant des informations sur le nombre de doses de vaccin administrées, les dates d'administration, ainsi que sur la date du contrôle sérologique et son résultat (annexe N°1).

Evaluation du degré de connaissance des mères sur le risque de transmission verticale et la possibilité de prévention

Parallèlement à la récolte de données quantifiables mentionnées ci-dessus, nous avons cherché à évaluer la perception et la compréhension qu'avaient les mères du risque de transmission verticale. Pour ce faire, nous avons utilisé un questionnaire *ad hoc* (annexe N°2), auquel les mères ont répondu par écrit ou oralement.

Aspects éthiques

Les deux volets de l'étude (*Evaluation du respect des recommandations & Evaluation du degré de connaissance des mères*) ont été soumis selon la procédure ordinaire à la *Commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de biologie et médecine* et acceptés par elle. Les mères identifiées comme ayant une infection chronique ont été informées par courrier et certaines d'entre elles ont souhaité avoir un entretien personnel avec les investigateurs. Les mères ont pu donner, ou refuser, leur consentement écrit à

ce que le médecin de leur(s) enfant(s) soit contacté directement pour fournir les détails sur la poursuite de la prévention après la sortie de la maternité.

Analyse et validation des données récoltées

Chacune des mesures de prévention préconisées a été évaluée, de la manière suivante :

- Effectuée (ou non)
- Effectuée dans le délai prescrit par les recommandations (ou non).

Pour satisfaire à ce deuxième critère, les conditions suivantes devaient être remplies⁽¹⁾:

- Administration de l'immunoglobuline spécifique: effectuée dans les 12 premières heures de vie.
- Première dose de vaccin contre l'hépatite B: administrée dans les 12 premières heures de vie.
- Seconde dose de vaccin: administrée à 1 mois (entre le début de la 5^{ème} et la fin de la 6^{ème} semaine de vie).
- Troisième dose de vaccin: administrée à 6 mois (+/- 2 semaines).
- Prise de sang pour mesure du taux d'anticorps anti-HBs: entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois.

Résultats

Population étudiée

Tab N°1. Population de l'étude

	Total VD		Lausanne		Morges		Vevey		Yverdon	
	2005	2006	2005	2006	2005	2006	2005	2006	2005	2006
Mères	5278	5403	2155	2240	1394	1446	817	835	912	882
	10681									
Naissances	5365	5489	2213	2307	1403	1455	825	838	924	889
	10854									
Mères testées pour HBs-Ag	5145	5267	2147	2235	1394	1446	814	833	790	753
	10412									
Mères porteuses HBs-Ag	34	36	20	22	5	11	6	1	3	2
	70									
Mères acceptant participation à étude	22	29	10	18	5	8	5	1	2	2
	51									
Enfants nés de mère ayant accepté l'étude	23	31	10	18	6	10	5	1	2	2
	54		28		16		6		4	

Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2006, 10'681 parturientes ont accouché et 10'854 nouveau-nés ont été recensés dans les quatre centres participants.

La recherche de l'antigène HBs a été effectuée chez 10'412 parturientes (97,5% du total des parturientes) et s'est révélée positive chez 70 d'entre elles (0,67%).

Parmi les 70 femmes avec infection chronique identifiées, 8 n'ont pas pu être jointes par les investigateurs (en raison d'un changement de domicile depuis l'accouchement) et 11 ont refusé de participer à l'étude lors du premier contact. Le collectif de femmes ayant accepté de prendre part à l'étude se monte à 51, ce qui représente un taux de participation de 73%. Ce collectif de femmes a donné naissance à 54 nouveau-nés (dont trois dans une unique fratrie) qui ont ainsi pu être inclus dans l'étude.

