



**Projet de vigie rehaussée de l'hépatite B au Québec**

**Mémoire**

**Teegwendé Valérie Porgo**

**Maîtrise en épidémiologie**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Teegwendé Valérie Porgo, 2014



## Résumé

En 2005, le comité sur l'immunisation du Québec recommandait de passer du programme de vaccination contre l'hépatite B (HB) des préadolescents à celui des nourrissons lorsqu'un vaccin hexavalent serait disponible. Pour déterminer l'impact d'un tel changement, un bilan épidémiologique de l'HB a été réalisé à partir des cas déclarés au fichier des maladies à déclarations obligatoires. De 2005 à 2009, une vaccination des nourrissons aurait potentiellement pu prévenir 0,0335 (IC 95%: 0.0334-0.0336) cas aigus par 100 000 personnes-années chez les moins de 20 ans. De 2010 à 2013, aucun cas aigu n'a été rapporté dans ce groupe d'âge. Le programme de vaccination actuel des préadolescents est hautement efficace. En 2014, changer ce programme pour une vaccination des nourrissons avec un vaccin hexavalent n'apporterait pas de bénéfice épidémiologique mais permettrait d'augmenter la couverture vaccinale de 8-12%.



## **Abstract**

In 2005, the Quebec immunization committee recommended to replace the hepatitis B (HB) school-based immunization program by an infant program when an hexavalent vaccine would become available. To estimate the potential impact of such a program change, we summarized the HB epidemiology based on reported cases retrieved from the provincial registry of notifiable diseases. Between 2005 and 2009, 0.0335 (95% CI: 0.0334-0.0336) acute case per 100,000 person-years reported in 0-19 year-olds could have potentially been prevented by an infant immunization program. Between 2010 and 2013, no acute cases were reported in this age group. The current vaccination program is highly effective. In 2014, changing for an infant vaccination program using the hexavalent vaccine can hardly bring additional epidemiological benefit but may increase the vaccine coverage rate by 8-12%.



## Table des matières

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Résumé</b> .....  | <b>iii</b>  |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>v</b>    |
| <b>Table des matières</b> .....  | <b>vii</b>  |
| <b>Liste des tableaux</b> .....  | <b>xi</b>   |
| <b>Liste des figures</b> .....   | <b>xiii</b> |
| <b>Liste des annexes</b> .....   | <b>xv</b>   |
| <b>Dédicace</b> .....  | <b>xvii</b> |
| <b>Avant-propos</b> .....  | <b>xix</b>  |
| <b>CHAPITRE I : INTRODUCTION</b> .....   | <b>1</b>    |
| <b>CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....                                   | <b>5</b>    |
| <b>2.1 Présentation de l'hépatite B</b> .....  | <b>5</b>    |
| 2.1.1 Le virus de l'hépatite B et la maladie.....                                    | 5           |
| 2.1.2 Facteurs de risque et mode de transmission .....                               | 6           |
| <b>2.2 Épidémiologie</b> .....   | <b>7</b>    |
| 2.2.1 Dans le monde.....   | 7           |
| 2.2.2 Au Canada .....  | 7           |
| <b>2.3 Prévention par la vaccination</b> .....                                       | <b>8</b>    |
| 2.3.1 Description des vaccins.....   | 8           |
| 2.3.2 Stratégie de prévention.....   | 9           |
| <b>2.4 Résultats de la vaccination</b> .....   | <b>10</b>   |
| 2.4.1 Immunogénicité après la vaccination primaire .....                             | 10          |
| 2.4.2 Efficacité du vaccin contre l'hépatite B.....                                  | 12          |
| 2.4.3 Couverture vaccinale et impact épidémiologique de la vaccination au Québec.... | 14          |
| <b>CHAPITRE III : OBJECTIFS</b> .....  | <b>15</b>   |
| <b>3.1 Objectif général</b> .....  | <b>15</b>   |
| <b>3.2 Objectifs spécifiques</b> .....   | <b>15</b>   |
| <b>CHAPITRE IV : MÉTHODES</b> .....  | <b>17</b>   |
| <b>4.1 Objectif spécifique 1</b> .....   | <b>17</b>   |
| 4.1.1 Stratégie de recherche .....   | 17          |
| 4.1.2 Sélection des études .....   | 17          |
| 4.1.3 Extraction et analyse des données .....  | 18          |
| <b>4.2 Objectifs spécifiques 2, 3 et 4</b> .....                                     | <b>18</b>   |
| 4.2.1 Devis.....   | 18          |
| <b>4.2 Population à l'étude</b> .....  | <b>19</b>   |
| 4.2.1 Éligibilité .....  | 19          |
| 4.2.2 Définition de cas.....   | 19          |
| 4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....                                       | 20          |
| <b>4.3 Collecte des données</b> .....  | <b>20</b>   |
| 4.3.1 Variables démographiques .....   | 21          |
| 4.3.2 Vaccination .....  | 22          |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 4.3.3  | Facteurs de risque .....  | 23        |
| <b>4.4</b>   | <b>Analyse des données.....</b>   | <b>24</b> |
| 4.4.1  | Critères pour un cas évitable .....   | 24        |
| 4.4.2  | Analyses statistiques .....   | 24        |
| <b>CHAPITRE V : CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES .....</b>  |   | <b>25</b> |
| <b>CHAPITRE VI : COMPARAISON DE LA PROTECTION À LONG TERME CONTRE<br/>L'HÉPATITE B OBTENUE PAR UNE VACCINATION DES<br/>PRÉADOLESCENTS/ADOLESCENTS À PARTIR D'UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE<br/>.....</b> |   | <b>27</b> |
| <b>6.1</b>   | <b>Résultats de la recherche bibliographique.....</b>   | <b>27</b> |
| <b>6.2</b>   | <b>Immunogénicité chez les nouveau-nés et les nourrissons .....</b>   | <b>31</b> |
| 6.2.1  | Persistence des anticorps.....  | 31        |
| 6.2.2  | Persistence de la mémoire immunitaire .....   | 31        |
| <b>6.3</b>   | <b>Immunogénicité chez les préadolescents et les adolescents .....</b>  | <b>32</b> |
| 6.3.1  | Persistence des anticorps.....  | 32        |
| 6.3.3  | Persistence de la mémoire immunitaire .....   | 32        |
| <b>6.4</b>   | <b>Sommaire des données d'immunogénicité chez les personnes vaccinées en bas-<br/>âge contre celles vaccinées à la préadolescence .....</b> | <b>32</b> |
| <b>CHAPITRE VII : RÉSULTATS AYANT PERMIS LA PRÉPARATION DE L'ARTICLE... 37</b>   |   | <b>37</b> |
| <b>7.1</b>   | <b>Population de l'étude.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>7.2</b>   | <b>Description des cas chez les enfants âgés de 0 à 9 ans.....</b>  | <b>38</b> |
| 7.2.1  | Cas aigus .....   | 38        |
| 7.2.2  | Cas chroniques et sans précision .....  | 39        |
| <b>7.3</b>   | <b>Jeunes âgés de 10 à 19 ans.....</b>  | <b>40</b> |
| 7.3.1  | Cas aigus .....   | 40        |
| 7.3.2  | Cas chroniques.....   | 41        |
| 7.3.3  | Cas sans précision.....   | 43        |
| <b>7.4</b>   | <b>Critères de classification des cas.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>CHAPITRE VIII: DRAMATIC REDUCTION IN HEPATITIS B THROUGH SCHOOL-<br/>BASED IMMUNIZATION WITHOUT A ROUTINE INFANT PROGRAM IN A LOW<br/>ENDEMICITY REGION .....</b>                                   |   | <b>45</b> |
| <b>8.1</b>   | <b>Résumé .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>8.2</b>   | <b>Abstract .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>8.3</b>   | <b>Introduction.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>8.4</b>   | <b>Materials and Methods.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>8.5</b>   | <b>Results.....</b>   | <b>48</b> |
| 8.5.1  | Notifiable disease trends: acute and chronic HB report rates, 1990-2013 .....   | 48        |
| 8.5.2  | Acute-HB case reports – potential for prevention through infant immunization  | 49        |
| 8.5.3  | Chronic-HB and unspecified cases – risk factors.....  | 50        |
| <b>8.6</b>   | <b>Discussion.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>8.7</b>   | <b>References .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>CHAPITRE IX : DISCUSSION .....</b>  |   | <b>57</b> |
| <b>9.1</b>   | <b>Résumé des résultats.....</b>  | <b>57</b> |
| 9.1.1  | Données d'immunogénicité liées à la vaccination des enfants .....   | 57        |
| 9.1.2  | Changements épidémiologique de l'hépatite B au Québec depuis 1990, cas<br>évitables entre 2005 et 2013 .....                                | 57        |
| 9.1.3  | Facteurs de risque de l'hépatite B chez les moins de 20 ans .....   | 59        |



|     |  |    |
|-----|--|----|
| 9.2 | Forces et limites .....  | 60 |
| 9.3 | Validité externe .....   | 61 |
| 9.4 | Bénéfice de changer d'un programme ciblant les préadolescents à une<br>vaccination des nourrissons ..... | 62 |
|     | CONCLUSION.....  | 65 |
|     | BIBLIOGRAPHIE .....  | 67 |
|     | ANNEXES.....   | 73 |



## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Persistance des anticorps et de la mémoire immunitaire 15 ans et plus après la vaccination primaire contre le virus de l'hépatite B .....                         | 28 |
| Tableau 2 : Description de la population étudiée .....  | 38 |
| Tableau 3 : Critères de classification des cas d'hépatite B évitables, potentiellement évitables ou non évitables rapportés chez les 0-9 ans durant la période 2005-2009..... | 44 |



## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : TMG et séroprotection après une primo-vaccination chez les nouveau-nés, les nourrissons et les préadolescents .....  | 12 |
| Figure 2 : Diagramme de sélection des articles pour la revue de la littérature.....   | 27 |
| Figure 3 : Proportion de sujets avec des anticorps détectables 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite B selon l'âge à la première dose.....                       | 33 |
| Figure 4 : Proportion de sujets démontrant une persistance de la mémoire immunitaire 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite.....                                  | 34 |
| Figure 5 : TMG avant et après une dose de rappel 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite B selon l'âge à la première dose.....                                     | 35 |
| Figure 6 : Prévalence des différents facteurs de risque chez les 38 cas chroniques survenus chez les moins de 10 ans en 2005-2009 au Québec (catégories non mutuellement exclusives)..... | 40 |
| Figure 7 : Prévalence des différents facteurs de risque chez les 118 cas chroniques survenus chez les 10-19 ans en 2005-2009 au Québec (catégories non mutuellement exclusives).....      | 41 |
| Figure 8 : Reported rate per 100,000 person-years of acute, chronic and non-specified hepatitis B cases .....   | 54 |



## Liste des annexes

|   |    |
|---|----|
| Annexe 1 : Questionnaire d'enquête épidémiologique - Hépatite B ..... | 71 |
| Annexe 2 : Stratégie de recherche dans PubMed (n=293).....            | 81 |





## Dédicace

*Je dédie ce mémoire à mes parents :  
Étienne Judicaël et Caroline Porgo,  
qui sont pour moi l'exemple de personnes  
responsables et soucieuses du bien-être  
de leurs proches et des autres.  
Que le Seigneur vous bénisse.  
Une pensée particulière pour ma tante  
Odile Kando, partie le 10 juin 2012...  
une femme merveilleuse qui restera  
toujours dans notre cœur à tous.*



## **Avant-propos**

Je sais gré au Dr Gaston De Serres non seulement d'avoir accepté diriger ma recherche mais surtout d'avoir fait preuve de rigueur et de patience envers moi tout au long de ce projet.

J'exprime également toute ma gratitude au Dr Vladimir Gîlca, qui a été mon co-directeur, pour avoir été toujours disponible et pour avoir montré un intérêt sincère pour ma réussite.

Je remercie aussi le Dr Michèle Tremblay pour sa collaboration dans le projet et pour ses commentaires constructifs au cours de la rédaction du mémoire.

Ce travail n'aurait pas été complet sans la précieuse aide de Mesdames Manale Ouakki, Fannie Defay et Xavier Neveux en statistiques et de Madame Monique Fradet pour les données épidémiologiques de la population Québécoise entre 1990 et 2000.

Un grand merci à tous mes professeurs, plus particulièrement aux docteurs Lynne Moore, Michel Alary et Gaston De Serres, qui ont sans aucun doute marqué de façon positive mon apprentissage.

Merci aussi à tous mes proches, P. Diane Porgo, Becky Mambouana, Ramatou Also Alio, Cynthia Traoré, Carine Midy, Nafissatou Nana et aux familles Porgo, Bado, Kando, Ouedraogo, Traoré, Bambara, Ngoma, Dartey, Nitonde, Khalala, Ansah et Nana, qui m'ont accordé leur soutien moral et spirituel.

Les résultats des objectifs 2 à 4 sont présentés dans ce mémoire sous forme d'article. Ma contribution à la production de cet article est la suivante. J'ai extrait les données épidémiologiques des questionnaires d'enquête épidémiologique de l'hépatite B pour tous les cas inclus dans l'étude. Sous la supervision de Dr Gîlca et Dr De Serres, j'ai développé les critères d'analyses pour déterminer si ces cas auraient pu être évités par un programme de vaccination des nourrissons et évalué chaque cas selon ses facteurs de risque. J'ai

ensuite fait l'analyse épidémiologique et écrit la première version de l'article. Par la suite j'ai intégré à l'article les commentaires des Drs Gîlca, De Serres, Tremblay et Skowronski.

## CHAPITRE I : INTRODUCTION

L'hépatite B est une maladie virale qui touche plus de deux milliards de personnes dans le monde<sup>[1, 2]</sup>. Elle est responsable de près de 80% de tous les cancers du foie<sup>[3]</sup>. Asymptomatique chez environ 50% des adultes et 90% des enfants, la phase aiguë de la maladie progresse en phase chronique chez 90 à 95% des nourrissons, 25 à 50% des enfants de moins de cinq ans et 3 à 10% des adultes<sup>[4]</sup>. L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) est identifiable par la détection de l'antigène de surface du virus (AgHBs) qui reste présent de façon continue dans le sang du malade. L'infection chronique entraîne des complications telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire chez environ 25% des porteurs<sup>[3]</sup>. La prévalence des infections chroniques varie fortement à travers le monde et influence ainsi le choix des stratégies de prévention<sup>[2, 3]</sup>.

Après l'homologation des premiers vaccins contre l'hépatite B au début des années 80, les programmes de vaccination visaient uniquement les groupes à risque pour l'infection au VHB<sup>[1, 5, 6]</sup>. Plusieurs pays ont ensuite ajouté le dépistage prénatal de l'hépatite B chez les femmes enceintes et un programme universel de vaccination des nourrissons ou des préadolescents<sup>[1, 3, 7-9]</sup>. La plupart des pays ont opté pour des programmes universels de vaccination ciblant les nourrissons comme le recommandait l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1991<sup>[10]</sup>. L'objectif principal de la vaccination du nourrisson est de prévenir l'infection au VHB chez les jeunes enfants. En 2008, 177 pays avaient implanté le programme universel de vaccination des nourrissons et environ 69% de la cohorte mondiale de naissances de 2008 était vaccinée contre l'hépatite B. Ces mesures préventives ont permis de faire baisser le taux d'incidence de l'hépatite B ainsi que la prévalence du portage dans la population<sup>[1]</sup>.

Au Québec, la vaccination visait exclusivement les groupes à risque de 1983 à 1994. En 1994, suite à la recommandation du comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) a ajouté un programme universel de vaccination des préadolescents car le risque de transmission du VHB se situait

principalement à la fin de l'adolescence et à l'âge adulte<sup>[11]</sup>. La vaccination des jeunes âgés de 8 à 10 ans en milieu scolaire permettait d'avoir un impact sur le taux d'incidence de l'hépatite B en un laps de temps beaucoup plus court qu'avec la vaccination des nourrissons. Un programme de dépistage prénatal avait également été rajouté en 1989<sup>[4]</sup>. Ce programme, offert à toutes les femmes enceintes lors de leurs visites néonatales, vise à identifier les mères porteuses d'AgHBs et à prévenir l'infection chez les nouveau-nés en leur administrant le vaccin et des immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B (HBIG) dès la naissance. Ceci réduit leur risque de faire une hépatite B de plus de 80 %. En réponse à l'implantation du programme de vaccination universelle et du dépistage prénatal, le taux d'incidence des cas aigus d'hépatite B qui était de 6,4 pour 100 000 personnes en 1990 avait été réduit de 79% en 2003 dans la province du Québec<sup>[12]</sup>.

L'homologation du vaccin hexavalent contenant la composante contre l'hépatite B au Canada en 2004 a relancé les discussions relatives à l'impact potentiel d'un programme de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons. La question sur l'utilité d'un tel programme au Québec a été évaluée dans un rapport du CIQ en 2005 qui recommandait d'aller vers la vaccination des nourrissons lorsqu'un vaccin hexavalent serait disponible<sup>[13]</sup>. On estimait alors que ce programme de vaccination permettrait de prévenir 1 à 2,6 cas cliniques par année avant que les enfants n'atteignent l'âge de la vaccination scolaire. Le rapport du CIQ préconisait que soient faites au préalable des études sur la durée de la protection et sur la réaction du public et des vaccinateurs vis-à-vis de l'emploi d'un tel vaccin.

Depuis ce rapport, de nouvelles informations sont devenues disponibles et l'épidémiologie de l'hépatite B au Québec a continué d'évoluer. Les plus vieilles cohortes vaccinées ont maintenant atteint l'âge adulte réduisant ainsi la transmission à l'intérieur de ce groupe d'âge, fortement touché avant la vaccination, et réduisant aussi le risque de transmission maternelle. Par ailleurs, depuis 2004 il y a eu des changements dans la surveillance de l'HB réalisée à partir du système des maladies à déclaration obligatoires (MADO). Il y a en effet eu une augmentation du nombre de déclarations de cas « sans précision » qui est passé de 2

pour 100 000 personnes en 2003 à 6,2 pour 100 000 personnes en 2010<sup>[14]</sup>. Ces cas « sans précision » sont des cas déclarés par les laboratoires après la confirmation de la présence d'AgHBs mais pour lesquels il manque des informations sur les symptômes d'hépatite aiguë ou sur la persistance de l'AgHBs sur deux tests sanguins à 6 mois d'intervalle. On ne peut alors déterminer s'il s'agissait d'une infection aiguë ou chronique. Cette augmentation du nombre de cas sans précision est survenue suite à la décision des directions de santé publique de ne plus investir autant de ressources dans les enquêtes épidémiologiques réalisées lors de la déclaration de cas d'hépatite B et d'accepter qu'une partie des cas restent « sans précision ». Si une partie de ces cas étaient en réalité des cas aigus, le taux d'incidence réelle des cas aigus d'hépatite B serait alors sous-estimée.

Des données récentes ont soulevé des inquiétudes quant à savoir si les nourrissons vaccinés demeurent protégés lorsqu'ils atteignent l'âge adulte<sup>[15-17]</sup>. Comme au Québec, la très grande majorité de la transmission de l'HB se produit durant l'âge adulte, avant de changer pour un programme de vaccination des nourrissons, il est nécessaire d'évaluer la persistance de la protection qu'offrent ces programmes.

Le présent projet vise à décrire l'impact de 20 années de vaccination des préadolescents contre l'hépatite B à partir des données de surveillance rehaussée des cohortes visées par les différentes composantes du programme de lutte contre l'hépatite B et à estimer le bénéfice épidémiologique que pourrait amener le passage à un programme de vaccination des nourrissons. Il permettra également de comparer la persistance à long terme de la protection octroyée par la vaccination des nourrissons à celle d'une vaccination des préadolescents/adolescents à partir d'une revue de littérature.





## CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1 Présentation de l'hépatite B

#### 2.1.1 Le virus de l'hépatite B et la maladie

L'hépatite B est une maladie inflammatoire du foie causée par le virus de l'hépatite B (VHB), un virus de la famille des *hepadnaviridae*<sup>[3]</sup>. Le VHB se réplique dans les hépatocytes où il perturbe le bon fonctionnement du foie<sup>[3, 7]</sup>. Il est 10 fois plus infectieux que le virus de l'hépatite C (VHC) et 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)<sup>[3, 7, 18]</sup>.

Jusqu'à 95% des nourrissons, 90% des enfants âgés d'un à cinq ans et 50% des adultes infectés par le VHB ne présentent pas de symptômes<sup>[4, 19]</sup>. Toutefois, 30 à 50% des adultes et des adolescents présentent un ictère, des urines foncées, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une asthénie extrême et une anorexie d'apparition insidieuse. Ces symptômes caractérisent la phase aiguë de l'hépatite B. Cette phase aiguë peut progresser en phase chronique chez les personnes dont le système immunitaire ne peut pas se débarrasser du VHB. Le virus est alors persistant et peut se détecter par la présence de l'antigène de surface du virus (AgHBs) dans le sang du malade. Le risque de chronicité varie en fonction inverse de l'âge au moment de l'infection; il est de 1 à 5% chez les adultes, 5 à 10% chez les adolescents, 25 à 50% chez les enfants âgés d'un à cinq ans et d'environ 90% chez les nourrissons<sup>[4, 7, 18]</sup>. Les porteurs chroniques du VHB développent souvent des complications, notamment une cirrhose (20 à 25%) ou un carcinome hépatocellulaire (environ 5 à 6%)<sup>[7]</sup>. Parmi les personnes infectées durant l'enfance et qui deviennent porteuses chroniques, environ 25% meurent à cause d'une cirrhose ou d'un cancer du foie<sup>[3, 20]</sup>.

### 2.1.2 Facteurs de risque et mode de transmission

Le virus de l'hépatite B se transmet par le sang ou les liquides biologiques contaminés durant la période périnatale, après une relation sexuelle non protégée avec une personne infectée ou par une exposition à du matériel contaminé<sup>[3, 7, 19]</sup>. Dans les pays de forte endémicité, le VHB se transmet surtout durant la période de la petite enfance, par transmission de la mère à l'enfant, par contact néonatal ou de personne à personne<sup>[21, 22]</sup>. La transmission d'une mère porteuse d'AgHBs à son nouveau-né se fait surtout lors de l'accouchement. Ce risque est de 90% si la mère est AgHBe positive (indiquant une répllication virale active) et d'environ 10% si la mère est AgHBe négative, mais AgHBs positive<sup>[3, 19]</sup>. Dans les pays de faible endémicité, la transmission a généralement lieu à un âge plus avancé par contact sexuel ou par utilisation de matériel souillé<sup>[2, 10, 23]</sup>.

Selon le guide canadien d'immunisation et l'OMS, les groupes à haut risque pour l'infection au VHB sont constitués d'individus <sup>[1, 4, 20, 24]</sup> :

- provenant d'une région à forte endémicité pour le VHB;
- ayant des relations sexuelles avec de multiples partenaires, avec un partenaire infecté par le VHB ou un partenaire à haut risque de l'être;
- ayant un contact familial étroit avec une personne infectée par le VHB;
- utilisant des drogues par injection;
- ayant reçu du sang ou des produits sanguins avant 1970;
- ayant reçu une transplantation d'organe solide;
- ayant un emploi à haut risque (travailleur de la santé) et;
- voyageant dans des zones à forte endémicité.

Cependant, il est à mentionner qu'aucun facteur de risque n'est identifié chez environ 30% des individus avec une hépatite B aiguë<sup>[1, 4]</sup>.

## 2.2 Épidémiologie

### 2.2.1 Dans le monde

En 2008, selon les données de l'OMS, plus de 2 milliards de personnes dans le monde ont eu des contacts avec le VHB et 4,5 millions de nouvelles infections survenaient annuellement avec environ 600 000 décès<sup>[20]</sup>. En 2010, il était estimé que plus de 378 millions de personnes, soit 6% de la population mondiale, étaient des porteurs chroniques du virus<sup>[1]</sup>. Cependant, le taux d'incidence de l'hépatite B a considérablement baissé ces dernières décennies grâce aux différentes mesures préventives contre le VHB<sup>[1]</sup>.

La prévalence d'AgHBs se répartit de façon inégale à travers le monde en formant trois zones distinctes d'endémicité<sup>[2, 3, 19]</sup> :

- la zone de forte endémicité avec plus de 8% de porteurs chroniques dans la population générale: Afrique subsaharienne, Asie de l'Est et Asie du Sud-est (où 50 à 95% de la population présentent des marqueurs d'infection);
- la zone d'endémicité intermédiaire avec 2 à 7% de porteurs chroniques : Europe de l'Est, Europe Méditerranéenne, Russie, Asie du Sud-ouest, Amérique centrale et Amérique du Sud; et
- la zone de faible endémicité avec moins de 2% de porteurs chroniques : Australie, Amérique du Nord, Europe Centrale, du Nord et de l'Ouest.

### 2.2.2 Au Canada

En 2008, le taux d'hépatite B aiguë rapporté au Canada, classé parmi les pays de faible endémicité, était de 0,74 cas pour 100 000 habitants<sup>[14]</sup>. On estimait alors que 0,7 à 0,9% des Canadiens étaient porteurs chroniques du VHB. Toutefois, les taux de séroprévalence d'AgHBs varient fortement selon le groupe d'âge, le pays d'origine et le lieu de résidence<sup>[7, 25]</sup>. Le taux d'incidence des cas aigus d'hépatite B a diminué au Canada depuis 1994; en 2010, ce taux était de 0,49 pour 100 000 habitants<sup>[26]</sup>.

## 2.3 Prévention par la vaccination

### 2.3.1 Description des vaccins

La vaccination contre le VHB est la meilleure méthode en matière de prévention de l'hépatite B et des conséquences de cette maladie<sup>[1, 23, 27]</sup>. Deux types de vaccins sont actuellement utilisés à travers le monde: les vaccins plasmatiques disponibles depuis 1982 et les vaccins recombinants commercialisés depuis 1986<sup>[1, 8]</sup>. Les premiers vaccins étaient des vaccins plasmatiques dérivés de plasma de porteurs chroniques du VHB<sup>[1, 2, 8]</sup>. Ils ont été progressivement remplacés par les vaccins recombinants, faits à partir d'acides désoxyribonucléiques recombinants. Les vaccins plasmatiques restent toutefois largement utilisés dans les pays à faible et moyen revenus<sup>[1, 8]</sup>. Le vaccin anti-hépatite B est disponible sous une forme monovalente ou combinée avec d'autres vaccins. Quelle qu'en soit sa forme, le vaccin est sécuritaire, immunogène, et efficace quand il est administré aux enfants et aux jeunes adultes en bonne santé<sup>[1, 2, 8]</sup>. Il doit être administré par voie intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse aux enfants de moins de 2 ans et dans le deltoïde aux enfants plus âgés et aux adultes<sup>[2, 4, 9, 18]</sup>. Le calendrier et le dosage dépendent du produit, de l'âge à la vaccination, des circonstances épidémiologiques (exposition) et du statut immunitaire de l'individu à vacciner. Généralement, deux ou trois doses sont recommandées<sup>[3, 4]</sup>. Pour qu'un sujet soit considéré comme «répondeur» et protégé, ses anti-HBs doivent atteindre, un à six mois après la vaccination, un niveau supérieur ou égal à 10 mUI/ml; les individus pour lesquels ce niveau se situe entre un et neuf ou qui n'ont pas d'anti-HBs détectables sont respectivement considérés «faibles répondeurs» ou «non-répondeurs»<sup>[18]</sup>. Au Canada deux producteurs fournissent les vaccins recombinants contre l'hépatite B: Merck Frosst qui produit *Recombivax-HB*, un vaccin monovalent et GlaxoSmithKline qui produit un vaccin monovalent, *Engerix-B*, ainsi que deux vaccins combinés, le *Twinrix* (Hépatite A- Hépatite B) et l'*Infanrix hexa* (Diphtérie-coqueluche-tétanos-Hib-polio-Hépatite B). L'*Infanrix hexa* a été approuvé pour l'utilisation clinique au Canada en 2004<sup>[4, 18, 28]</sup>.

### 2.3.2 Stratégie de prévention

En réponse à la commercialisation du premier vaccin anti-hépatite B, les pays industrialisés ont d'abord concentré leurs efforts sur la vaccination des groupes à haut risque pour l'infection au VHB<sup>[1, 5, 6]</sup>. Cependant, ces groupes étant difficilement joignables, cette première stratégie à elle seule n'a pas eu d'impacts majeurs sur l'épidémiologie de la maladie<sup>[1, 5, 6, 9, 23]</sup>. Au Canada par exemple, le taux d'incidence de l'hépatite B et le nombre de décès dus au VHB ont plus que doublé entre 1980 et 1989<sup>[23]</sup>. Il faut noter que durant cette période, une proportion des personnes à risque étaient déjà infectées avant de pouvoir recevoir le vaccin. De plus, le calendrier vaccinal était rarement respecté.

En 1991, l'OMS recommandait que l'immunisation universelle de tous les enfants soit la priorité parmi les stratégies de prévention de l'hépatite B<sup>[1, 9]</sup>. Venait ensuite la prévention de la transmission périnatale du VHB, puis le programme de rattrapage pour les personnes plus âgées<sup>[7, 9]</sup>. L'OMS recommandait ainsi à tous les pays de forte et de moyenne endémicité d'intégrer la vaccination des enfants contre le VHB dans leur programme national d'immunisation<sup>[3, 8, 9]</sup>. Dans cette recommandation, les pays à faible endémicité pouvaient également opter pour la vaccination des adolescents<sup>[3, 8]</sup>. Le programme universel de vaccination des préadolescents-adolescents semblait plus approprié pour les pays à faible endémicité puisqu'il permettait d'obtenir une protection contre le VHB juste avant la période où la plupart des infections dues à ce virus avaient lieu<sup>[8]</sup>. Quant au programme de rattrapage, il permettait de couvrir les cohortes non prises en compte par la vaccination régulière<sup>[3]</sup>. La majorité des provinces canadiennes, dont le Québec et l'Ontario, ont choisi des programmes universels de vaccination des préadolescents-adolescents. L'Île-du-Prince-Édouard et le Nouveau-Brunswick ont opté pour la vaccination des nourrissons, et la Colombie-Britannique a décidé en 2001 de vacciner les nourrissons en plus des préadolescents<sup>[29, 30]</sup>.

Pour procéder à la prévention de la transmission verticale du VHB, toutes les femmes enceintes doivent passer un test de dépistage pour le VHB lors de leur première visite

néonatale<sup>[7]</sup>. Les nouveau-nés de mères AgHBs positives doivent ensuite recevoir trois doses de vaccin selon le calendrier 0, 1, 6 mois. La première dose doit être administrée de préférence dans les 24 heures suivant la naissance en même temps que 0,5 mL d'immunoglobulines spécifiques contre le VHB<sup>[5, 7, 8]</sup>. Dans le cadre des programmes universels de vaccination des nourrissons, les enfants nés de mère AgHBs négative reçoivent 0,5 mL d'*Engerix-B* ou 0,25-0,5 mL de *Recombivax-HB* soit, à la naissance selon le calendrier 0, 1-2, 6-18 mois, soit à partir de deux mois selon le calendrier 2, 4, 6-18 mois<sup>[5]</sup>. Au Québec, les préadolescents de 8-10 ans reçoivent par voie intramusculaire, deux doses de 0,5 mL de *Twinrix pédiatrique* à six mois d'intervalle<sup>[31]</sup>. Enfin, la vaccination des 11-15 ans s'effectue avec trois doses de 0,5 mL de *Recombivax-HB* ou de d'*Engerix-B* selon le calendrier 0, 1, 6 mois, ou avec deux doses de 1,0 mL de *Recombivax-HB* ou d'*Engerix-B* selon le calendrier 0, 6 mois ou 0, 12 mois<sup>[8, 32]</sup>.

## **2.4 Résultats de la vaccination**

### **2.4.1 Immunogénicité après la vaccination primaire**

Pour être considérée comme protégée contre le VHB, une personne vaccinée doit présenter 1 à 6 mois après la vaccination un titre d'anticorps  $\geq 10$  mUI/mL (séroprotection)<sup>[33]</sup>.

#### **2.4.1.1 Immunogénicité chez les nouveau-nés et les nourrissons**

Plusieurs études ont montré que les vaccins contre l'hépatite B procurent des niveaux d'anticorps considérés protecteurs chez 92 à 100% des nouveau-nés et nourrissons<sup>[34-39]</sup>. Par exemple, avec de l'*Engerix-B* 20  $\mu$ g administré à 0, 1 et 6 mois de vie, les nouveau-nés obtenaient des titres moyens géométriques (TMG) de 56 mUI/mL<sup>[38]</sup>. Les TMG obtenus avec le *Recombivax-HB* 2,5  $\mu$ g ou l'*Engerix-B* 10  $\mu$ g administré à 2, 4 et 6 mois de vie étaient de 515 mUI/mL et 1915 mUI/mL respectivement<sup>[34]</sup>. Toujours à partir de deux mois avec du *Recombivax-HB* 2,5  $\mu$ g, les TMG s'élevaient à 1358 mUI/mL lorsque la dernière dose était administrée à 10 mois (calendrier 2, 4 et 10 mois)<sup>[35]</sup>. L'*Infanrix-hexa* donné à 2, 4 et 6 mois de vie ou à 3, 5 et 11 mois de vie procurait des TMG respectivement de 1240

mUI/mL et 4300 mUI/mL<sup>[36, 37]</sup>. Administrés en quatre doses à 2, 4, 6 et 13-16 mois de vie, ce vaccin procurait des TMG substantiellement plus élevé de 6980 mUI/mL<sup>[39]</sup>.

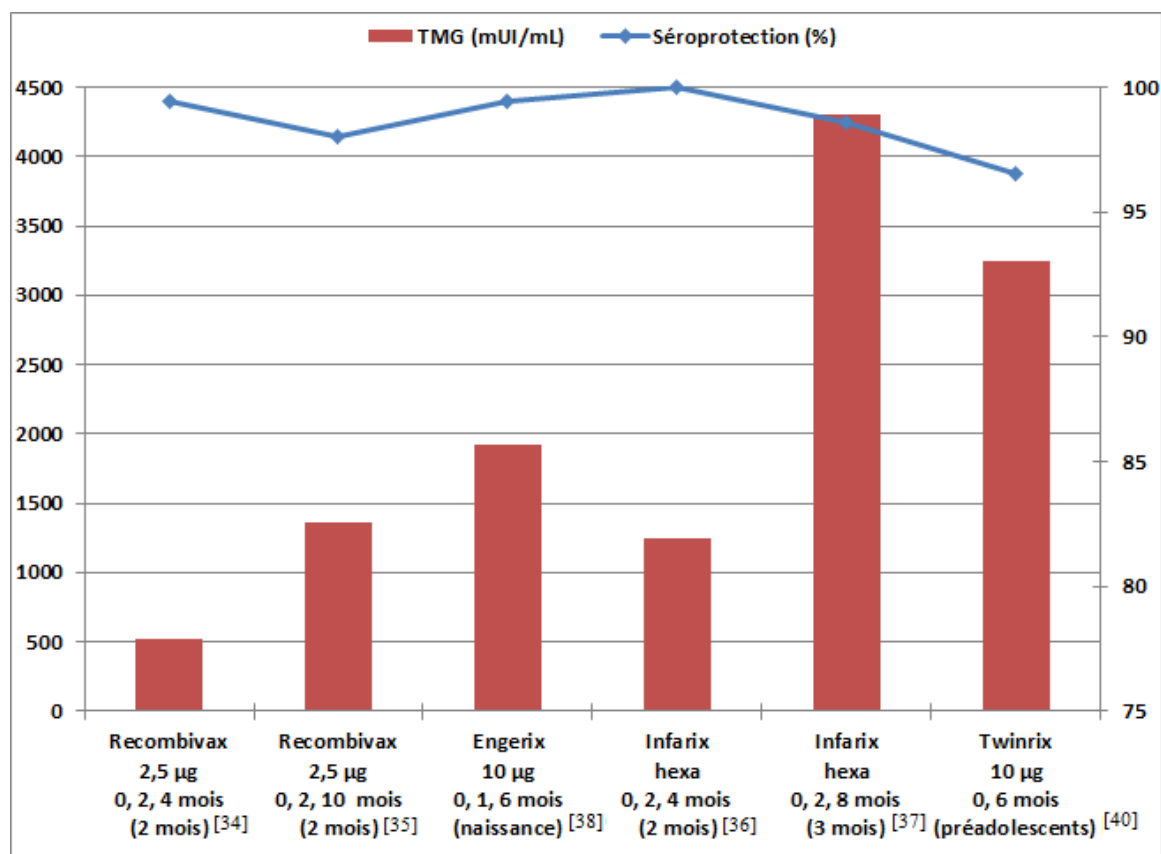
#### **2.4.1.2 Chez les préadolescents et adolescents**

Plusieurs études canadiennes ont examiné l'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite B chez les jeunes âgés de 8 à 10 ans. Duval et coll. ont montré que les vaccins *Twinrix pédiatriques* 10 µg et *Recombivax-HB* 2,5 µg administrés en deux doses à six mois d'intervalle permettent d'obtenir un titre séroprotecteur chez ≥94% des jeunes avec des TMG respectivement de 3248 mUI/ml et 742 mUI/ml<sup>[40]</sup>. Dans une autre étude de Duval et coll., ≥98% des enfants avaient un titre séroprotecteur suite à la vaccination avec trois doses de *Recombivax-HB* 2,5 µg ou d'*Engerix-B* 10 µg selon le calendrier 0, 1 et 6 mois, les TMG étant respectivement de 3800 mUI/ml et 7307 mUI/ml<sup>[41]</sup>.

#### **2.4.1.3 Sommaire des données d'immunogénicité après la vaccination primaire**

Les TMG obtenus avec une primo-vaccination durant les premiers six mois de vie sont relativement bas (Figure 1). Cependant, avec le vaccin hexavalent, *Infanrix hexa*, donné à partir de deux-trois mois selon le calendrier 0, 2 et 8 mois, les titres d'anticorps ne sont pas inférieurs à ceux observés chez les préadolescents vaccinés avec deux doses de *Twinrix*. Des TMG élevés assurent généralement une persistance des anticorps plus longue; toutefois, l'importance cliniques des variations des TMG reste inconnue.

Figure 1. TMG et séroprotection après une primo-vaccination chez les nouveau-nés, les nourrissons et les préadolescents<sup>[34-37, 40]</sup> :



#### 2.4.2 Efficacité du vaccin contre l'hépatite B

Les stratégies de vaccination contre l'hépatite B ont permis de réduire considérablement la transmission du VHB, le taux d'incidence et la prévalence du portage dans les cohortes immunisées. Ces changements épidémiologiques s'observent tant dans les zones de forte endémicité que dans les zones de faible endémicité<sup>[1, 2]</sup>. En Alaska, par exemple, où 3,2% des enfants étaient AgHBs positifs, aucun cas chronique n'a été rapporté chez les enfants de moins de 10 ans 10 ans après le début du programme de vaccination<sup>[1]</sup>. De même, environ 20 ans après l'implantation de la vaccination en Italie, le taux d'incidence de cas aigus est passée de 11 pour 100 000 habitants en 1987 à 1,6 cas pour 100 000 habitants en 2006. Par ailleurs, la prévalence du portage d'AgHBs est passée de 9,8% en 1984 à 0,7% en 1999



chez les jeunes Taïwanais âgés de moins de 15 ans et de 10 à 0,6% chez les enfants gambiens.