Respect des recommandations par les maternités des hôpitaux vaudois

	Total VD		Lausanne		Morges		Vevey		Yverdon	
	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%
Dose de vaccin N°1 administrée à la maternité (note dans dossier ou carnet vaccination)	54	100	28	100	16	100	6	100	4	100
Nom du vaccin précisé	31	57	17	61	7	44	3	50	4	100
Heure d'administration du vaccin précisée	33	61	16	57	10	63	3	50	4	100
Immunoglobuline spécifique administrée à la maternité (note dans dossier ou carnet de vaccination)	54	100	28	100	16	100	6	100	4	100
Nom de l'immunoglobuline spécifique précisé	21	39	14	50	4	25	0		3	75
Heure d'administration de l'immunoglobuline précisée	33	61	16	57	10	63	3	50	4	100
Dose de vaccin N°1 et immunoglobuline spécifiques administrées (note dans dossier ou carnet de vaccination)	54	100	28	100	16	100	6	100	4	100
Nom du vaccin et de l'immunoglobuline spécifique précisé	21	39	14	50	4	25	0		3	75
Heure d'administration de la dose de vaccin N°1 et de l'immunoglobuline précisée	33	61	16	57	10	63	3	50	4	100

	Total VD		Lausanne		Morges		Vevey		Yverdon	
	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%
Dose de vaccin N°1 administrée <12 heures	33	100	16	100	10	100	3	100	4	100
Dose de vaccin N°1 administrée ≥12 heures	0	0	0		0		0		0	
Immunoglobuline spécifique administrée <12 heures	33	100	16	100	10	100	3	100	4	100
Immunoglobuline spécifique administrée ≥12 heures	0	0	0		0		0		0	

La totalité des enfants ont reçu, en maternité, une dose de vaccin ainsi qu'une dose d'immunoglobuline spécifique conformément aux recommandations.

L'heure de l'intervention est indiquée pour 61% des enfants et est conforme au délai préconisé dans tous les cas. La dénomination commerciale du vaccin utilisé, ainsi que celle de la préparation d'immunoglobuline administrée, ne sont indiquées que dans 39% des cas.

Transmission des informations pertinentes au médecin traitant de l'enfant

	Total VD		Lausanne		Morges		Vevey		Yverdon	
	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%	Nbe	%
Nécessité de suivi vaccinal clairement précisée dans lettre de sortie	8	15	7	25	0		1	17	0	
Calendrier de suivi vaccinal clairement précisé dans lettre de sortie	6	11	6	21	0		0	0	0	
Nécessité de contrôle sérologique à l'issue de la vaccination clairement précisée dans lettre de sortie	0	0	0	0	0		0	0	0	
Timing du contrôle sérologique à l'issue de la vaccination clairement précisé dans lettre de sortie	0	0	0	0	0		0	0	0	

La formule de surveillance du nouveau-né, qui sert de document standard de transmission des informations concernant la grossesse et la période périnatale, ne mentionne la nécessité de poursuivre la vaccination que dans 15% des cas, et les modalités distinctes du calendrier d'administration que dans 11% des cas. En d'autres termes, pour au moins 85% des enfants, l'attention du médecin traitant n'est pas attirée sur le besoin de poursuivre le processus de prévention entamé à la pouponnière.

La recommandation de quantifier la réponse immune à l'issue de la vaccination n'apparaît sur aucun des documents de transmission, de même que le moment idéal pour effectuer ce contrôle.

Respect des recommandations par les médecins traitants

Tab N°5. Respect des recommandations de prophylaxie et de contrôle sérologique par les médecins traitants

	Nbe	%
Dose N°2 administrée par médecin traitant	54	100
Dose N°3 administrée par médecin traitant	53	98
Contrôle sérologique effectué à l'issue de la vaccination	13	24

Tab N°6. Respect des recommandations de délai d'intervention par les médecins traitants

	Nbe	%
Dose N°2 administrée à temps (entre le début de la 5ème et la fin de la 6ème semaine)	8	15
Dose N°3 administrée à temps (âge 6 mois \pm 2 semaines)	23	43
Contrôle sérologique effectué à temps (entre le début du 7ème et la fin du 12ème mois)	4	7

La seconde dose de vaccin a bien été administrée chez tous les enfants, mais le plus souvent, chez 85% d'entre eux, hors du délai recommandé : trop tôt dans 41% des cas et trop tard chez 44% des enfants.