#### **2.4.2.1 Efficacité chez les enfants nés de mère AgHBs négative**

L'efficacité des vaccins recombinants et plasmatiques administrés en 3 ou 4 doses à des enfants nés de mère AgHBs négative et vaccinés durant la première année de vie a été évaluée par Poorolajal et collaborateurs dans une méta-analyse de 34 cohortes totalisant 9356 individus<sup>[16]</sup>. Dans cette méta-analyse, les auteurs ont trouvé que l'incidence cumulative de l'infection au VHB était de 0,007 (IC 95% : 0,005 - 0,010) 5 à 20 ans après la vaccination primaire. Cette incidence cumulative variait entre 0 et 0,094 d'une étude à une autre.

Des études effectuées en Chine, en Italie et en Égypte 5-22 ans post-vaccination montrent une efficacité contre l'infection clinique de 100%<sup>[42-44]</sup>. Pour ce qui est de l'efficacité contre le portage, celle-ci avoisine les 100% au travers des différentes études. En effet, Van Der Sande et coll., dans son étude gambienne comparant 492 enfants vaccinés et 492 non-vaccinés, a observé une efficacité de 96,6% 15 ans post-vaccination<sup>[45]</sup>. Parmi 9 356 individus vaccinés 5-20 ans auparavant, Poorolajal et ses collaborateurs n'ont trouvé qu'un seul cas d'hépatite B chronique<sup>[46]</sup>. Enfin, Bialek et coll. et Liu et coll. ont trouvé une efficacité contre le portage de 100% respectivement 15 et 12 ans post primo-vaccination en Micronésie et en Chine<sup>[47, 48]</sup>.

#### **2.4.2.2 Efficacité chez les enfants nés de mère AgHBs positive**

Lee et coll. a montré dans une méta-analyse de 29 essais randomisés que le vaccin contre l'hépatite B administré dans le premier mois de vie aux enfants nés de mères AgHBs positives selon différents calendriers réduit le risque d'infection au VHB. Quatre de ces 29 études, comparant les enfants vaccinés aux enfants ayant reçu un placebo ou aucune médication, ont montré un risque relatif de 0,28 (IC 95 % : 0,20 à 0,40)<sup>[49]</sup>. Dans une autre

méta-analyse de 32 études où 5 650 nouveau-nés avaient tous reçu au moins trois doses du vaccin avec ou sans immunoglobulines, Zheng et coll. a observé que seulement 4,32% avaient développé une infection chronique au VHB dans l'année suivant l'administration de la troisième dose de vaccin<sup>[50]</sup>. Il faut noter qu'il existe des variations entre les résultats des études ayant mesuré l'efficacité de la vaccination chez les enfants nés de mère AgHBs positives. Ces variations sont dues à la proportion de mères AgHBe positives.

### **2.4.3 Couverture vaccinale et impact épidémiologique de la vaccination au Québec**

Au Québec, la couverture vaccinale du programme de vaccination scolaire a variée de 85 à 90% depuis sa mise en œuvre en 1995 et était de 86% en 2012<sup>[11]</sup>. Les mesures de prévention en place ont presque permis de faire disparaître l'infection au VHB dans les cohortes immunisées comme en témoigne la forte diminution du taux d'incidence de l'hépatite B chez les jeunes de 10-19 ans<sup>[4, 19, 51]</sup>. Le taux d'incidence de l'hépatite B a également chuté dans les autres groupes d'âge<sup>[4, 51]</sup>. Dans la population générale du Québec, elle a diminué de 95% de 1993 à 2010 (6,5/100 000 à 0,3/100 000)<sup>[14, 19]</sup>.

## **CHAPITRE III : OBJECTIFS**

### **3.1 Objectif général**

L'objectif général de cette étude est de dresser, à partir d'une vigie rehaussée des données de surveillance, un bilan épidémiologique de l'hépatite B au Québec chez les personnes âgées de moins de 20 ans durant la période 2005-2013 en vue de déterminer le nombre additionnel de cas qui pourraient être prévenus par un programme de vaccination des nourrissons par rapport au programme actuel chez les préadolescents.

### **3.2 Objectifs spécifiques**

Les objectifs spécifiques sont les suivants:

1. Comparer la protection à long terme d'une vaccination des nouveau-nés/nourrissons et des préadolescents/adolescents;
2. Estimer l'évolution du taux d'incidence de l'hépatite B dans la population générale et par groupes d'âge de 1990 à 2013 au Québec;
3. Estimer le nombre de cas d'hépatite B aigue chez les personnes âgées de 0-9 ans qui auraient pu être évités entre 2005 et 2013 s'il y avait eu un programme de vaccination des nourrissons administré à partir de l'âge de 2 mois;
4. Estimer la prévalence des facteurs de risque chez les cas d'hépatite B âgées de 0-19 ans survenus entre 2005 et 2009.



## CHAPITRE IV : MÉTHODES

### 4.1 Objectif spécifique 1

#### 4.1.1 Stratégie de recherche

La persistance de l'immunité chez les enfants vaccinées contre le VHB est bien établie pour une période de moins de 15 ans<sup>[52]</sup>. Nous avons donc mené interrogé la base de données PubMed en août 2014 afin d'identifier les études rapportant les données d'immunogénicité chez les nouveau-nés, les nourrissons, les préadolescents et les adolescents 15 ans et plus après la vaccination primaire. Compte tenu du début des programmes universels de vaccination en 1984, la date de publication des articles a été restreinte à la période 1999-2014. Plusieurs stratégies de recherche construites avec les mots clés *hepatitis B*, *vaccine*, *long-term* et *persistence* ont été employées. Tant que les études fournissaient des données d'immunogénicité dans l'article ou dans leur résumé en français, anglais, espagnol, roumain, russe ou italien, elles étaient retenues. Nous avons également effectué la recherche d'articles dans la bibliographie des études retenues.

La sélection des articles et l'extraction des données ont été effectuées par T.V. Porgo et par V. Gilca.

#### 4.1.2 Sélection des études

Seules les études menées auprès d'enfants nés de mère AgHBs- étaient considérées éligibles. Les études qui ne mentionnaient pas l'âge lors de la première dose de vaccin étaient exclues. Pour celles où plusieurs calendriers vaccinaux étaient utilisés, l'âge de la première dose de vaccin pour chaque sous-groupe devait être indiqué.

Plusieurs années après la vaccination primaire, un certain nombre d'individus conservent leurs anticorps anti-HBs et restent ainsi protégés contre l'infection au VHB (persistance des anticorps). Les personnes chez qui les anticorps ne sont plus détectables peuvent tout de

même avoir conservé une mémoire immunitaire et après une dose de rappel retrouver des TMG  $\geq 10$ UI/ml (persistance de la mémoire immunitaire) leur conférant une protection contre l'infection et contre le portage chronique du virus<sup>[33]</sup>.

Pour les études rapportant uniquement la présence d'anticorps sans examiner la persistance de la mémoire immunitaire, nous avons exclu celles qui ne présentaient pas la proportion de personnes vaccinées avec une concentration d'anti-HBs+. Pour les études rapportant la persistance de la mémoire immunitaire, nous avons retenu celles qui présentaient des résultats pour la cohorte totale; les études où la présence de la mémoire immunitaire a été mesurée et présentée seulement dans certains sous-groupes ont été exclues.

#### **4.1.3 Extraction et analyse des données**

Les données extraites incluaient la période de l'étude ; le type de vaccin, la dose et le calendrier vaccinal utilisés pour la vaccination primaire et la dose de rappel s'il y avait lieu ; la durée de suivi et les résultats sérologiques avant et après la dose de rappel.

Les données de séropositivité (anti-HBs détectables), de séroprotection et les TMG chez les personnes vaccinées à la naissance et celles dont la vaccination a débuté à 1-3 mois ont été comparées à celles obtenues chez les préadolescents et adolescents selon l'âge de la première dose de vaccin, le nombre de doses et le calendrier vaccinal. Pour la séropositivité et la séroprotection, une analyse groupée, pondérée par le nombre de sujets dans chaque étude.

## **4.2 Objectifs spécifiques 2, 3 et 4**

### **4.2.1 Devis**

Cette étude descriptive rétrospective a été réalisée à partir des cas d'hépatite B rapportés au fichier provincial dépersonnalisé de surveillance des maladies à déclaration obligatoire

(MADO) du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Dans le cadre de leur mandat de surveillance des MADO, les Directions Régionales de Santé Publique (DRSP), qui reçoivent les déclarations des médecins ou des laboratoires<sup>[12]</sup>, saisissent les informations principales dans le fichier provincial des MADO après avoir effectué les enquêtes épidémiologiques. Cependant, le fichier MADO ne contient qu'une partie des informations recueillies lors de ces enquêtes. Pour la surveillance rehaussée réalisée dans le cadre de la présente étude, l'analyse s'est basée sur les questionnaires d'enquête épidémiologique (Annexe 1).

## **4.2 Population à l'étude**

### **4.2.1 Éligibilité**

L'étude a porté sur tous les cas d'hépatite B déclarés au cours de la période 2005-2013 chez les jeunes âgés de moins de 20 ans dans la province du Québec (Tableau 2). Les cas étaient classés comme aigus, chroniques ou sans précision selon les définitions données ci-dessous.

### **4.2.2 Définition de cas**

#### Cas aigu :

1. Tout patient avec une confirmation de laboratoire de la présence d'IgM anti-HBc et d'AgHBs qui manifestait une symptomatologie clinique d'hépatite aiguë (ictère et urines foncées) et une augmentation des enzymes AST ou ALT et
2. Tout nouveau-né d'une mère porteuse, avec une confirmation de laboratoire de la présence d'AgHBs même en l'absence de symptômes.

#### Cas chronique :

1. Tout patient avec deux confirmations de laboratoire à au moins six mois d'intervalle de la présence d'AgHBs ou d'ADN du virus de l'hépatite B et

2. Tout patient sans manifestations cliniques d'une hépatite B aiguë qui a une confirmation de laboratoire de la présence d'AgHBs et l'absence d'IgM anti-HBc.

#### Cas sans précision :

Tout patient avec une confirmation de laboratoire de la présence d'AgHBs pour lequel on n'a pas d'information sur la présence de symptômes d'hépatite et qui n'a pas de confirmation du statut aigu ou chronique. La déclaration de ces cas provient généralement des laboratoires et n'est accompagnée d'aucun test de fonction hépatique; aucun contact avec le médecin ou le patient n'a été possible ou n'a pas permis de savoir s'il s'agissait d'un cas aigu ou chronique.

Les données sérologiques obtenues lors de la déclaration de cas et des tests ultérieurs ont permis la confirmation et, éventuellement, la reclassification de certains cas.

### **4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### Critères d'inclusion :

Tout cas d'hépatite B aiguë, sans précision ou chronique, âgé de moins de 20 ans, déclaré entre 2005 et 2013.

#### Critère d'exclusion :

Tout cas âgé de moins de 20 ans déjà déclaré dans le fichier MADDO entre 2005 et 2013.

### **4.3 Collecte des données**

À partir du fichier central dépersonnalisé des cas de MADDO, chaque DRSP a reçu la liste des cas aigus, sans précision et chroniques âgés de moins de 20 ans survenus entre 2005 et 2009 avec le sexe, l'âge et la date d'épisode de chaque cas. Ceci a permis aux DRSP d'identifier les questionnaires d'enquêtes épidémiologiques réalisées lors de la déclaration



de ces cas. Pour les cas «sans précision» pour lesquels le questionnaire était incomplet, une infirmière de la DRSP a tenté de contacter ces patients pour compléter l'enquête. Les DRSP ont fait parvenir une copie dépersonnalisée de tous ces questionnaires à l'équipe de recherche.

#### **4.3.1 Variables démographiques**

Sex

Âge au moment de la déclaration et âge lors de l'entrée au Canada/Québec pour les enfants immigrants :

L'âge au moment de la déclaration et l'âge d'entrée au Canada/Québec ont été directement tirés des questionnaires d'enquêtes lorsqu'ils étaient clairement indiqués. En l'absence d'indication claire, l'âge du cas au moment de la déclaration a été obtenu à partir de la date d'épisode et de la date de naissance.

Pour les individus de moins de 20 ans dont le numéro MADO était connu, l'âge au moment de la déclaration ainsi que la date de déclaration ont pu être confirmés grâce à la liste MADO dépersonnalisée.

Lieu de naissance et provenance de la famille :

Les données sur le lieu de naissance (pays ou province pour les résidents du Canada) et sur la provenance de la famille immédiate du cas ont été recueillies à partir de la section démographique des questionnaires d'enquêtes, ainsi qu'à partir des notes de l'infirmière.

### 4.3.2 Vaccination

Le statut vaccinal a été catégorisé comme vacciné adéquatement avec preuve, vacciné partiellement avec preuve, vacciné sans preuve écrite, non-vacciné et statut vaccinal inconnu. Chacun des statuts a été défini comme mentionné ci-dessous :

Vacciné adéquatement avec preuve :

1. Toute personne ayant reçu trois doses du vaccin monovalent contre l'hépatite B ou, pour les préadolescents/adolescents, deux doses du vaccin bivalent à six mois d'intervalle et
2. Tout individu né d'une mère porteuse et ayant reçu trois doses du vaccin monovalent et des immunoglobulines conformément aux recommandations en vigueur.

Vacciné partiellement avec preuve :

1. Tout individu ayant reçu une ou deux dose(s) du vaccin monovalent contre l'hépatite B et
2. Tout cas pour lequel les notes indiquaient qu'il/elle avait été vacciné(e) en milieu scolaire avec une ou deux doses (0-2 mois d'intervalle).

Vacciné sans preuve :

Toute personne qui dit avoir été vaccinée mais pour laquelle aucune preuve écrite n'était disponible.

Non-vacciné :

Toute personne n'ayant reçu aucune dose de vaccins contre l'hépatite B.

Statut vaccinal inconnu :

Tout individu pour lequel aucune donnée sur le statut vaccinal n'était disponible.

Âge lors de(s) la vaccination(s) :

L'âge lors de(s) la vaccination(s) a pu être déterminé grâce aux dates de vaccination et de naissance du cas. La mention 'vacciné(e) en milieu scolaire' dans les notes de l'infirmière a également permis de situer l'âge lors de(s) la vaccination(s) entre 8 et 10 ans.

Lieu de(s) la vaccination(s) :

Les données sur le lieu de la vaccination ont été extraites dans la section du questionnaire réservé au statut vaccinal ou dans les notes de l'infirmière.

### **4.3.3 Facteurs de risque**

Naissance en pays endémique

Milieu de vie à haut risque :

1. séjour en milieu carcéral;
2. séjour dans un centre d'accueil et de réadaptation;
3. séjour dans une famille d'accueil, une maison d'hébergement, un camp de réfugiés, un orphelinat et
4. itinérance (sans domicile fixe).

Contact avec un cas connu d'hépatite B :

1. néonatal;
2. familial (excluant la mère et les contacts sexuels);
3. par relation sexuelle;
4. par usage de drogues injectables (UDI) avec partage de matériel et
5. dans le milieu de vie.

Exposition percutanée :

1. intervention chirurgicale;
2. tatouage, perçage, partage de rasoir, partage d'accessoires de manucure, piqûre d'aiguille souillée et
3. morsure avec bris de la peau.

Transfusion sanguine dans un autre pays ou avant 1989 au Canada

Activités sexuelles :

1. relation sexuelle non protégée avec un partenaire à risque et
2. partenaires sexuels multiples.

Voyage dans un pays endémique avec comportements à risque :

1. relation sexuelle non protégée avec une personne vivant dans le pays visité;
2. exposition percutanée;
3. transfusion sanguine;
4. soins de santé et
5. autres.

#### **4.4 Analyse des données**

##### **4.4.1 Critères pour un cas évitable**

Nous avons déterminé à partir de critères mutuellement exclusifs si les cas aigus chez les 0-9 ans et les cas aigus chez les 0-19 ans survenus entre 2005 et 2009 au dans la province auraient été évités s'il y avait eu un programme de vaccination du nourrisson en place au Québec lorsqu'ils sont nés.

##### **4.4.2 Analyses statistiques**

Le taux d'incidence annuelle de l'hépatite B aiguë au cours des années de l'étude a été calculée en divisant le nombre de cas par le nombre total d'enfants obtenu à partir des données de recensement de l'Institut de la statistique du Québec<sup>[14, 53]</sup>. La prévalence de chaque facteur de risque et son intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés avec des catégories mutuellement exclusives dans les différents groupes d'âge. Ils ont aussi été calculés avec des catégories non mutuellement exclusives selon le lieu de naissance (Québec ou hors Québec).

Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

## **CHAPITRE V : CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES**

Les données transmises à l'équipe de recherche ne contenaient que des renseignements anonymes sur les cas d'hépatite B ne permettant pas d'identifier les individus. Conformément à la politique des trois conseils, ce projet a donc bénéficié de l'exemption d'être approuvé par un comité d'éthique de la recherche.

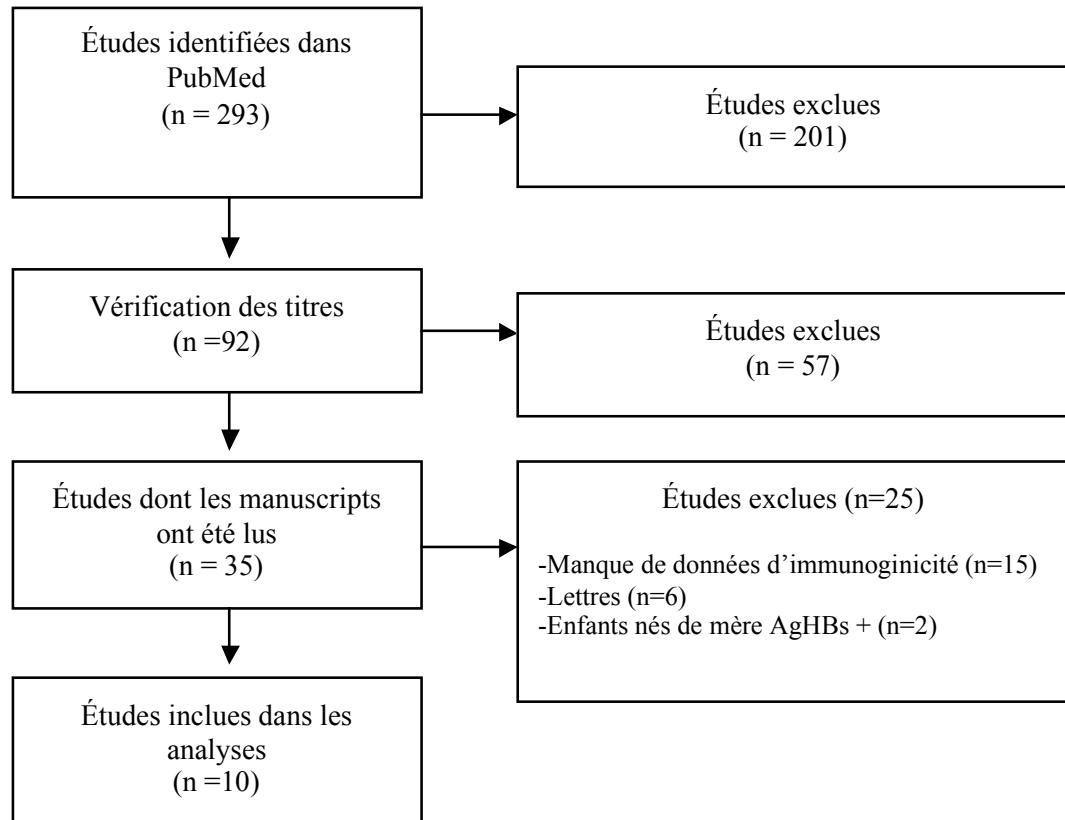


## **CHAPITRE VI : COMPARAISON DE LA PROTECTION À LONG TERME CONTRE L'HÉPATITE B OBTENUE PAR UNE VACCINATION DES PRÉADOLESCENTS/ADOLESCENTS À PARTIR D'UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

### **6.1 Résultats de la recherche bibliographique**

Au total, 293 études ont été identifiées et 35 mentionnaient la présence d'anticorps et/ou la persistance de la mémoire immunitaire 15 ans après la vaccination primaire de nouveau-nés, nourrissons, préadolescents ou adolescents dans leur résumé. Après lecture des articles, 10 ont été retenus pour l'analyse de la persistance de l'immunité, dont cinq rapportant aussi des données sur la mémoire immunitaire (Tableau 1). Parmi les 10 études retenues, huit concernaient la vaccination des nourrissons et deux la vaccination des préadolescents. Six études ont été effectuées chez des personnes vaccinées à la naissance et deux chez des individus vaccinés à partir de l'âge de trois mois.