La troisième dose de vaccin a été donnée à la quasi-totalité des enfants (98%). Cette dose est aussi le plus souvent, chez 57% des enfants, administrée hors du délai recommandé, soit précocement (42%) soit tardivement (15%).

La sérologie de contrôle n'a été effectuée que chez 24% des enfants, et rarement dans le délai recommandé (7%).

Parmi les 13 sérologies de contrôle effectuées, 9 montraient une réponse immune satisfaisante et 4 une réponse immune insatisfaisante (taux d'anticorps anti-HBs <100 UI/l). Chez la moitié des enfants avec un résultat indiquant un taux d'anticorps insatisfaisant, la vaccination n'a pas été poursuivie.

Degré de connaissance des mères sur le risque de transmission verticale et la possibilité de prévention

Dans le collectif de 51 femmes ayant accepté de faire participer leur enfant à l'étude, 42 ont accepté de répondre à des questions les concernant prédéfinies par un questionnaire, par écrit ou oralement.

La majorité des femmes interrogées (86%) ont déclaré avoir été informées du risque de transmission verticale avant l'accouchement, 33% avant le début de la grossesse concernée et 53% en cours de grossesse. En corollaire, 6 femmes ont déclaré avoir atteint le terme de leur grossesse dans l'ignorance du problème éventuel lié à leur infection chronique. Parmi celles-ci, cinq ont annoncé avoir reçu l'information en maternité peu avant l'accouchement et une après son retour à domicile.

La quasi-totalité des femmes interrogées (41/42) ont déclaré avoir été informées uniquement oralement, par leur gynécologue ou leur médecin traitant. Une seule femme a déclaré avoir reçu une information écrite.

Presque la moitié des femmes interrogées (48%) ont déclaré que les informations données par le corps médical n'étaient pas suffisamment claires et 40% ont recherché des informations supplémentaires, notamment sur des sites internet.

La majorité des femmes interrogées (64%) ont déclaré qu'elles étaient inquiètes, durant la grossesse, du risque de transmission, et la majorité de celles-ci (52%) ont déclaré rester inquiètes face à l'éventualité de transmettre l'infection à leur enfant durant ses premières années de vie.

Un tiers des femmes interrogées (36%) ont déclaré que la crainte de transmettre l'infection à leur enfant pouvait, par moment, interférer avec la vie quotidienne.

Discussion

Constats

Les recommandations émises par l'Office fédéral de la santé publique pour prévenir la transmission verticale du VHB ne sont qu'exceptionnellement respectées dans leur totalité. De fait, seul 1 enfant sur 54, soit 1.8%, a vu toutes les interventions effectuées, et effectuées dans les délais préconisés. Dans tous les autres cas, il y a eu un ou plusieurs manquements et/ou délais.

Le processus de prévention est long et complexe. L'observation, faite sur une période de deux ans dans les maternités de quatre hôpitaux publics vaudois, démontre que ce processus débute très bien. L'immunisation active et passive est effectivement réalisée chez la totalité des enfants nés d'une mère identifiée comme porteuse d'une infection chronique. Le délai d'intervention préconisé (dans les 12 heures suivant la naissance) est respecté dans tous les cas où l'heure de l'intervention est précisée, c'est-à-dire chez 61% des enfants. Dans les cas où l'heure n'est pas précisée, il n'est pas possible de trancher entre un oubli involontaire au milieu d'une activité débordante et une omission volontaire visant à masquer une intervention tardive.