Figure 2 : Diagramme de sélection des articles pour la revue de la littérature





**Tableau 1. Persistance des anticorps et de la mémoire immunitaire 15 ans et plus après la vaccination primaire contre le virus de l'hépatite B**

| Auteurs,<br>Journal,<br>Année  | Pays<br><br>Période de<br>suivi               | Nombre<br>de<br>sujets | Âge lors de la<br>première dose | Vaccination primaire :<br>Nom/type de vaccin<br>Dose et calendrier<br>vaccinal | Durée du<br>suivi<br>(années) | Données sérologiques<br>Après le suivi/avant la<br>dose de rappel | Dose de rappel :<br>Nom/type de<br>vaccin<br><br>Dose et calendrier<br>vaccinal | Données sérologiques<br>Après la dose de<br>rappel    |
|--|---|------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|---|---|---|
|  |   |                        |                                 |  |                               | % séropositifs<br>% séroprotégés<br>TMG                           |   | % séropositifs<br>% séroprotégés<br>TMG               |
| <b>Nouveau-nés et nourrissons</b>  |   |                        |                                 |  |                               |   |   |   |
| Alfaleh et al. <sup>[54]</sup><br>Journal of Infection<br>2008                       | Arabie<br>Saoudite<br>1989-2008               | 105                    | Naissance                       | Engerix B<br>10 µg<br>ou Recombivax-HB<br>5 µg<br>0, 1 et 5 mois               | 18                            | 62,9% anti-HBs+   |   |   |
| Bialek et al. <sup>[47]</sup><br>The Pediatric Infectious<br>Disease Journal<br>2008 | État Fédéral de<br>la Micronésie<br>1989-2007 | 96                     | Naissance                       | 5 µg à 0 mois<br>2,5 µg à 2 et 6 mois  | 15                            | 4,1% anti-HBs+<br>4,1% ≥10 mIU/ml                                 | Recombivax-HB<br>5 µg   | 47,9% ≥10 mIU/ml                                      |
| Hammit et al. <sup>[15]</sup><br>Vaccine<br>2007                                     | États-Unis<br>1991-2006                       | 37                     | Naissance                       | Recombivax-HB<br>2,5 µg<br>0, 1-3 et 6-9 mois                                  | 14,6                          | 5% anti-HBs+<br>5% ≥10 mIU/ml<br>TMG=1 mIU/ml                     | Recombivax-HB<br>5 µg   | 1 mois après:<br>62% ≥10 mIU/ml<br>TMG=23 mIU/ml      |
| Poovorawan et al. <sup>[16]</sup><br>Vaccine<br>2010                                 | Thaïland<br>1986-2008                         | 36                     | Naissance                       | Engerix B<br>10 µg<br>0, 1, 2 et 6 mois  | 20                            | 86,1% anti-HBs+<br>63,9% ≥10 mIU/ml<br>TMG=17,4 mIU/ml            | Engerix B<br>0,5 mL   | 100% anti-HBs+<br>100% ≥10 mIU/ml<br>TMG=854,2 mIU/ml |
| Saffar et al. <sup>[55]</sup><br>Hepat Mon.<br>2014                                  | Iran<br>1993-2013                             | 510                    | Naissance                       | 0, 2 et 6 mois<br>Vaccin non rapporté  | 20                            | 47% anti-HBs+<br>TMG=19 mIU/ml                                    |   |   |
| Spradling et al. <sup>[60]</sup><br>Clinical and Vaccine<br>Immunology<br>2013       | American<br>Samoa<br>1980-2010                | 153                    | Naissance                       | Vaccin recombinant et<br>plasmatisque<br>Calendrier non rapporté               | 18-23                         | 47,7% anti-HBs+   |   |   |

**Nourrissons**

|  |                     |     |          |   |    |   |                         |  |
|--|---------------------|-----|----------|---|----|---|-------------------------|--|
| Da Villa et al. <sup>[56]</sup><br>Vaccine<br>2007             | Italie<br>1988-2006 | 112 | 3 mois   | Engerix B<br>10 µg<br>0, 2 et 6 mois      | 18 | 75% anti-HBs+                                       |                         |  |
| Spada et al. <sup>[57]</sup><br>Clin Microbiol Infect<br>2014  | Italie<br>1993-2010 | 372 | 3 mois   | Engerix B<br>10 µg<br>0, 2 et 6 mois      | 17 | 93,5% anti-HBs+<br>82,3% ≥10 mIU/ml<br>TMG=29mIU/ml |                         |  |
| <b>Préadolescents</b>  |                     |     |          |   |    |   |                         |  |
| Gilca et al. <sup>[59]</sup><br>Vaccine<br>2013                | Canada<br>1995-2012 | 223 | 8-10 ans | Engerix B<br>10 µg<br>0, 1 et 6 mois      | 15 | 99,6% anti-HBs+<br>76,6% ≥10 mIU/ml<br>TMG=51mIU/ml | Engerix B<br>0,5 mL     | Un mois après :<br>100% anti-HBs+<br>99,1% ≥10 mIU/ml<br>TMG=13946mIU/ml |
| Gilca et al. <sup>[58]</sup><br>Hum Vaccine Immunother<br>2013 | Canada<br>1996-2012 | 176 | 8-10 ans | Recombivax-HB<br>2.5 µg<br>0, 1 et 6 mois | 15 | 86,9% anti-HBs+<br>68,2% ≥10 mIU/ml<br>TMG=28mIU/ml | Recombivax-HB<br>2,5 mL | 100% anti-HBs+<br>99,4% ≥10 mIU/ml<br>TMG=11232 mIU/ml                   |

## 6.2 Immunogénicité chez les nouveau-nés et les nourrissons

### 6.2.1 Persistance des anticorps

Parmi les quatre études où les enfants avaient reçu une vaccination primaire à trois doses commençant à la naissance, 15 à 20 ans plus tard, deux études trouvaient des anticorps détectables chez 4% et 5% des enfants (n=133) [15, 47]. Cette proportion était substantiellement plus élevée dans les deux autres études (47% et 63%)<sup>[54, 55]</sup>. Les TMG étaient disponibles dans deux études (n=547) et étaient de 1 mUI/ml et 19 mUI/ml [15, 55]. Dans une étude où 36 enfants avaient été vaccinés dès la naissance avec quatre doses d'*Engerix-B* 10 µg à 0, 1, 2 et 6 mois, 86% des individus avaient des anticorps anti-HBs détectables 20 ans après la vaccination<sup>[16]</sup>. Les TMG étaient de 17 mUI/ml et 64% des individus avaient un titre séroprotecteur.

Parmi les enfants ayant reçu leur première dose à trois mois de vie, la présence d'anticorps détectables 17-18 ans après la primo-vaccination était plus élevée soit 75% et 94% (n=484)<sup>[56, 57]</sup>. Dans une étude où 372 enfants avaient été vaccinés à partir de trois mois, 82% d'entre eux avaient un titre séroprotecteur et les TMG étaient de 29 mUI/ml<sup>[57]</sup>.

### 6.2.2 Persistance de la mémoire immunitaire

Dans la cohorte où 4% des individus avaient des anticorps détectables 15 ans après une vaccination commençant à la naissance, seuls 48% de ces personnes avaient un titre séroprotecteur après une dose de rappel<sup>[47]</sup>. Parmi les 37 individus vaccinés à l'âge de 0, 1 et 6 mois avec du *Recombivax-HB* 2,5 µg environ 15 ans auparavant, 5% et 62% avaient un niveau séroprotecteur d'anticorps respectivement avant et après une dose de rappel, les TMG étant de 1 mUI/ml et 23 mUI/ml<sup>[15]</sup>. Dans l'étude avec quatre doses administrées aux 37 enfants dès la naissance, 100% des vaccinés répondaient à une dose de rappel 20 ans après la vaccination<sup>[16]</sup>.

## **6.3 Immunogénicité chez les préadolescents et les adolescents**

### **6.3.1 Persistance des anticorps**

Les deux études sélectionnées ont été menées au Québec auprès de jeunes vaccinés dans le cadre du programme scolaire à 8-10 ans<sup>[58, 59]</sup>. Chez les personnes qui avaient reçu du *Recombivax-HB* 2,5 µg (n=176) et de l'*Engerix-B* 10 µg (n=223) administrées à 0, 1 et 6 mois, respectivement 87% et >99% étaient toujours anti-HBs+ 15 ans plus tard. Chez les personnes ayant reçu de l'*Engerix-B* 10 µg, la proportion de personnes avec un titre séroprotecteur, 77% contre 68% ainsi que les TMG, 51 mUI/ml contre 28 mUI/ml, étaient plus élevés que chez les personnes vaccinées avec du *Recombivax-HB*.

### **6.3.3 Persistance de la mémoire immunitaire**

Deux études ont évalué la persistance de la mémoire immunitaire chez les préadolescents. Après la dose de rappel, un titre séroprotecteur était présent chez 99% des vaccinés 15 ans après la vaccination primaire<sup>[58, 59]</sup>. Dans le groupe des 176 préadolescents vaccinés avec du *Recombivax-HB* 2,5 µg, les TMG passaient de 28 mUI/ml à 11 232 mUI/ml, dans celui des 223 préadolescents vaccinés avec l'*Engerix-B* 10 µg, ils passaient de 51 mUI/ml à 13 946 mUI/ml.

## **6.4 Sommaire des données d'immunogénicité chez les personnes vaccinées en bas-âge contre celles vaccinées à la préadolescence**

L'analyse groupée des différentes études montre que la proportion d'individus qui présentent encore des anticorps détectables 15 à 20 après leur vaccination primaire est la plus élevée chez les adolescents (94%, IC : 92%-96%), légèrement inférieure chez les nourrissons vaccinés à partir de 3 mois (89%, IC : 87%-92%), et nettement plus faible chez ceux qui ont été vaccinés à la naissance (44%, IC : 40%-77%), (Figure 3).

Après une dose de rappel, la présence d'un titre séroprotecteur 15 ans après la vaccination primaire était présente chez 99% (IC : 98%-100%) des individus chez les personnes vaccinées à 8-10 ans<sup>[58, 59]</sup> mais chez 62% (IC : 55%-69%) de ceux vaccinés dès la naissance<sup>[15, 16, 47]</sup>. Par ailleurs, les TMG obtenus après une dose de rappel étaient nettement

plus élevés lorsque la primovaccination avait été donnée à des préadolescents plutôt qu'à la naissance (Figures 4 et 5).

Figure 3. Proportion de sujets avec des anticorps détectables 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite B selon l'âge à la première dose<sup>[15, 16, 47, 56-60]</sup> :

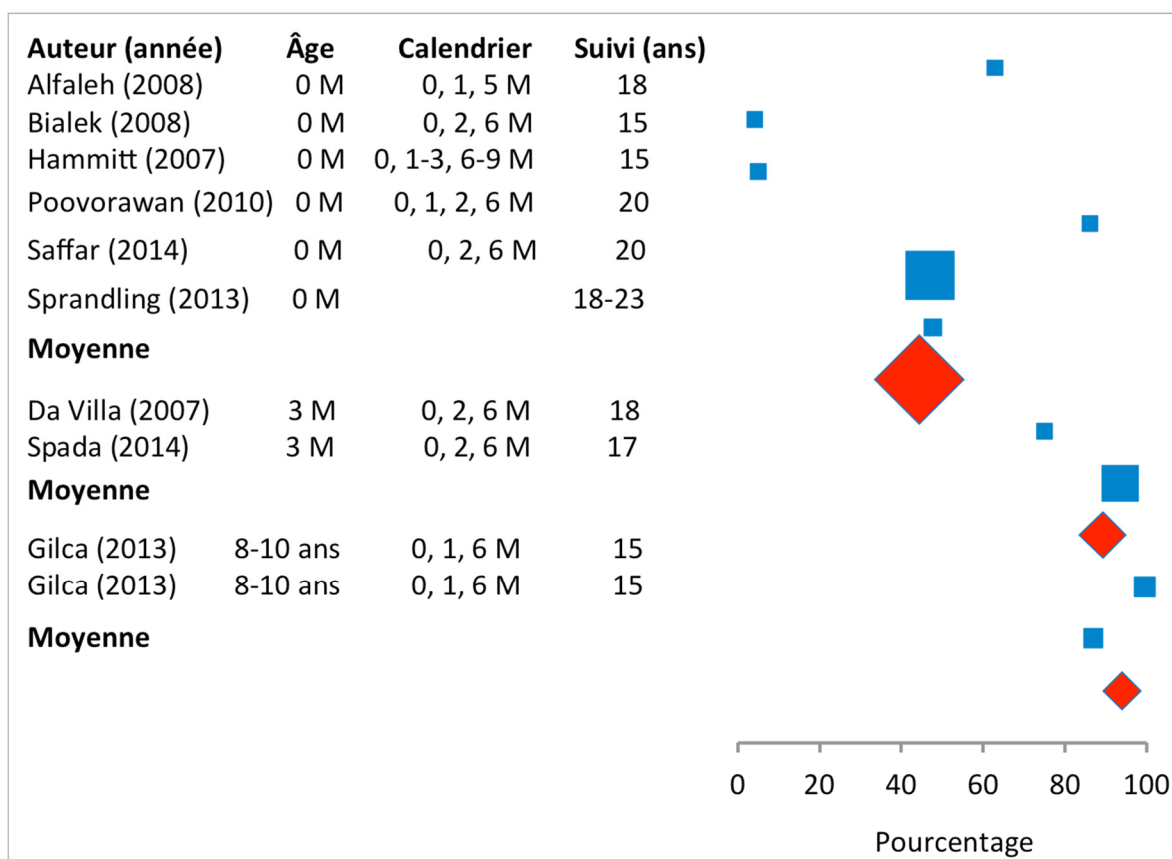


Figure 4. Proportion de sujets démontrant une persistance de la mémoire immunitaire 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite B selon l'âge à la première dose [15, 16, 47, 58, 59] .

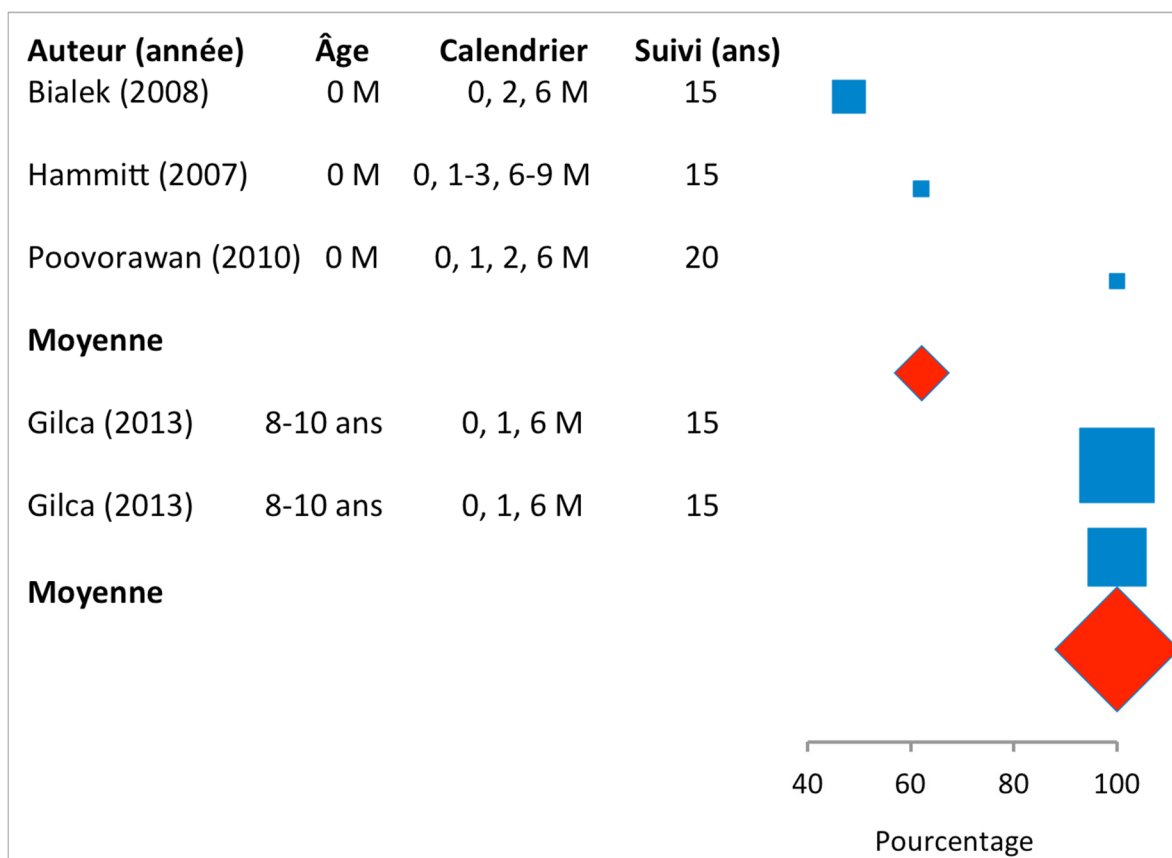
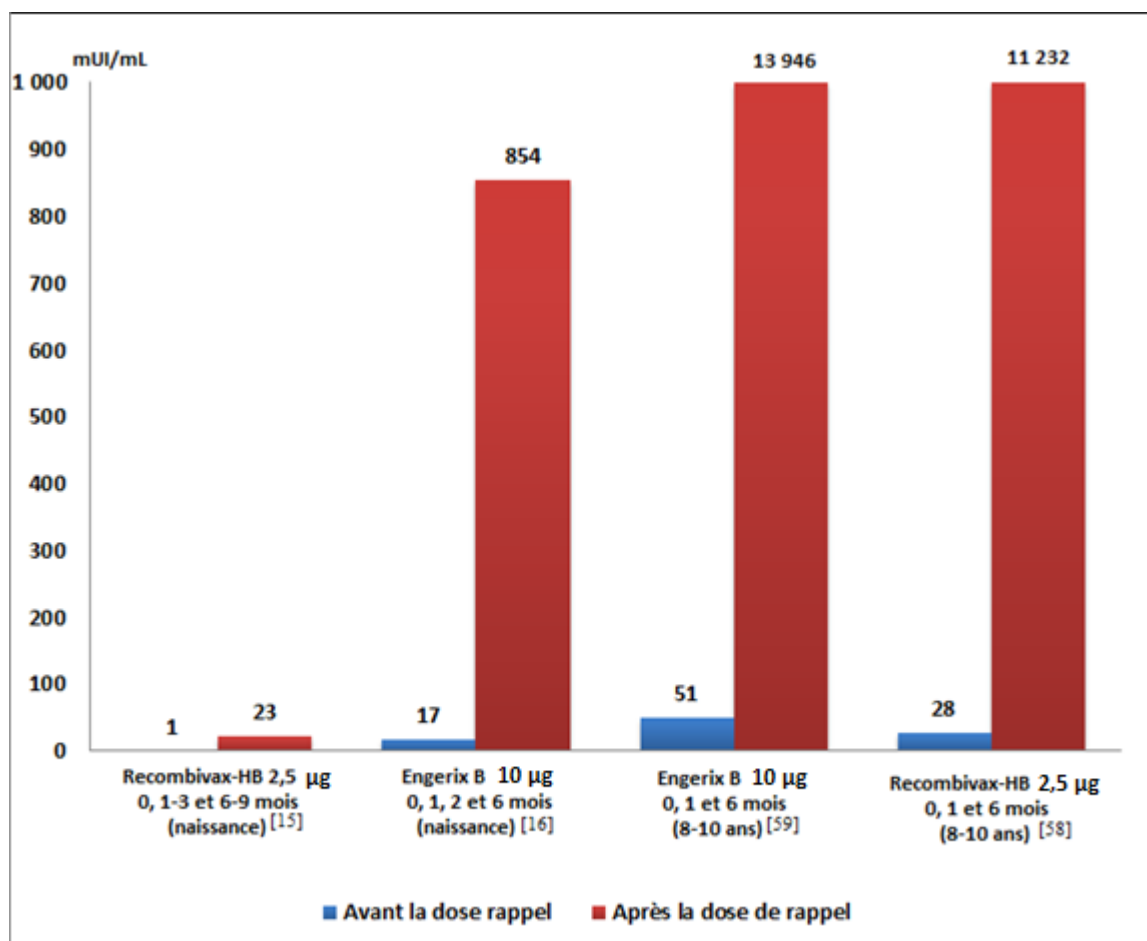


Figure 5 : TMG avant et après une dose de rappel 15 ans et plus après la vaccination primaire contre l'hépatite B selon l'âge à la première dose<sup>[15, 16, 58, 59]</sup> :





## **CHAPITRE VII : RÉSULTATS AYANT PERMIS LA PRÉPARATION DE L'ARTICLE**

L'article préparé dans le cadre de ce mémoire est une synthèse d'un plus grand ensemble d'analyses. Cependant, compte tenu de l'état actuel de la littérature scientifique et des résultats qui pourraient intéresser un lectorat international, il a été décidé d'écrire un article sous un format d'une communication courte (short report). Nous présentons ici les résultats des analyses préparatoires ayant permis de préparer l'article et qui ne sont pas inclus dans l'article.

### **7.1 Population de l'étude**

Dans le fichier MADO, entre 2005 et 2013, il y avait 11 cas d'hépatite B aigue chez les 0-9 ans et deux chez les 10-19 ans et tous étaient survenus avant 2010. Par ailleurs, pour la période de 2005 à 2009 où s'est faite l'analyse des facteurs de risque et des cas qui auraient pu être évités par un programme de vaccination des nourrissons, MADO recensait 36 cas chroniques et quatre cas sans précision chez les 0-9 ans et 118 cas chroniques et 26 cas sans précision chez les 10-19 ans. Après validation, cinq cas ont été exclus : un des cas aigus de 0-9 ans avait été déclaré deux fois sous des numéros MADO différents et quatre cas chroniques avaient fait leur maladie avant 2005. Nous avons demandé les dossiers d'enquête épidémiologique des 196 patients restants et en avons reçu 184 (93%) (Tableau 2).

Pour les 50 cas d'hépatite B rapportés dans le fichier MADO chez les enfants âgés de moins de 10 ans, 48 questionnaires (96%) ont été reçus et analysés (Tableau 2). À la lumière des données du questionnaire d'enquête épidémiologique, un cas aigu et deux cas sans précision ont été reclassés comme cas chroniques. Pour les 10 à 19 ans, les questionnaires de 135 (92%) des 146 cas rapportés dans le fichier MADO ont été reçus et analysés. Neuf cas sans précision ont été reclassés chroniques grâce aux données épidémiologiques supplémentaires des questionnaires d'enquête.

Tableau 2. Description de la population étudiée :

| Groupe d'âge | Cas              | Déclarés | Reçus      | Reclassés chroniques | Analysés |
|--------------|------------------|----------|------------|----------------------|----------|
|              |                  | Nombre   | Nombre (%) | Nombre               | Nombre   |
| 0-9 ans      | Aigus            | 10*      | 10*(100%)  | 1                    | 9        |
|              | Sans précision   | 4        | 3 (75%)    | 2                    | 1        |
|              | Chroniques       | 36       | 35 (97%)   | 0                    | 38†      |
|              | Total            | 50       | 48 (96%)   | 3                    | 49       |
| 10-19 ans    | Aigus            | 2        | 2 (100%)   |                      | 2        |
|              | Sans précision   | 26       | 24 (92%)   | 9                    | 15       |
|              | Chroniques       | 118      | 109 (92%)  | 0                    | 118†     |
|              | Total            | 146      | 135 (92%)  | 9                    | 135      |
| Total        | Ensemble des cas | 196      | 183 (93%)  | 12                   | 183      |

\*Parmi les 11 déclarations un cas a été déclaré à deux reprises dans le fichier MADDO.

†Inclus les cas aigus ou sans précision reclassés chroniques grâce aux informations du questionnaire d'enquête épidémiologique.

## 7.2 Description des cas chez les enfants âgés de 0 à 9 ans

### 7.2.1 Cas aigus

Chez les 9 cas aigus déclarés durant la période 2005-2009, trois (33%, IC: 25%-64%) sont nés au Québec. Ces trois cas sont tous nés de mère porteuse d'AgHBs. Deux, déclarés respectivement à 10 et 7 mois, avaient reçu des immunoglobulines à la naissance et trois ou quatre doses de vaccin mais ont néanmoins développé la maladie. Pour le troisième cas, le père s'était opposé au dépistage prénatal et l'enfant n'a donc pas reçu de traitement à la naissance ; son diagnostic a été posé à l'âge de cinq mois. Parmi les cinq autres cas, un cas

est né dans une autre province canadienne d'une mère asiatique dont on ne connaît pas le statut sérologique. On ne sait pas à quel âge l'enfant est arrivé au Québec mais il a fait son hépatite aigue à l'âge de trois ans. Les quatre derniers cas (80%, IC: 45%-100%) étaient des enfants adoptés, originaires de pays endémiques et infectés avant d'arriver au Canada.

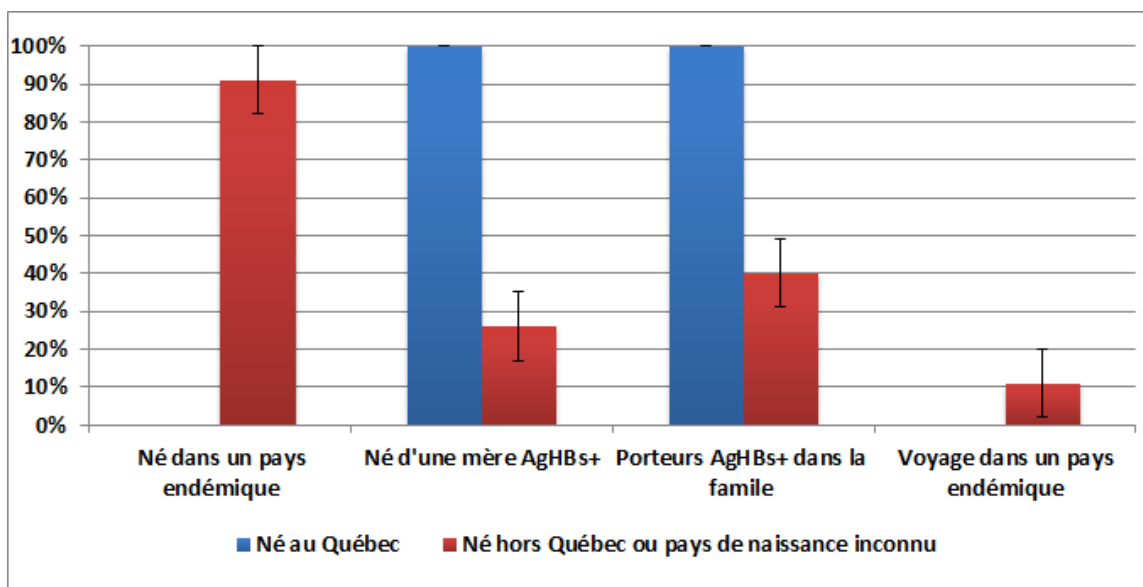
### **7.2.2 Cas chroniques et sans précision**

Parmi les 38 cas chroniques déclarés entre 2005 et 2009, trois (8%, IC: 0%-17%) sont nés au Québec, 34 (89%, IC: 78%-99%) à l'extérieur du Canada et l'information sur le pays de naissance du dernier cas était absente (3%, IC: 0%-7%). Les trois cas nés au Québec sont nés de mère porteuse d'AgHBs (Figure 5). L'un d'entre eux a été déclaré en 2006, à l'âge de trois ans. Cet enfant, dont la mère n'a eu aucun suivi de grossesse, a été vacciné dès le 17<sup>ème</sup> jour de vie. Il a probablement contracté sa maladie dès la naissance en 2002. Le deuxième cas a été déclaré en 2009 chez un enfant de 7 ans, vacciné dès la naissance avec trois doses et ayant reçu des immunoglobulines. Le troisième cas, né en 2007, a aussi été vacciné dès la naissance, mais a néanmoins été trouvé porteur en 2008.

Parmi les 34 cas chroniques nés à l'extérieur du Canada et celui dont le pays de naissance était inconnu, 32 (91%, IC: 82%-100 %) sont nés dans un pays endémique et 14 (40%, IC : 24%-56%), dont 9 (26%, IC: 11%-40%) nés de mère connue porteuse d'AgHBs, avaient un ou des porteur(s) parmi leurs contacts familiaux (Figure 5). Un voyage dans un pays endémique pour l'hépatite B était indiqué comme facteur potentiel de risque chez quatre cas (11%, IC: 1%-21%) dont le cas pour lequel le pays de naissance était inconnu. Par ailleurs, un enfant avait reçu une vaccination complète à partir de l'âge d'un mois avant son arrivée au Québec.

L'unique cas sans précision est né en Afrique et est arrivé au Québec en 2005, à l'âge de sept ans et déclaré en 2008, à l'âge de neuf ans. On ne sait pas s'il était déjà infecté à son arrivée au Québec. Un voyage dans un pays endémique pour l'hépatite B était indiqué comme facteur de risque de ce cas.

Figure 6. Prévalence des différents facteurs de risque chez les 38 cas chroniques survenus chez les moins de 10 ans en 2005-2009 au Québec (catégories non mutuellement exclusives):



### 7.3 Jeunes âgés de 10 à 19 ans

#### 7.3.1 Cas aigus

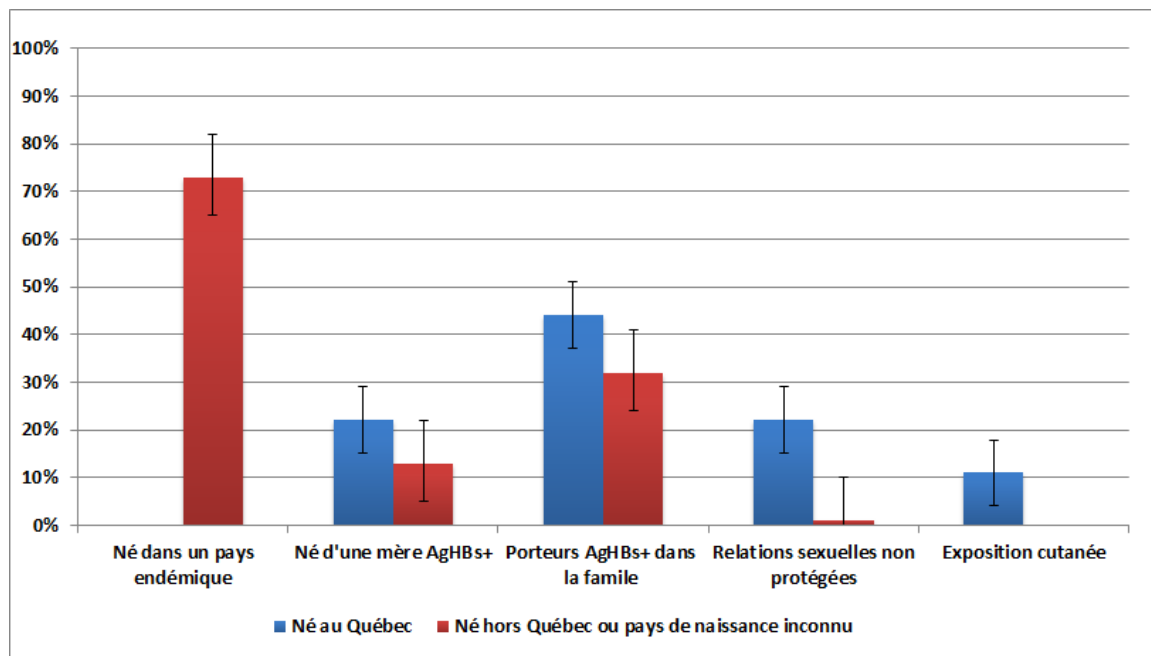
Pour la période de 2005 à 2013, il y a eu seulement deux cas aigus (un en 2005 et l'autre en 2006). Entre 2005 et 2009, où nous avons évalués les facteurs de risque, il y a eu 118 cas chroniques et 15 cas sans précision.

Les deux cas aigus avaient 17 et 18 ans lors de leur maladie. Comme facteurs de risque, le premier cas, né au Québec, était non vacciné et avait des relations homosexuelles non-protégées. Le second cas était utilisateur de drogues, notamment de crack, avec partage de matériel souillé, son lieu de naissance et son statut vaccinal étaient inconnus.

### 7.3.2 Cas chroniques

Parmi les 118 cas chroniques, neuf (8%, IC: 3%-12%) sont nés au Québec, 84 (71%, IC: 63%-79%) hors du Canada et pour 25 cas (21%, IC: 11%-25%) le pays de naissance était inconnu.

Figure 7. Prévalence des différents facteurs de risque chez les 118 cas chroniques survenus chez les 10-19 ans en 2005-2009 au Québec (catégories non mutuellement exclusives):



#### 7.3.2.1 Personnes nées au Québec

Chez les neuf personnes nées au Québec, deux (22%, IC: 0%-49%) étaient nés de mères porteuses d'AgHBs, deux avaient un/des porteur(s) parmi leurs contacts familiaux autres que la mère; deux (22%, IC: 0%-49%) avaient des comportements sexuels à risque ; un (11%, IC: 0%-32%) rapportait une exposition percutanée (Figure 6).

Quatre des cas nés au Québec avaient été vaccinés dans le cadre du programme universel de vaccination des préadolescents. Le premier n'avait aucun facteur de risque identifiable. Le second avait des parents originaires d'un pays endémique et vivait avec deux membres de famille infectés par le VHB. Le troisième avait des tatouages/perçages d'oreilles, et utilisait des drogues intraveineuses avec partage de matériel souillé à l'âge de 13-14 ans. Il avait également eu des relations bisexuelles non protégées avec 10 partenaires sexuels dans les 6 mois précédents la date de déclaration. Le père du quatrième cas était porteur d'AgHBs.

### **7.3.2.2 Personnes nées hors Québec**

Chez les 109 personnes nées hors Québec ou dont le lieu de naissance était inconnu, 80 (73%, IC: 65%-82%) sont nés dans un pays endémique et 35 (32%, IC: 23%-41%), dont 14 (13%, IC: 7%-19%) nés de mères AgHBs positives, avaient un/des porteur(s) parmi leurs contacts familiaux (Figure 4). Une agression sexuelle était indiquée comme cause probable de l'infection chez une personne (1%, IC: 0%-3%) dont le lieu de naissance était inconnu.

Six individus avaient été vaccinés dans le cadre du programme universel de vaccination des préadolescents dont cinq nés dans un pays endémique. Parmi eux, deux étaient arrivés au Québec à l'âge de 8-9 ans et n'avaient pas d'autre facteur de risque identifiable. Le troisième cas était arrivé au Québec à l'âge de 3 ans après avoir vécu dans des orphelinats dans les Iles Caraïbes. Les deux derniers cas avaient des relations sexuelles non protégées durant l'adolescence, l'un d'entre eux étant bisexuel et ayant eu cinq partenaires sexuels. Le lieu de naissance et les autres facteurs de risque étaient inconnus pour le sixième cas vacciné comme préadolescent.

### **7.3.3 Cas sans précision**

Parmi les 15 cas sans précision, un (7%, IC: 0%-19%) est né au Canada, cinq (33%, IC: 9%-57%) à l'étranger, dans un pays endémique, et on ne connaissait pas le pays de naissance pour les neuf autres cas (60%, IC: 35%-85%). L'unique cas connu pour être né au Canada venait d'une famille originaire d'un pays endémique et avait des porteurs chroniques parmi ses contacts familiaux. Deux cas (14%, IC: 0%-33%) nés hors Québec avaient aussi des porteurs chroniques parmi leurs contacts familiaux (Figure 6). Pour un cas dont le pays de naissance était inconnu, un milieu de vie à risque pour l'infection au VHB lors de son dépistage était indiqué comme facteur de risque.

Chez les 15 cas sans précision, aucune information sur le statut vaccinal n'était disponible pour 11 cas. Parmi les quatre autres cas, un seul été vacciné dans le cadre du programme universel de vaccination des préadolescents, deux étaient non vaccinés et un était vacciné sans preuve.

### **7.4 Critères de classification des cas**

Les critères de classification des cas comme étant évitables, potentiellement évitables ou non évitables s'il y avait eu un programme de vaccination des nourrissons étaient basés sur le lieu de naissance, le statut de la mère et le statut vaccinal. Chez les personnes nées au Québec, le statut vaccinal était premièrement examiné en fonction du statut de la mère. Chez les personnes nées en dehors du Québec, nous regardions si le statut était connu à l'arrivée ainsi que le temps écoulé entre l'arrivée et la déclaration, à savoir supérieur ou égale à 12 mois. Pour le statut vaccinal, nous considérons qu'avec un programme de nourrisson un enfant aurait reçu trois doses en 12 mois dont la première aurait été donnée à l'âge de 2 mois. Pour les cas difficiles à juger par manque d'information, nous restions conservateurs et les avons classé potentiellement évitables.

Tableau 3. Critères de classification des cas d'hépatite B évitables, potentiellement évitables ou non évitables par un programme de vaccination des nourrissons:

|                                      | <b>Évitables</b>  | <b>Potentiellement évitables</b>  | <b>Non évitables</b>                         |
|--------------------------------------|---|---|--|
| <b>Né au Québec</b>                  |   |   |  |
| Statut de la mère négatif ou inconnu | Vaccination inadéquate*   | Présence de porteurs chroniques dans la famille ou autre facteurs de risque OU Présence de facteurs de risque | Vaccination adéquate*                        |
| Statut de la mère positif            |   | Vaccination inadéquate* avant l'âge de 12 mois  | Vaccination adéquate* avant l'âge de 12 mois |
|                                      |   | Statut vaccinal avant l'âge de 12 mois inconnu  |  |
| <b>Né hors Québec</b>                |   |   |  |
| Statut connu à l'arrivée             | Non infecté à l'arrivée et vit dans la province depuis $\geq 12$ mois |   | Infecté                                      |
| Statut inconnu à l'arrivée           |   | Déclaré plus de 12 mois suivant l'arrivée   | Vaccination adéquate* avant l'arrivée        |
|                                      |   | Statut de la mère positif   | Déclaré dans les 12 mois suivant l'arrivée   |
|                                      |   | Présence de porteurs chroniques dans la famille ou toute autre situation                                      |  |

\*Selon les recommandations en vigueur



**CHAPITRE VIII: DRAMATIC REDUCTION IN HEPATITIS B THROUGH  
SCHOOL-BASED IMMUNIZATION WITHOUT A ROUTINE INFANT  
PROGRAM IN A LOW ENDEMICITY REGION**

Teegwendé Valérie Porgo<sup>a</sup>, M.Sc., Vladimir Gilca<sup>a,b\*</sup>, Ph.D., Gaston De Serres<sup>a,b</sup>, Ph.D.  
Michèle Tremblay<sup>c</sup>, Danuta M Skowronski<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, Québec (Qc), Canada

<sup>b</sup>Institut National de Santé Publique du Québec, Université Laval, Québec (Qc), Canada

<sup>c</sup> Direction régionale de santé publique de Montréal, Montreal (Qc), Canada

<sup>d</sup> British Columbia Center for Disease Control, Vancouver (BC), Canada

**\*Corresponding author at:** Institut national de santé publique du Québec, 2400  
d'Estmauville, Beauport, Québec (Qc), G1E7G9, Canada, Fax: +14186662776; Tel.: +1  
418 666 7000x510; E-mail address: [vladimir.gilca@inspq.qc.ca](mailto:vladimir.gilca@inspq.qc.ca) (V. Gilca).