La poursuite de la prévention, par le médecin traitant, est nettement plus défectueuse que son début par la maternité. Les défauts suivants ont été recensés parmi les 53 enfants (sur un total de 54 !) chez lesquels la prévention n'a pas été irréprochable :

- 2^{ème} dose de vaccin tardive (22 enfants)
- 3^{ème} dose de vaccin précoce (10 enfants)
- 3^{ème} dose de vaccin tardive (7 enfants)
- Absence de contrôle sérologique (41 enfants)
- Contrôle sérologique précoce (1 enfant)
- Contrôle sérologique tardif (8 enfants)
- Doses de vaccin supplémentaires sans indication (29 doses)

Les défauts mentionnés ci-dessus ont exceptionnellement été observés isolément. La plupart du temps, ils sont combinés en groupes de deux, trois ou quatre.

Si chacune des interventions préconisées par les recommandations de prévention était exécutée dans le délai préconisé, la représentation graphique de l'ensemble donnerait une image homogène, groupant toutes les interventions identiques en un unique temps, telle que ci-dessous (Fig 1). Par contraste, la présentation graphique des observations faites dans notre étude fait apparaître une image nettement plus hétérogène et très éloignée de l'idéal attendu (Fig 2).

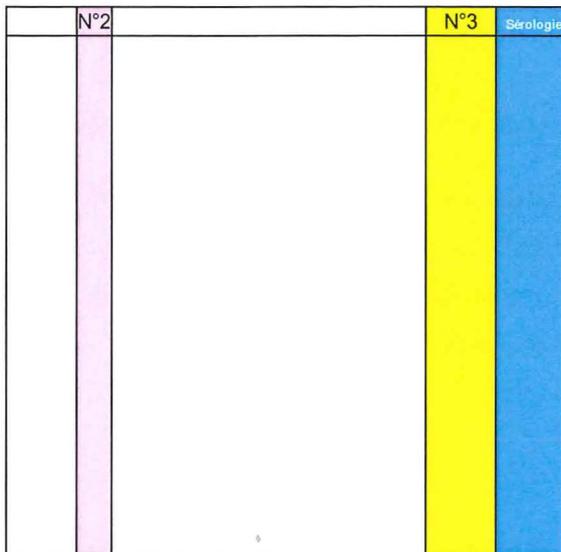


Fig.1. Rose: 2^{ème} dose. Jaune: 3^{ème} dose. Bleu: sérologie de contrôle

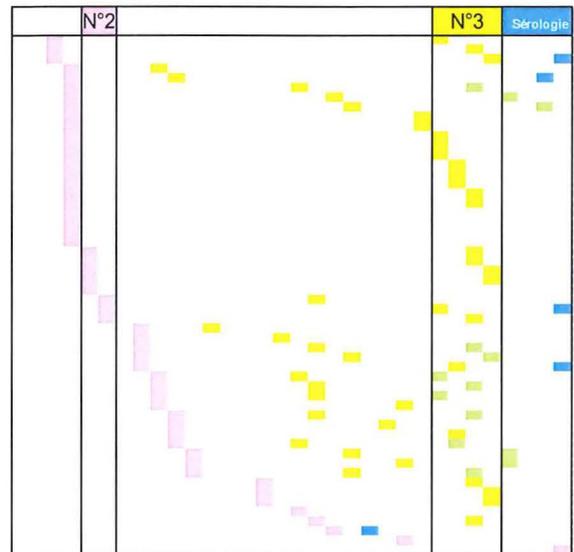


Fig.2. Rose: 2^{ème} dose. Jaune: 3^{ème} dose. Bleu: sérologie de contrôle. Vert: 4^{ème} dose

Conséquences potentielles des manquements et délais observés dans l'étude

Tous les enfants ont reçu la 2^{ème} dose de vaccin et la quasi-totalité d'entre eux (53/54) ont reçu la 3^{ème} dose. Dans ces circonstances, il n'y donc pas eu des manquements de vaccination à proprement parler mais un non-respect des délais de vaccination qui peut néanmoins avoir des répercussions sur le processus d'immunisation et de protection recherché.