**Key words:** Hepatitis B; Vaccination; Epidemiology; Incidence; Low endemicity

**Abbreviated title:** Dramatic impact of Hepatitis B preadolescent vaccination

**Running head title:** Hepatitis B preadolescent vaccination

**Conflicts of Interest and Source of Funding:** No potential conflicts of interest in relation  
to this study to be declared.

## 8.1 Résumé

La prévention de l'hépatite B (HB) dans la province du Québec, Canada, zone à faible endémicité, se compose, depuis 20 ans, d'un programme de vaccination universelle des préadolescents, de rattrapage pour les étudiants nés depuis 1983 et de dépistage prénatal d'AgHBs. Afin d'estimer l'impact d'un programme éventuel de vaccination des nourrissons, nous avons analysé le fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO) sur la période 1990-2013. Le taux d'incidence des cas aigus d'hépatite B dans la population générale a diminué de 97% en passant de 6,5 à 0,2 cas par 100 000 personnes-années avec aucun cas rapporté chez les 0-19 ans depuis 2010. De 2005 à 2009, une vaccination des nourrissons aurait potentiellement pu prévenir 0,0335 (IC 95%: 0.0334-0.0336) cas aigus par 100 000 personnes-années chez les moins de 20 ans. De plus, 89% des cas chroniques chez les enfants de 0-9 ans sont nés en dehors du Canada et étaient vraisemblablement infectés avant leur arrivée. Remplacer le programme actuel par un programme de vaccination des nourrissons n'apportera pas d'avantage épidémiologique mais permettra de diminuer le nombre d'injections reliées à la vaccination et d'augmenter la couverture vaccinale.

## 8.2 Abstract

Hepatitis B (HB) prevention in the low-endemicity province of Quebec, Canada, includes two decades of school-based immunization of pre-adolescents, a catch-up for students born since 1983 and a pre-natal HBsAg screening. To estimate the benefit of changing for routine infant vaccination, notifiable disease reports were analyzed for 1990-2013. Overall incidence rate of acute-HB decreased by 97% from 6.5 to 0.2 cases/100,000, with no acute cases in those 0-19-year-olds since 2010. Between 2005 and 2009, 0.0335 (95% CI: 0.0334-0.0336) acute case per 100,000 person-years reported in 0-19 year-olds could have potentially been prevented by an infant immunization program. In addition, 89% of chronic pediatric cases occurred in immigrant children most likely infected before arrival in Canada. Switch to infant HB immunization is unlikely to improve epidemiologic benefit but may reduce injections and increase coverage.

### 8.3 Introduction

While most countries have universal hepatitis B (HB) immunization programs targeting infants, eight of the 10 provinces of Canada initially opted for school-based preadolescent or adolescent HB immunization programs<sup>[1, 2]</sup>. In the province of Quebec (population: ~8million; birth cohort ~90,000/year), the publicly-funded HB prevention program commenced with immunization of high-risk individuals in 1983 (including infants in households with known HB carriers), was expanded to include routine prenatal HBsAg screening in 1989, and further expanded to provide universal grade 4 elementary school-based HB immunization to pre-adolescents age 8-10 years in 1994<sup>[2, 3]</sup>. A catch-up HB immunization campaign for high school students was conducted in 1999<sup>[2]</sup>. Between 1994 and 2007, students were immunized with a three dose schedule (0, 1, 6 months) with Engerix-B or Recombivax-HB at pediatric dosage and since 2008 a two-dose schedule of Twinrix-Junior (at 0, 6 months) has been used<sup>[4]</sup>. This school-based HB immunization program in Quebec has steadily delivered vaccine to 85% of students annually and in combination with the catch-up campaign, has provided protection to the vast majority of Quebec students born since 1983<sup>[3]</sup>.

Evaluation of the Quebec school-based HB immunization program one decade after its implementation showed dramatic effects: reported incidence rate of acute cases in Quebec decreased by 79% overall and by 91% in pre-adolescents and adolescents 10-19-year-old<sup>[5]</sup>. These results were similar to those observed in another large Canadian province with an adolescent program<sup>[6]</sup>. While these early program evaluations showed striking population benefit, it was nevertheless reasoned that switch to universal infant HB immunization could prevent residual cases in young children aged 0-9 years, particularly since infants are at highest risk of chronic-HB infection and acute-HB in young children may otherwise be missed because more often asymptomatic<sup>[7]</sup>. Further, routine three-dose immunization coverage with pediatric pentavalent vaccine (DTaP-Polio-Hib) exceeds 95% so that switching to the available hexavalent vaccine additionally inclusive of HB could improve coverage and reduce injections related to the school program. Here, we conducted follow-up analyses using notifiable disease reports to assess potential epidemiologic benefit of

switching to universal infant immunization (starting at 2 months of age) after two decades of a pre-adolescent school-based program in Quebec, Canada.

#### **8.4 Materials and Methods**

The Quebec provincial registry of notifiable diseases was used to identify confirmed HB cases reported between 1990 and 2013. As per the Canadian national case definition<sup>[8]</sup>, acute HB cases were defined as patients positive for HBsAg or anti-HBc IgM in the context of a compatible clinical history or probable exposure, or a newborn HBsAg-positive born to an HBsAg-positive mother. Chronic HB cases were defined as patients with HBsAg or viral DNA detected at an interval of at least 6 months or detection of HBsAg in the absence of anti-HBc IgM and no acute-HB clinical symptoms. Unspecified cases were HBsAg or viral DNA positive individuals for which available information was insufficient to classify them as either acute or chronic. Clinical and demographic information on cases was retrieved from the standard questionnaires used by local public health units to investigate reported HB cases. This surveillance study using denormalized information was legally mandated by the provincial officer of public health of Quebec according to the Public Health Act and research ethics committee approval was not required.

All statistical analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS Institute Inc, Cary, NC, version 9.4). Chi-square tests were used for the assessment of HB trends from 1990 to 2013 and differences were considered significant at  $p < 0.05$  level.

#### **8.5 Results**

##### **8.5.1 Notifiable disease trends: acute and chronic HB report rates, 1990-2013**

Between 1990 and 2013, the overall incidence rate of acute-HB decreased by 97% from 6.5 to 0.2 cases/100,000 ( $p < 0.0001$ ), (Figure 1). In children 0-9-year-old, the acute-HB incidence rate decreased from 0.6/100,000 in 1990 to no cases since 2010 ( $p < 0.0001$ ). In

10-19-year-olds, the incidence rate of 3.2/100,000 in 1990 also decreased to no acute-HB case detections since 2007 ( $p<0.0001$ ). Finally, incidence rate in adults 20-29-year-old, highest of all age groups in 1990, 15/100,000, also fell to no case reports in 2013 ( $p<0.0001$ ).

During the same period, the overall rate of newly-reported chronic-HB cases per 100,000 decreased by 66% from 17.7 to 6.1 ( $p<0.0001$ ), with a reduction of 92% (2.4 to 0.2;  $p<0.001$ ) in children 0-9-year-old and 83% (7.2 to 1.2;  $p=0.003$ ) in those 10-19-year-old. The reporting rate per 100,000 of unspecified cases did not decrease significantly overall (5.9 vs. 5.4;  $p=0.24$ ), in children 0-9 years (0.3 vs. 0.2;  $p=0.70$ ) or 10-19-year-old (1.6 vs. 1.5;  $p=0.45$ ) (Figure 1). In 2013, the rate of unspecified case reports remains highest in adults 30-39-year-old (14.9/100,000).

### **8.5.2 Acute-HB case reports – potential for prevention through infant immunization**

Among children 0-9-year-old, there were 9 acute-HB case reports during the study period 2005-2013, all before 2010 and of whom 8 would not have been preventable by routine universal infant immunization. Five children had been adopted from HB-endemic countries and were already infected upon arrival in Canada. Three children were born in Quebec from HBsAg-positive mothers: two had received immunoglobulin at birth and 3 or 4 doses of vaccine according to the recommended schedule. The parents of the third child refused prenatal screening; the mother was identified to be HBsAg-positive 2 months post-delivery and the child was diagnosed with HB a few months after birth. The final acute HB case was born in another Canadian province and was diagnosed at preschool age. The mother was born in a highly-endemic country but her HBsAg status and the child's age upon arrival in Quebec were unknown. Assuming that this latter case was preventable, an infant immunization program could have potentially spared 0.0249 acute-HB cases per 100,000 person-years (CI: 0.0248-0.0251) in children 0-9-year-old between 2005 and 2009 and none between 2010 and 2013.

There were two acute-HB cases reported in 10-19-year-olds between 2005 and 2013; both occurred before 2008. The first was an unvaccinated homosexual boy born in Quebec; the second was a drug user with no information on country of birth or vaccination status. In addition to school-based HB vaccine-eligibility, these two individuals would have been eligible for immunization on the basis of high-risk behaviours but assuming infant immunization may have spared them would correspond to a preventable risk of 0.0654 /100,000 person-years (CI: 0.0651-0.0657) between 2005 and 2007 in that age group, and none between 2008 and 2013.

Overall, an infant immunization program could have potentially prevented 0.0335 (95% CI: 0.0334-0.0336) acute hepatitis B cases per 100,000 person-years between 2005 and 2009 in 0-19-year-olds.

### **8.5.3 Chronic-HB and unspecified cases – risk factors**

With no acute-HB case reported in children 0-9-year-old since 2010, we limited the analysis of risk factors among chronic cases to the period spanning 2005-2009.

Among the 38 chronic-HB cases reported in children 0-9-year-old, 34 (89%) were born outside Quebec, three were born in Quebec and one lacked place-of-birth information. The three Quebec-born children had known HBsAg-positive mothers, received adequate vaccination and immunoglobulin at birth and were not preventable. Among the 34 (89%) immigrant cases, 13 were already infected upon arrival in Canada or diagnosed with chronic-HB during the first 12 months thereafter, 9 had unknown HBsAg status at arrival but were born from a known HBsAg-positive mother and one was fully vaccinated before arrival. For the other 11 cases there was insufficient information to explain when and how they acquired infection.

In the 10-19 years age group, there were 118 chronic-HB cases reported between 2005 and 2009. Of these, 9 cases were born in Quebec and 109 cases (92%) born outside Québec

(n=84) or with unknown place of birth (n=25). Among individuals born in Quebec, 2 were born to HBsAg-positive mothers, 2 had HBsAg carriers among their family members, 2 reported unsafe sex, 2 had parents born in an endemic country with an unknown HB status and one did not report any no risk factor. The two cases born to HBsAg-positive mothers were probably infected at birth and would likely not have been prevented by an infant program starting at 2 months of age. Among the other 109 chronic-HB cases, 80 (68%) were born in a high-endemicity country, 2 had HBsAg carriers among their family members, 2 were born to an HBsAg-positive mother, and 1 reported sexual aggression as a potential cause of infection.

In addition, there were 15 case reports in people 10-19-year-old between 2005-2009 with unspecified acute or chronic HB status, 5 of whom were born in a high-endemicity country and another whose parents were born in an endemic country. For the other 9 unspecified cases, there was no information on country of birth or other risk factors.

Globally, among the 182 cases reported in 0-19 year olds between 2005 and 2009, 133 cases were born outside Quebec, 122 (91%, CI: 87%-96%) of which were born in a high-endemicity country.

## **8.6 Discussion**

This study using HBV notifiable disease statistics and case reports from a low-endemicity country, reveals the remarkable success of two decades of pre-adolescent/adolescent immunization coupled with prenatal HBsAg screening in controlling HB not only in adolescents but also in children 0-9-year-old and adults 20-29-year-old. We observed a 97% reduction in acute-HB cases in the population overall since 1990, and an absence of acute cases in children 0-9-year-old since 2010, in children 10-19-year-old since 2007, and in adults 20-29-year-old, formerly with the highest incidence rate, in 2013. Between 2005 and 2009, 0.0335 (95% CI: 0.0334-0.0336) acute case per 100,000 person-years reported in 0-19 year-olds could have potentially been prevented by an infant immunization program.

In that context, it is difficult to assert that further program change is likely to bring improved epidemiologic benefit at a reasonable cost per case or outcome averted.

During the study period, the rate of chronic-HB cases reported also dramatically decreased (by 92% in 0-9-year-olds and 83% in 10-19-year-olds). As the vast majority of chronic cases were born in highly endemic countries, this large reduction is most likely attributable to universal infant immunization programs currently in place elsewhere in the vast majority of high-endemicity countries, reducing chronic carriage in young immigrants and thereby also the risk of HB transmission during early childhood in Quebec. The potential for prevention of these chronic cases through infant immunization would have been very limited as most were born in endemic countries and likely infected before arriving in Canada. Should some immigrant cases have acquired their infection after their arrival in Quebec, as they were up to 19 years of age, they could have been prevented only if an infant program had been in place since the early 1990s and not only implemented in 2005. Cases potentially preventable through infant immunization in 2014 are expected to be even fewer based on the fact that no acute cases were identified in 0-9-year-olds since 2010. Whether such further decrements in disease burden warrant program change ultimately depends upon other operational, health care, societal and cost considerations but is not evident based on epidemiologic indicators.

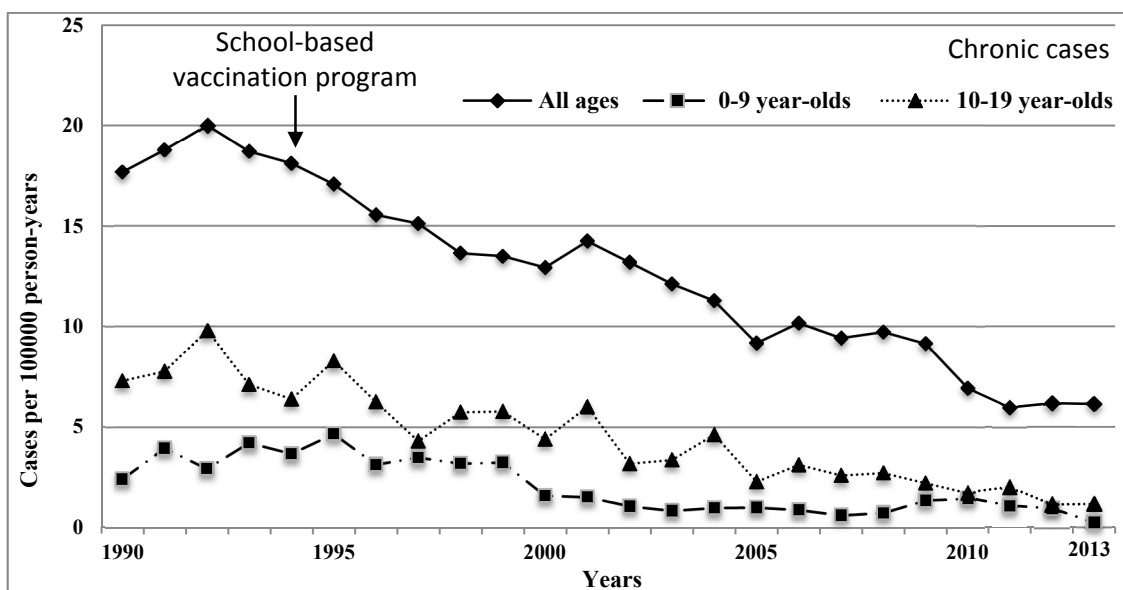
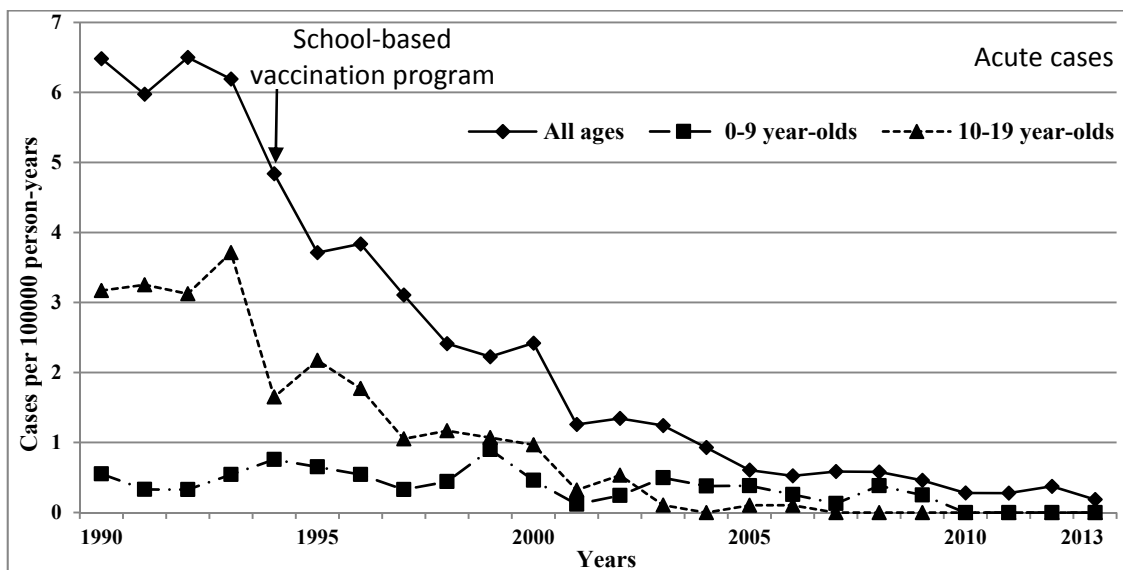
This study has some limitations. It was based on passive surveillance reports of notifiable diseases with imperfect sensitivity likely to underestimate the true incidence rate of HB, particularly among young children with a greater frequency of mild or asymptomatic acute infection. Nevertheless, HB reporting has been mandatory for physicians and laboratories for several decades<sup>[5]</sup> and observed trends in acute cases are likely to be robust, reflecting extensive reduction in transmission and risk. While the unspecified case category may include acute cases, this would not change overall conclusions. Finally, these results were obtained in a low-endemicity country and should not be extrapolated to moderate- or high-endemicity areas or those without HBsAg prenatal screening. However, as 18% of the Quebec population is born outside Canada<sup>[9]</sup> with 54% of immigrants coming from Asia,

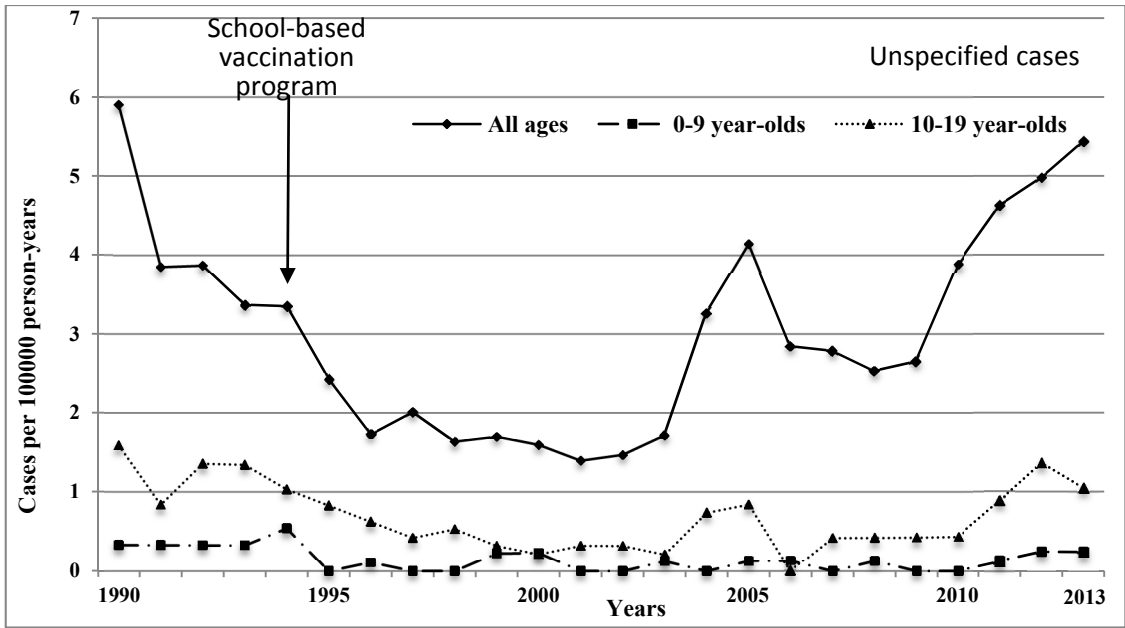


Africa or the Middle East<sup>[10]</sup>, these results may nevertheless be relevant to other jurisdictions with low endemicity but a substantial proportion of immigrants from highly-endemic regions.

In summary, two decades of pre-adolescent school-based immunization coupled with prenatal HBsAg screening has achieved a striking reduction in population disease burden. Furthermore, the oldest cohorts targeted by catch-up campaigns are now beyond the average age at childbirth (30 years) and the age at which the greatest number of births occur (28 years) in Quebec; as such, neo-natal transmission will continue to decrease. In that context, switching to an infant program in Quebec or similar low-endemicity areas is unlikely to bring further epidemiologic benefits. Other arguments for switching to universal infant immunization, such as reduced injections and improved coverage, should be weighed against the costs per case and outcomes averted in low-endemicity areas with pre-existing prevention programs.

Figure 8. Reported rate per 100,000 person-years of acute, chronic and non-specified hepatitis B cases





## 8.7 References

1. World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet N°204. [WHO web site]. 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. [cited 2014 May 16].
2. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide. 7th ed. Ottawa: Health Canada; 2006.
3. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Maladie de Lyme, virus du Nil occidental, vaccination contre l'hépatite B. Flash Vigie. [MSSS web site]. Novembre 2013; 8(9):3. Available from: [http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-271-02W-vol8\\_no9.pdf](http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-271-02W-vol8_no9.pdf). [cited 2014 May 16].
4. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. [MSSS web site]. Avril 2014:1-154. Available from: [http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/misesajour/maj\\_avr2014\\_continu.pdf](http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/misesajour/maj_avr2014_continu.pdf). [cited 2014 Avril 28].
5. Gilca V, Duval B, Boulianne N, Dion R, De Serres G. Impact of the Quebec school-based hepatitis B immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(4):372-4.
6. Patrick DM, Bigham M, Ng H, White R, Tweed A, Skowronski DM. Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:874-7.
7. Mackie CO, Buxton JA, Tadwalkar S, Patrick DM. Hepatitis B immunization strategies: timing is everything. *CMAJ*. 2009; 180:196-202.
8. Public Health Agency of Canada (PHAC). Case definitions for diseases under national surveillance. 2009;35(S2): Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/35s2/index-eng.php>. [cited 2014 April 18].
9. Statistique Canada. Tableau 1: Nombre, répartition en pourcentage et ratio relatif de la population totale, de la population immigrante et des immigrants récents, au Canada et selon les régions métropolitaines de recensement, 2011. [En ligne, cité en juin 2014] Disponible à : <http://www12.statcan.gc.ca/nhs-enm/2011/as-sa/99-010-x/2011001/tbl/tb11-fra.cfm>.
10. Ministère de la Citoyenneté et de l'Immigration. Gouvernement Canada. Faits et chiffres 2012 - Aperçu de l'immigration: Résidents permanents et temporaires. [En ligne, cité en juin 2014] Disponible à : <http://www.cic.gc.ca/francais/ressources/statistiques/faits2012/permanents/11.asp>.

## **CHAPITRE IX : DISCUSSION**

### **9.1 Résumé des résultats**

#### **9.1.1 Données d'immunogénicité liées à la vaccination des enfants**

Selon la littérature, 15 ans et plus après la vaccination primaire, seuls 6 personnes vaccinées à la naissance sur 10 auront une réponse immunitaire après une dose de rappel, avec des TMG relativement faibles. En revanche, après une dose de rappel 15 ans après la vaccination des préadolescents, virtuellement tous les individus ont un titre séroprotecteur, avec des TMG >10 000 mUI/ml.

L'absence d'une réponse immunitaire après une dose de rappel suggère uniquement une perte de mémoire immunitaire et non pas une vulnérabilité à l'infection au VHB<sup>[33, 61]</sup>. Le manque d'études sur l'efficacité des vaccins contre l'hépatite B au-delà de 15-20 ans ne permet pas de répondre à cette question, laissant ainsi des inquiétudes quant à savoir si les personnes vaccinées à la naissance ou à 3 mois resteront protégées contre l'infection au VHB à long terme, voir à vie.

#### **9.1.2 Changements épidémiologique de l'hépatite B au Québec depuis 1990, cas évitables entre 2005 et 2013**

Les résultats de cette étude suggèrent que le programme actuel de vaccination des préadolescents contre l'hépatite B au Québec a été très efficace. Depuis 1990, nous observons une très forte décroissance du taux d'hépatite B aigue et chronique rapportés dans la population générale. Nous avons estimé qu'un programme de vaccination, qui aurait été en place au Québec depuis 2005, administré à partir de l'âge de deux mois aurait potentiellement permis d'éviter 3 cas aigus (un cas chez les moins de 10 ans et deux chez les 10-19 ans) entre 2005 et 2009, soit un taux de 0,0335 par 100 000 personnes-années (IC : 0,0334-0,0336) mais aucun cas entre 2010 à 2013.

Bien que les trois cas aigus aient été classés comme potentiellement évitables par une vaccination des nourrissons, il est possible qu'aucun n'aurait réellement été prévenu. Pour le cas aigu survenu chez un enfant de trois ans né dans une autre province canadienne, un programme de vaccination des nourrissons aurait pu le prévenir s'il avait déménagé au Québec avant l'âge de 18 mois car on aurait pu mettre ses vaccinations à jour dans les visites prévues avant cet âge. Après cet âge, comme aucune visite vaccinale n'est prévue avant l'entrée scolaire, il aurait probablement échappé à une mise à niveau et aurait malgré tout fait la maladie. L'un des deux cas aigus survenus parmi les 10-19 ans était non-vacciné malgré le programme scolaire. Il est possible que ce jeune ou ses parents aient refusé la vaccination du programme scolaire. Cependant, avec la haute couverture associée au vaccin pentavalent chez le nourrisson, on peut penser qu'un programme avec un vaccin hexavalent aurait pu le prévenir. Cependant, le vaccin hexavalent n'est disponible au Canada que depuis 2005. Enfin, le manque de données pertinentes sur le second cas aigu chez les 10-19 ans ne nous permet pas de juger s'il aurait véritablement pu être évité.

Pour les cas sans précision, on a assisté à une baisse de ces cas entre 1990 et 2002 puis à une hausse à partir de 2004. Avant 2004, lorsque les laboratoires déclaraient seulement la présence d'un AgHBs, les directions de santé publique déployaient d'énormes efforts pour trouver l'information sur la présence de symptômes d'une hépatite aiguë ou surtout pour s'assurer que le patient passe un second test six mois plus tard pour pouvoir confirmer qu'il s'agissait d'un cas chronique. Comme la pratique avait montré qu'il s'agissait presque toujours de cas chroniques, la région de Montréal, qui était celle qui recevait le plus nombre de ces déclarations, a décidé de ne plus insister pour rejoindre coûte que coûte ces patients et obtenir un deuxième test. En l'absence de ces informations le nombre de cas classés « sans précision » a donc augmenté. Ce phénomène a très peu touché les 0-9 ans mais un peu plus les 10-19 ans. Entre 2005 et 2009, 16 cas sans précision survenus chez les moins de 20 ans ont été déclarés au fichier MAD0. On ne peut pas exclure que certains d'entre eux aient été des cas aigus qui auraient pu être évités par une vaccination des nourrissons. Néanmoins, sur la base de l'expérience des DSP avant 2004 et de la répartition des facteurs de risque observés entre 2005 et 2009, il est vraisemblable que ces cas sans précision soient

des immigrants porteurs chroniques ayant acquis leur infection avant d'arriver au Canada et par conséquent non-évitable.

### **9.1.3 Facteurs de risque de l'hépatite B chez les moins de 20 ans**

Des catégories mutuellement exclusives ont été utilisées pour juger, cas par cas, de la cause la plus probable de l'infection au VHB. Chez les personnes nées au Québec, tous les cas aigus et chroniques de 0-9 ans, ainsi que deux cas chroniques de 10-19 ans étaient nés de mère connue AgHBs+. Comme le statut sérologique de la mère était inconnu pour plusieurs autres cas, l'impact de ce facteur pourrait être sous-estimé chez les 10-19 ans. Bien que le VHB se transmette majoritairement par voie sexuelle dans la population générale, ce facteur n'a presque pas été rapporté pour les cas de notre étude ; probablement à cause des groupes d'âge considérés. Seulement deux jeunes de 10 à 19 ans rapportaient des relations sexuelles non protégées. Cependant, il est possible que les adolescents aient eu de la réticence à dévoiler leurs comportements sexuels à cause d'un biais de désirabilité sociale ce qui aurait sous-estimé l'importance de ce facteur.

La naissance dans un pays hautement endémique était le plus important facteur de risque retrouvé chez les cas. Chez les personnes dont le lieu de naissance était connu, 91% provenaient de pays où le VHB est hautement endémique. La plupart de ces cas sont arrivés déjà infectés mais en l'absence d'information sur le statut sérologique à l'arrivée, cette proportion est sans doute sous-estimée. Dans une étude canadienne effectuée dans une clinique pour maladie sexuellement transmissible alors que très peu de personnes étaient vaccinées contre le VHB au Canada, 57% des personnes AgHBs+ provenaient de l'étranger<sup>[62]</sup>. Cette étude a été menée avant ou juste après l'implantation de la vaccination universelle contre l'HB au Canada, alors que le taux d'incidence de la maladie était élevé.

En 2008, O'Brien rapportait que 61% des donneurs de sang AgHBs+ dont le pays de naissance était connu venaient de l'Asie ou de l'Afrique<sup>[63]</sup>. La naissance dans un pays hautement endémique pour le VHB comme facteur de risque a été examinée dans d'autres pays à faible endémicité comme le Canada. O'Sullivan et coll. trouvait que 50 % des porteurs chroniques en Australie provenaient de l'Asie du Sud-est et de l'Asie du Nord-

est<sup>[64]</sup>. De plus, dans une surveillance des personnes atteintes d'hépatite B chronique à New York, le *Centre for Disease Control and Prevention* trouvait que 67% des cas étaient originaires de l'Asie<sup>[65]</sup>.

## 9.2 Forces et limites

Pour l'évaluation de la persistance des anticorps au moins 15 ans après la vaccination primaire, en limitant notre recherche à la seule base de données PubMed, nous avons probablement raté un certain nombre d'études. Avec une recherche plus exhaustive, nous aurions pu en trouver d'autres mais les conclusions tirées des comparaisons entre les personnes vaccinées à la naissance ou à 1-3 mois et les personnes vaccinées à la préadolescence n'auraient pas beaucoup changées car les résultats des études incluses sont consistantes. En appliquant des critères d'exclusion comme l'âge inconnu à la première dose de vaccin et la proportion de personnes vaccinées avec une concentration d'anticorps détectables, nous avons exclu plus de la moitié des études initialement recensés. En l'absence de ces données; il était effectivement impossible de tirer des conclusions basées sur des faits scientifiques. Pour l'analyse des données, nous aurions pu utiliser un modèle à effet aléatoire. Toutefois, le type de vaccin utilisé (recombinant ou plasmétique) dans les études n'était pas toujours le même; dans certaines études, aucun détail n'était fourni à ce sujet. De plus, les études variaient également vis-à-vis de la dose du vaccin, du nombre de dose et du calendrier vaccinal. Nous avons donc préféré faire une analyse groupée selon l'âge auquel les individus avaient reçu leur première dose.

Dans notre étude descriptive rétrospective, en nous adressant aux DRSP, nous avons réussi à recueillir et à analyser les questionnaires d'enquêtes épidémiologiques de l'ensemble (100 %) des cas aigus rapportés chez les jeunes de moins 20 ans entre 2005 et 2013. Nous avons également obtenu et analysé les questionnaires des 90 % des cas sans précision et des 94 % des cas chroniques rapportés durant la période 2005-2009, ce qui assure une bonne représentativité de ces cas.



Cependant, les cas rapportés au système de surveillance MADO n'incluent pas les individus ayant eu une infection asymptomatique ou ayant été malades mais sans que l'HB soit suspectée et que des tests confirment le diagnostic. Si l'on considère qu'une proportion des cas d'hépatite B aigus sont asymptomatiques<sup>[4, 19]</sup>, alors on ne peut pas exclure que le nombre réel de cas aigus chez les 10-19 ans au Québec soit sous-estimé. Les cas asymptomatiques ont peu d'impact santé s'ils se résolvent mais ils seront coûteux s'ils deviennent chroniques. Chez les cas aigus survenant en bas âge, la proportion de ceux qui deviendront chroniques est assez élevée mais ne seront souvent détectés qu'à l'âge adulte lorsqu'ils développeront des complications tardives. De plus, nous ne pouvons pas exclure la possibilité de biais d'information (« misclassification ») puisque certains cas sans précision peuvent être des cas aigus. Un tel biais contribuerait à sous-estimer davantage le nombre de cas aigus. Cependant, cela n'affecterait pas les résultats obtenus dans cette étude étant donné que 9 cas d'hépatite B sur 10 avaient acquis leur infection en dehors du Québec.

Aucun intervalle de confiance n'a été calculé pour le taux d'incidence de cas aigu, chronique et sans précision d'hépatite B rapportés dans la population générale et par groupe d'âge puisque les calculs ont été effectués pour toute la population et non sur un échantillon de la population.

Enfin, l'une des limites de cette étude est de ne pas contenir d'analyses coût-efficacité.

### **9.3 Validité externe**

Nos résultats ont été obtenus dans une zone à faible endémicité pour le VHB. Par conséquent, ils ne pourraient être appliqués dans des zones avec des niveaux d'endémicité moyenne ou forte. De plus, au Québec, 18% de la population est née à l'étranger et 54% des immigrants proviennent de l'Afrique/Moyen-Orient et de l'Asie/Pacifique, considérés comme des régions à forte endémicité pour le VHB<sup>[66]</sup>. Nous estimons alors que nos résultats pourraient être extrapolés à des zones à faible endémicité où une proportion

notable de la population provient de zones endémiques dans la mesure où un programme universel de vaccination des préadolescents ou des adolescents, avec une haute couverture vaccinale, couplé au dépistage prénatal soit en place.

#### **9.4 Bénéfice de changer d'un programme ciblant les préadolescents à une vaccination des nourrissons**

Cette étude visait à évaluer le bénéfice épidémiologique de passer d'un programme de vaccination des préadolescents à un programme de vaccination des nourrissons utilisant le vaccin hexavalent. L'avantage théorique d'un programme de vaccination des nourrissons par rapport au programme de vaccination actuel serait de réduire l'infection au VHB avant l'âge de 8-10 ans. Toutefois, au Québec, la principale source d'infection avant cet âge était la transmission verticale de la mère porteuse chronique à son enfant lors de la naissance. Avec le programme de dépistage prénatal en place depuis 1989 et la réduction du risque de transmission mère-enfant dû aux 20 années du programme d'immunisation chez les préadolescents, ce risque est minime et ne serait pas davantage réduit par une vaccination des nourrissons à partir de l'âge de deux mois. Malgré le manque de sensibilité de la surveillance MADO, en l'absence de cas aigus chez les 0-9 ans depuis 2010, il y aurait très peu sinon aucun bénéfice épidémiologique à changer le programme de vaccination des préadolescents pour un programme ciblant les nourrissons. Par ailleurs, au niveau de l'immunogénicité et de la persistance de la mémoire immunitaire à long terme, notre revue de littérature a permis de montrer que si un programme de vaccination des nourrissons était néanmoins choisi, il faudrait éviter de la commencer à la naissance et plutôt vacciner à partir de l'âge de deux mois ce qui donne des résultats plus près de ceux de la vaccination des préadolescents. En outre, la vaccination donnée à 3, 5 et 11 mois de vie donnent des titres moyens géométriques élevés après la vaccination primaire. Administrer la dernière dose de vaccin à partir de 11 mois pourrait procurer de meilleurs résultats à long terme. Compte tenu de la couverture vaccinale d'environ 85% obtenu par le programme scolaire, on pourrait espérer hausser cette couverture à 97%, la couverture obtenue par la vaccination des nourrissons avec trois doses de vaccin pentavalent, si on changeait ce vaccin pour le vaccin hexavalent comprenant la composante HB.

L'intérêt d'un passage à la vaccination des nourrissons devrait aussi tenir compte du nombre de cas provenant de l'étranger. Étant donné l'excellente efficacité des programmes universels de vaccinations des nourrissons dans le monde, particulièrement dans les pays à forte endémicité, contre l'hépatite B et le portage chronique, nous nous attendons à une baisse du nombre de cas provenant de l'étranger.



## **CONCLUSION**

Depuis 2005, 9 cas d'hépatite B sur 10 chez les moins de 20 ans ont été déclarés chez des personnes originaires de pays endémiques dont la grande majorité sont arrivés déjà infectés. Depuis 2010, aucun cas aigu n'a été rapporté chez les moins de 20 ans. Bien qu'un programme de vaccination des nourrissons en place depuis 2005 aurait potentiellement pu prévenir un certain nombre de cas aigus entre 2005 et 2009, depuis 2010 un tel changement aurait eu très peu d'impact épidémiologique puisqu'aucun cas aigu n'a été rapporté. Le principal avantage d'un programme de vaccination des nourrissons serait d'atteindre une meilleure couverture vaccinale tout en réduisant le nombre d'injections liées à la vaccination.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Van Damme P, Z.A., Shouval D, Van Herck K. Strategies for global prevention of hepatitis B virus infection. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 659: 175-88.
2. World Health Organisation. Hepatitis B vaccines-Vaccins anti-hépatite B. *Weekly epidemiological record-Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2009; 84(40):405-420.
3. World Health Organization. Dept. of Epidemic and Pandemic Alert and Response. Hepatitis B. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002; 76 p.
4. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide.* 7th ed. Ottawa: Health Canada; 2006.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics.* 1992; 89(4 Pt 2):795-800.
6. Merck & Co., Inc. Recombivax HB®. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co. Inc. 2010; 13 p.
7. Agence de la Santé Publique du Canada. Rapport sommaire. L'hépatite B au Canada. [En ligne, cité en avril 2010] Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/hep/pdf/report-rapport-hepb-fra.pdf>.
8. Rots NY, Wijmenga-Monsuur AJ, Luytjes W, et al. Hepatitis B vaccination strategies tailored to different endemicity levels: some considerations. *Vaccine.* 2010; 28(4): 893-900.
9. World Health Organization. Hepatitis B. [WHO web site]. 2002:43-57. Available from:[http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB\\_whoedscsrlyo2002\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whoedscsrlyo2002_2.pdf?ua=1). [cited 2014 Avril 28].
10. World Health Organisation. Revised WHO position paper on hepatitis B vaccine, 2009.
11. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Maladie de Lyme, virus du Nil occidental, vaccination contre l'hépatite B. *Flash Vigie.* [MSSS web site]. Novembre 2013; 8(9):3. Available from: [http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-271-02W-vol8\\_no9.pdf](http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-271-02W-vol8_no9.pdf). [cited 2014 May 16].
12. Gilca V, Duval B, Boulianne N, Dion R, De Serres G. Impact of the Quebec school-based hepatitis B immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(4):372-4.
13. Institut National de Santé Publique du Québec. La prévention de l'hépatite B par l'immunisation au Québec. Québec: Institut National de Santé Publique du Québec 2005. 90 p.
14. Santé et services sociaux Québec. Maladies à déclarations obligatoires (MADO). Vigie et surveillance. [En ligne, cité en avril 2010] Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/mado/vigie\\_surveillance.php](http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/mado/vigie_surveillance.php).
15. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine.* 2007; 25(39-40):6958-64.
16. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine.* 2010; 28(3):730-6.