Une 2^{ème} dose tardive fait courir à l'enfant le risque que l'exposition au VHB débouche sur une infection car les anticorps administrés passivement à la naissance n'assurent plus de protection au-delà de 4-5 semaines de vie et l'unique dose de vaccin reçue à la maternité est grossièrement insuffisante. Une 3^{ème} dose de vaccin précoce (par exemple à l'âge de 4 mois au lieu de 6 mois) compromet le processus de maturation des lymphocytes B mémoire et risque d'induire une immunité et une protection de brève durée. Une 3^{ème} dose tardive fait courir à l'enfant le risque que l'exposition au VHB débouche sur une infection puisque l'optimum de l'immunisation n'est pas encore obtenu.

L'absence de contrôle sérologique à l'issue de la vaccination fait courir le risque de méconnaître les enfants non répondeurs et mauvais répondeurs, et cette méconnaissance n'est pas sans conséquences. L'absence de réponse, tout au moins à l'âge considéré ici, signe virtuellement toujours une infection verticale survenue

avant la prévention ou en dépit de celle-ci. A l'évidence, une telle information mérite d'être connue du médecin traitant et communiquée aux parents. Une réponse immune insatisfaisante à la vaccination correspond à une protection de durée limitée et justifie la poursuite du processus de vaccination dans l'espoir d'obtenir l'optimum en matière d'immunité contre le VHB. Cette situation aussi mérite d'être identifiée par le médecin et d'être expliquée aux parents. Les retards à l'exécution du contrôle sérologique font courir un risque en tous points identique à celui décrit ci-dessus mais durant une période limitée.

Conséquences réelles des manquements et délais observés dans l'étude

Cette étude du respect des recommandations de prévention n'a pas été dessinée pour mesurer les conséquences d'un défaut d'observance. Nous n'avons par conséquent pas d'évidence que le non-respect des mesures préconisées a généré une proportion d'infections verticales plus forte qu'attendue, ni d'évidence que les manquements observés sont sans signification clinique pour la cohorte d'enfants concernés.

Hypothèse sur la genèse des manquements et délais observés dans l'étude

L'analyse des imprécisions et des erreurs commises par les médecins traitants, en matière de prévention de l'infection verticale par le VHB, fait émettre plusieurs hypothèses :

- A. Les médecins traitants connaissent mal les recommandations spécifiques de vaccination sélective contre l'hépatite B chez le nourrisson. Cette hypothèse est confortée par la démonstration que les recommandations en cette matière sont très imparfaitement appliquées.
- B. Les médecins sous-estiment les risques liés à une application partielle des recommandations. Preuve en est que le contrôle de qualité de la prévention, à savoir la mesure de la réponse immune, est négligé chez 76% des enfants et, quand il est effectué, ne respecte le délai préconisé que dans 7% des cas.
- C. Conséquence de ce qui précède, pour assurer la suite de la prévention, les médecins appliquent le calendrier de vaccination de routine en lieu et place de la poursuite du calendrier sélectif. Cette attitude explique vraisemblablement la majorité des erreurs temporelles observées : glissement de la 2^{ème} dose de vaccin à l'âge de 2 mois, étalement de la 3^{ème} dose de vaccin entre 4 et 6 mois, et ajout de dose(s) supplémentaire(s) de vaccin au(x) moment(s) prévu(s) par le calendrier de routine.

Proposition pratique pour réduire les manquements et délais observés dans l'étude

Les mesures de prévention de la transmission verticale de l'hépatite B peuvent être séparées en trois volets : le premier volet concerne les mesures incombant à la maternité de l'hôpital où naît l'enfant et le deuxième les mesures incombant au médecin traitant de l'enfant. En outre, un troisième volet semble

important, et négligé, à savoir la transmission des instructions entre le premier intervenant et le deuxième. Dans l'idéal, les parents de l'enfant pourraient assurer la transmission des instructions et attirer l'attention du médecin traitant sur la nécessité de poursuivre la prévention. Toutefois, dans la réalité, les familles concernées sont fréquemment allophones et pas nécessairement susceptibles de bien comprendre puis bien transmettre un message complexe délivré à la maternité.

Nous proposons que le *procedere* de la prévention fasse l'objet d'un document écrit, harmonisé pour l'ensemble des maternités et destiné tant au dossier de la maternité qu'à celui du médecin traitant. Ce document devrait indiquer avec précision ce qui a été fait en maternité, ainsi que ce qui reste à faire par le médecin traitant, et le tout dans des repères temporels précis. Nous proposons de créer un programme informatique qui, sur la base d'un algorithme fondé sur la date de naissance, génère automatiquement la liste de toutes les interventions qui restent à faire ainsi le moment idéal pour les effectuer. Un tel programme est présentement en cours de développement.

Conclusions

« Responsables mais pas coupables »

Notre étude met le doigt sur les faiblesses d'un système sans chercher, en aucune manière, à désigner des « coupables ». Nous visons, tout au plus, à identifier les maillons faibles. Les recommandations sont nettement plus régulièrement et plus strictement appliquées par les maternités que par les médecins traitants parce que les circonstances sont bien plus favorables aux premières : d'abord, parce que le portage est systématiquement recherché en cours de grossesse ou, à défaut, lors de l'admission en maternité ; ensuite, parce que ni les mères ni les enfants ne sont susceptibles de ne pas honorer le « rendez-vous » avec le médecin en salle d'accouchement ; et finalement parce que les interventions dévolues aux maternités sont groupées dans le temps et se présentent comme un paquet de mesures médico-infirmières banales pour un hôpital public. Le rôle des médecins traitants est bien plus complexe, pour ne pas dire semé d'embûches : ils ne pourront strictement rien entreprendre s'ils ne sont pas mis au courant de la situation ou si les rendez-vous organisés pour exécuter les diverses mesures de prévention ne sont pas tenus par les familles concernées ; en outre, les mesures préconisées s'étalent dans le temps, favorisant ainsi le risque que le fil du processus de prévention soit perdu par l'une ou l'autre partie en cours de route ; et, finalement, l'existence concomitante d'un programme de vaccination de routine du nourrisson contre l'hépatite B brouille la compréhension du processus de prévention de la transmission verticale chez le nourrisson.

Nous sommes d'avis que tous les facteurs énoncés ci-dessus concourent à générer le problème mis en évidence par notre observation, à savoir que le processus de prévention se délite progressivement après un bon début en maternité.

Nous estimons que, en matière de prévention de la transmission verticale de l'hépatite B, l'information est l'élément qui manque le plus au médecin traitant et englobons ici tant la connaissance de l'ensemble des mesures préconisées que la mise au courant d'un risque de transmission verticale dans un couple mère-enfant donné.

Ces réflexions nourrissent notre proposition de faire produire, en maternité ou en pouponnière, par un programme informatique simple, un document taillé sur mesure, individualisé à la réalité d'un couple mère-enfant, qui comporte toutes les interventions attendues ainsi que les dates d'exécution préconisées. Un tel document ferait office de pièce du dossier médical pour l'hôpital, pourrait être adressé au médecin traitant de l'enfant et distribué à la famille. Au besoin, un médecin traitant nouvellement impliqué dans le suivi de l'enfant pourrait « reproduire » le document sur la base de la seule date de naissance et d'un accès internet au programme informatique.

Nous sommes conscients que l'existence d'un document imprimé ne résoudra pas tous les problèmes pratiques rencontrés sur le terrain, et notamment pas celui des rendez-vous oubliés ou reportés. Nous émettons toutefois l'hypothèse, et caressons l'espoir, que l'existence d'un tel document rappellera périodiquement aux soignants l'importance et la finalité de ces mesures de prévention.

Références bibliographiques

- (1). Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. Complément aux *Directives et recommandations N°2*. 2007.
- (2). Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB & al. Hepatitis B-related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1051-4.
- (3). Okada K, Kamiyama I, Inomata M, & al. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*. 1976; 294: 746-9.
- (4). Biswas S, Gupta I, Ganguly NK, & al. Prevalence of hepatitis B surface antigen in pregnant mothers and its perinatal transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1989; 83: 698-700.
- (5). Steven CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292: 771-4.
- (6). Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis*. 1983; 147: 185-90.
- (7). Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection : a review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 992-1000.
- (8). Beckers K, Schaad UB, Heiniger U. Compliance with antenatal screening for hepatitis B surface antigen carrier status in pregnant women and consecutive procedures in exposed newborns. *Eur J Pediatr*. 2004; 163: 654-7.
- (9). Marion SA, Pastore MT, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 734-46.
- (10). Mele A, Tancredi F, Romano L, & al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis*. 2001; 184: 905-8.
- (11). Beasley RP, Hwang LY, Lee GC & al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1983; 2: 1099-102.
- (12). Larcher VF, Bourne J, Aitken C & al. Overcoming barriers to hepatitis B immunisation by a dedicated hepatitis B immunisation service. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 114-9.
- (13). Euler GL, Copeland JR, Rangel MC & al. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 123-9.
- (14). Rhiner J, Pfister R, Tschopp YN, & al. Selective immunisation strategy to protect newborns at risk for transmission of hepatitis B: retrospective audit of vaccine uptake. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137: 531-5.
- (15). Heiniger U, Vaudaux B, Nidecker M, & al. Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 248-50.

Questionnaire destiné au médecin traitant

Etude multicentrique du respect des directives et recommandations de prise en charge des nouveaux-nés de mères porteuses chroniques de l'antigène de surface de l'hépatite B

Nom et prénom du patient :

Sexe : M F

Date de naissance : / /

Nom du médecin traitant :

1) Vaccination néonatale (si non administrée à la maternité)

Date et heure de l'administration du vaccin	Dénomination commerciale du vaccin

2) Doses ultérieures (2^{ème}/3^{ème}/éventuelles doses supplémentaires)

Date et heure de l'administration du vaccin	Dénomination commerciale du vaccin

3) Sérologie(s) post-vaccinale(s)

Date de la prise de sang	Test(s) demandé(s)	Résultat(s)*

*Si possible, joindre une copie

4) Autres mesures prises ?

Date :

Signature et timbre :

Questionnaire destiné aux mères

1) Avez-vous été informée de l'éventuel risque de transmission de l'hépatite B à votre enfant ?

- Oui
- Non

2) Quand avez-vous été informée ?

- Avant la grossesse
- Pendant la grossesse
- A la maternité (pendant le travail ou peu après l'accouchement)
- Après le retour à domicile

3) Si vous avez été informée à la maternité ou après le retour à domicile, considérez-vous que vous avez été informée assez tôt ?

- Oui
- Non

4) Par qui avez-vous été informée ?

- Médecin traitant
- Gynécologue
- Pédiatre
- Autres

5) De quelle manière avez-vous été informée ?

- Par écrit
- Par oral

6) Pensez-vous que l'information que vous avez reçue a été suffisamment claire ?

- Oui
- Non

7) Avez-vous recherché par vous-même plus d'informations ?

- Oui

- Non

8) Si oui, par quels moyens ?

- Livres
- Internet
- Autres

9) Dans la vie quotidienne, y a-t-il des gestes que vous faites, ou que vous évitez de faire, afin de réduire le risque de transmission ?

- Oui
- Non

10) Si oui, lesquels ?

11) Etiez-vous inquiète face au risque de transmission durant la grossesse?

- Oui
- Non

12) Etes-vous encore actuellement inquiète face au risque de transmission ?

- Oui
 - Non
-

13) De quelle manière auriez-vous désiré être informée ?

Quand ?

Comment ?

Par qui ?

14) Remarques ou commentaire