17. Chaves SS, Groeger J, Helgenberger L, Auerbach SB, Bialek SR, Hu DJ, Drobeniuc J. Improved anamnestic response among adolescents boosted with a higher dose of the hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2010 Apr 1;28(16):2860-4. .
18. Direction de santé publique de Montréal. Maheux B, et al. Prévention en pratique médicale-Hépatite B. Module de formation-Information aux médecins. Montréal: Direction de santé publique de Montréal, 2005.
19. Institut National de Santé Publique du Québec. Vaccination contre l'hépatite B de certains groupes de travailleurs hors du réseau hospitalier de soins de courte durée, 2008. p. 17-23.
20. World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet N°204. [WHO web site]. 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. [cited 2014 May 16].
21. Fisseha W, Daniel A, Atnaf A, Enyew T, Kassu D. Prevalence of hepatitis surface antigen among pregnant women attending antenatal care service at debre-tabor hospital, northwest Ethiopia. *Ethiopia J. Health Sci*. 2008; 17(1):13-20.
22. Doganci T, U.G., Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(3):418-20.
23. Krhan M Chapitre 35: Immunisation contre l'hépatite B des nourrissons et des enfants. [En ligne, cité en avril 2010] Disponible à: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/clinic-clinique/pdf/s3c35f.pdf>.
24. Center for Disease Control and Prevention. The adult hepatitis vaccine project-California. *MMWR*, 2010; 59(17): 1-4.
25. Agence de Santé Publique du Canada. Hépatite B:Informez-vous. [En ligne, cité en avril 2010] Disponible à : [http://www.phac-aspc.gc.ca/hcai-iamss/bbp-pts/hepatitis/hep\\_b-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/hcai-iamss/bbp-pts/hepatitis/hep_b-fra.php). .
26. Agence de Santé Publique du Canada. Rapport sommaire: Infection par le virus de l'hépatite B au Canada. [En ligne, cité en avril 2010] Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/hepatitisBCan-hepatiteBCan-fra.php>.
27. Center for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*, 2005; 54(16):1-23.
28. BC Center for Disease Control. Infanrix hexa™ Question and answer document. British Columbia: BC Center for Disease Control, 2008; 13 p.
29. GlaxoSmithKline. L'adoption par la Colombie-Britannique d'un nouveau vaccin pour nourrissons se traduit par trois injections de moins pour les bébés de cette province. Mississauga (On): GlaxoSmithKline, 2009; 2 p.
30. Réseau d'éducation médicale Canada inc. 9e Conférence canadienne sur l'immunisation, 2009: Programmes publics de vaccination des enfants : le point sur le vaccin antipneumococcique à 13 valences. .
31. Institut National de Santé Publique du Québec. Protection contre l'hépatite A et B conférée par deux doses de Recombivax® 2,5 µg ou deux doses de Twinrix Junior chez des enfants âgés de 8 à 10 ans. Québec: Institut National de Santé Publique du Québec, 2003, 6 p.
32. Cassidy W M, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents:



- antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics*. 2001; 107(4):626-31.
33. European, Consensus, and Group. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 355 (2000), pp. 561–565.
  34. Greenberg D P, Vadheim CM, Wong VK, et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(7):590-6.
  35. Keyserling H L, West DJ, Hesley TM, Bosley C, Wiens BL, Calandra GB. Antibody responses of healthy infants to a recombinant hepatitis B vaccine administered at two, four, and twelve or fifteen months of age. *J Pediatr*. 1994; 125(1):67-9.
  36. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(9):854-9.
  37. Curran MP and Goa KL. DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa). *Drugs*. 2003; 63(7):673-82; discussion 683-4.
  38. del Canho R, Grosheide PM, Voogd M, Huisman WM, Heijtkink RA, Schalm SW. Immunogenicity of 20 micrograms of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates: a comparison of three different vaccination schemes. *J Med Virol*. 1993 Sep;41(1):30-4.
  39. Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E, Santos-Lima E. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012 Oct 5;30(45):6492-500. .
  40. Duval B, Gîlca V, Boulianne N, Deceuninck G, Rochette L, De Serres G. Immunogenicity of two paediatric doses of monovalent hepatitis B or combined hepatitis A and B vaccine in 8-10-year-old children. *Vaccine*. 2005; 23(31):4082-7.
  41. Duval B, Boulianne N, De Serres G, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine*. 2000; 18(15):1467-72.
  42. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005; 366(9494):1379-84.
  43. Yuen MF , Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL, et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(10):941-5.
  44. But DY, Lai CL, Lim WL, Fung J, Wong DK, Yuen MF. Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report. *Vaccine*. 2008; 26(51):6587-91.
  45. Van der Sande M A , Waight PA, Mendy M, et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS One*. 2007; 2(8): e753.
  46. Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, et al. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (11):CD008256.

47. Bialek S R, Bower WA, Novak R, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(10):881-5.
48. Liu H B, Meng ZD, Ma JC, et al. A 12-year cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. *World J Gastroenterol.* 2000; 6(3):381-383.
49. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2): CD004790.
50. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health.* 2011; 11:502.
51. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Couverture vaccinale en milieu scolaire. *Flash Vigie.* 2010; 5(3): p. 1-2.
52. Lu SN, Chen CH, Chen TM, Lee PL, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lee CM, Changchien CS. Hepatitis B virus infection in adolescents in a rural township--15 years subsequent to mass hepatitis B vaccination in Taiwan. *Vaccine.* 2006 Feb 6;24(6):759-65.
53. Institut de la Statistique du Québec Web site. Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/>. [cited 2014 April 18].
54. Alfaleh F, Alshehri S, Alansari S, Aljeffri M, Almazrou Y, Shaffi A, Abdo AA. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. *J Infect.* 2008 Nov;57(5):404-9.
55. Saffar H, Ajami A, Saffar MJ, Shojaei J, Sotudeh-Anvari M, Shams-Esfandabad K, Khalilian AR. Prevalence of hepatitis B virus seromarkers in young adults vaccinated at birth; impact on the epidemiology of hepatitis B infection in Iran. *Hepat Mon.* 2014 May 1;14(5):e17263.
56. Da Villa G, Romanò L, Sepe A, Iorio R, Paribello N, Zappa A, Zanetti AR. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine.* 2007 Apr 20;25(16):3133-6.
57. Spada E, Romanò L, Tosti ME, Zuccaro O, Paladini S, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti CM, Mele A, Zanetti AR; the Study Group. Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17-year follow-up study. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Feb 16. [Epub ahead of print].
58. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, Ouakki M, De Wals P, Trudeau G, Massé R, Dionne M. Long-term persistence of immunity after vaccination of pre-adolescents with low doses of a recombinant hepatitis B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Aug;9(8):1685-90.
59. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, Trudeau G, Massé R, Dionne M. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2013 Jan 7;31(3):448-51.
60. Spradling PR, Xing J, Williams R, Masunu-Faleafaga Y, Dulski T, Mahamud A, Drobeniuc J, Teshale EH. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two

- decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clin Vaccine Immunol.* 2013 Apr;20(4):559-61.
61. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. Fifth Edition ed, ed. A.P.a.W.A.O. Stanley. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008; 1725.
  62. Sellors J, Zimic-Vincetic M, Howard M, Mahony JB, Chernesky MA. Predictors of positivity for hepatitis B and the derivation of a selective screening rule in a Canadian sexually transmitted disease clinic. *J Clin Virol*, 1998; 11(1):85-91.
  63. O'Brien SF, Xi G, Fan Wenli, Yi Q Fearon MA, Scalia V, Goldman M. Epidemiology of hepatitis B in Canadian blood donors. *Transfusion*, 2008; 48(11): 323-30.
  64. O'Sullivan BG, Gidding HF, Law M, Kaldor JM, Gilbert GL, Dore GJ. Estimates of chronic hepatitis B virus infection in Australia, 2000. *Aust N Z J Public Health.* 2004; 28(3):212-6.
  65. Center for Disease Control and Prevention. Surveillance for chronic hepatitis B virus infection – New York City, J.-N.M., 2012; 61 (1):6-9.
  66. Statistique Canada. Tableau 1: Nombre, répartition en pourcentage et ratio relatif de la population totale, de la population immigrante et des immigrants récents, au Canada et selon les régions métropolitaines de recensement, 2011. [En ligne, cité en juin 2014] Disponible à : <http://www12.statcan.gc.ca/nhs-enm/2011/as-sa/99-010-x/2011001/tbl/tbl1-fra.cfm>.





## HÉPATITE B

### RAISON DE LA SÉROLOGIE

|   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Examen de routine  | <input type="checkbox"/> Grossesse<br>date prévue d'accouchement : _____                                | <input type="checkbox"/> Don sang, produits sanguins, tissu, organe   |
| <input type="checkbox"/> Symptômes de la maladie  | <input type="checkbox"/> ITSS   | <input type="checkbox"/> Adoption internationale                      |
| <input type="checkbox"/> Contact avec une personne infectée par le VHB  | <input type="checkbox"/> pré-emploi   | <input type="checkbox"/> Immigration                                  |
| <input type="checkbox"/> Présence de facteurs de risque (ex. : UDI, HARSAH...)  | <input type="checkbox"/> prévaccinale   | <input type="checkbox"/> Inconnu                                      |
| <input type="checkbox"/> Postexposition accidentelle<br><input type="radio"/> collectivité<br><input type="radio"/> professionnelle | <input type="checkbox"/> séjour en établissement (déficiente intellectuelle, centre de détention, etc.) | <input type="checkbox"/> Patient se sait porteur du VHB année : _____ |
|   |   | <input type="checkbox"/> Autre : _____                                |

### SYMPTÔMES/SIGNES

|   |                              |                              |                                  |                                    |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| AUCUN SYMPTÔME <input type="checkbox"/>   |                              |                              |                                  |                                    |
| <b>PRODROME :</b><br>(Fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, myalgies, fatigue, éruptions cutanées) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu | Date de début : ____ / ____ / ____ |
| <b>ICTÈRE :</b><br>(Ictère, urines foncées ou selles pâles)   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu | Date de début : ____ / ____ / ____ |

### TESTS SÉROLOGIQUES (+) positif, (-) négatif, (I) inconnu

Origine (laboratoire) : \_\_\_\_\_ Autre laboratoire : \_\_\_\_\_

| Date du prélèvement | HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc | Anti-HBc IgM | Anti-HBe | HBeAg | Anti-VHA IgM | Anti-VHC | Autres |
|---------------------|-------|----------|----------|--------------|----------|-------|--------------|----------|--------|
|                     |       |          |          |              |          |       |              |          |        |
|                     |       |          |          |              |          |       |              |          |        |
|                     |       |          |          |              |          |       |              |          |        |
|                     |       |          |          |              |          |       |              |          |        |

### EXAMENS DE LABORATOIRE

|              |                              |                              |                                  |  |
|--------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--|
| AST ou ALT : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu | Date de prélèvement : ____ / ____ / ____ |
|              | ↪                            | AST _____ μ/L                |                                  | Nom du laboratoire : _____               |
|              | ↪                            | ALT _____ μ/L                |                                  | _____                                    |

## HÉPATITE B

### HOSPITALISATION pour hépatite (> 24 heures)

|  |                              |                                  |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> oui                                     | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Date : du ____/____/____ au ____/____/____ Établissement : _____ |                              |                                  |

### ÉVOLUTION

|   |                       |
|---|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> Récupération                       |                       |
| <input type="checkbox"/> Complications (lesquelles) : _____ |                       |
| <input type="checkbox"/> Décès dû à une hépatite            | Date : ____/____/____ |

### ANTÉCÉDENTS D'IMMUNISATION

#### CONTRE L'HÉPATITE B :

|               |   |                              |                                  |                        |
|---------------|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| <b>VACCIN</b> | <input type="checkbox"/> oui  | Nom du vaccin : _____        | Nombre de doses reçues : _____   | Dates : ____/____/____ |
|               | <input type="checkbox"/> complet (a reçu les doses requises avec preuve écrite)                           |                              |                                  | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> incomplet (a reçu une partie des doses requises avec preuve écrite)              |                              |                                  | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> vacciné sans preuve (affirme avoir reçu toutes ou une partie des doses requises) |                              |                                  | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> non (aucun vaccin reçu contre cette maladie)                                     |                              |                                  |                        |
|               | <input type="checkbox"/> inconnu (l'information n'a pas été demandée)                                     |                              |                                  |                        |
|               | <input type="checkbox"/> inconnu du sujet (ne sait pas)   |                              |                                  |                        |
| <b>HBIG</b>   | <input type="checkbox"/> oui, date : _____  | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |                        |

#### CONTRE L'HÉPATITE A :

|               |   |                       |                                |                        |
|---------------|---|-----------------------|--------------------------------|------------------------|
| <b>VACCIN</b> | <input type="checkbox"/> oui  | Nom du vaccin : _____ | Nombre de doses reçues : _____ | Dates : ____/____/____ |
|               | <input type="checkbox"/> complet (a reçu les doses requises avec preuve écrite)                           |                       |                                | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> incomplet (a reçu une partie des doses requises avec preuve écrite)              |                       |                                | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> vacciné sans preuve (affirme avoir reçu toutes ou une partie des doses requises) |                       |                                | ____/____/____         |
|               | <input type="checkbox"/> non (aucun vaccin reçu contre cette maladie)                                     |                       |                                |                        |
|               | <input type="checkbox"/> inconnu (l'information n'a pas été demandée)                                     |                       |                                |                        |
|               | <input type="checkbox"/> inconnu du sujet (ne sait pas)   |                       |                                |                        |

## Questionnaire préliminaire sur les dons de sang, de produits sanguins, d'organes ou de tissus

| Hépatite B aiguë   |   |   |
|--|---|---|
| Date du début des symptômes  | ____ / ____ / ____<br>A        M        J |   |
| ou date du premier prélèvement positif pour le VHB, si asymptomatique  | ____ / ____ / ____<br>A        M        J |   |
| À partir de la première date mentionnée ci-dessus  |   |   |
| Période de 6 mois antérieure :   | du ____ / ____ / ____                     | au ____ / ____ / ____<br>A        M        J                      A        M        J |
| 1. Dans les six mois précédant le début de la maladie, avez-vous donné du sang?  | Oui <input type="checkbox"/>              | Non <input type="checkbox"/>  |
| 2. Dans les six mois précédant le début de la maladie, avez-vous fait don de cellules souches (moelle osseuse ou autres origines), de tissus (cornée, os, peau, sperme, valve cardiaque) ou d'organes.   | Oui <input type="checkbox"/>              | Non <input type="checkbox"/>  |
| 3. Dans les six mois précédant le début de la maladie, avez-vous reçu une ou plusieurs transfusions sanguines* ou d'autres produits sanguins**<br><small>*Concentrés de globules rouges, sang total, plaquettes, plasma congelé ou plasma frais congelé, cryoprécipités, granulocytes<br/>**Facteurs de coagulation ou immunoglobulines intraveineuses</small> | Oui <input type="checkbox"/>              | Non <input type="checkbox"/>  |
| 4. Dans les six mois précédant le début de la maladie, avez-vous eu une transplantation de cellules souches (moelle osseuse ou autres origines), de tissus (cornée, os, peau, valve cardiaque) ou d'organes ou des inséminations artificielles ?   | Oui <input type="checkbox"/>              | Non <input type="checkbox"/>  |
| Dans tous les cas, si oui à l'une de ces 4 questions, remplir le questionnaire d'hémohistovigilance d'Héma-Québec, si non à toutes les questions, passer à la page suivante.   |   |   |

| Hépatite B chronique   |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| 1. Depuis 1982, la personne a-t-elle donné du sang?  | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| 2. Depuis 1982, la personne a-t-elle fait un don de cellules, de tissus (cornée, os, peau, sperme, valve cardiaque) ou d'organes ?   | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| 3. La personne infectée a-t-elle déjà reçu une ou des transfusions sanguines* ou d'autres produits sanguins**?<br><small>*Concentrés de globules rouges, sang total, plaquettes, plasma congelé ou plasma frais congelé, cryoprécipités, granulocytes<br/>**Facteurs de coagulation ou immunoglobulines intraveineuses</small> | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| 4. La personne infectée a-t-elle déjà reçu une transplantation de cellules souches (moelle osseuse ou autres origines), de tissus (cornée, os, peau, valve cardiaque) ou d'organes ou des inséminations artificielles?   | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Dans tous les cas, si oui à l'une de ces 4 questions, remplir le questionnaire d'hémohistovigilance d'Héma-Québec : si non à toutes les questions, passer à la page suivante.  |                              |                              |



## HÉPATITE B

### IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE

SELON LE STATUT DU CAS, NE REMPLIR QUE LES CASES APPROPRIÉES

#### PÉRIODE D'INCUBATION SI PHASE AIGUË

La période d'incubation varie de 45 - 180 jours (1 mois ½ - 6 mois). Le plus souvent de 60 - 90 jours (2 - 3 mois).

S'il s'agit d'un cas d'hépatite B aiguë, rechercher les facteurs de risque et/ou une exposition dans la période de 6 semaines à 6 mois précédant la date du début des symptômes, soit

du : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ au \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

S'il s'agit d'un cas d'hépatite B chronique ou non précisé, rechercher la source d'infection datant de plus de 6 mois, soit antérieurement

au : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### 1. CONTACT AVEC UN CAS CONNU D'HÉPATITE B

oui  non  inconnu  refus de répondre

↳ Type de contact :

sexuel

UDI

Néonatal :

↳  mère infectée (HBsAg+) à l'accouchement

↳  mère infectée (HBsAg+) durant la grossesse, mais HbsAg - à l'accouchement

Familial (excluant les contacts sexuels) :

↳  contact avec un membre de la famille infecté : \_\_\_\_\_

↳  contact avec un enfant adopté provenant d'un pays endémique

pays d'origine : \_\_\_\_\_

date d'arrivée dans la famille adoptive : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

↳  contact avec une personne infectée dans le milieu de vie :

institution (ex. : personne avec déficience intellectuelle ou autre)

famille d'accueil, foyer de groupe

service de garde

milieu carcéral

Autres : \_\_\_\_\_

## HÉPATITE B

### 2. UTILISATEUR DE DROGUES (fait usage de drogues, excluant la marijuana)

|  |  |                                    |                                       |
|--|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> oui   | <input type="checkbox"/> non           | <input type="checkbox"/> inconnu   |                                       |
| ↳ Cocaïne  | <input type="checkbox"/> injecté/piqué | <input type="checkbox"/> Free base | <input type="checkbox"/> sniffé       |
| ↳ Héroïne  | <input type="checkbox"/> injecté/piqué | <input type="checkbox"/> fumé      |                                       |
| ↳ Morphine   | <input type="checkbox"/> injecté/piqué | <input type="checkbox"/> pilule    | <input type="checkbox"/> suppositoire |
| ↳ Stéroïdes anabolisants   | <input type="checkbox"/> injecté/piqué | <input type="checkbox"/> pilule    |                                       |
| Échange ou partage du matériel d'injection ou d'inhalation (seringue, coton, filtre, liquide pour diluer ou nettoyer, cuillère, paille). |  |                                    |                                       |
| <input type="checkbox"/> oui   | <input type="checkbox"/> non           | <input type="checkbox"/> inconnu   |                                       |
| Si oui,  |  |                                    |                                       |
| ↳ Avez-vous prêté votre matériel d'injection à quelqu'un d'autre?  |  |                                    |                                       |
| <input type="checkbox"/> oui   | <input type="checkbox"/> non           | <input type="checkbox"/> inconnu   |                                       |
| ↳ Avez-vous utilisé le matériel de quelqu'un d'autre?  |  |                                    |                                       |
| <input type="checkbox"/> oui   | <input type="checkbox"/> non           | <input type="checkbox"/> inconnu   |                                       |

### 3. EXPOSITION PERCUTANÉE

|   |   |
|---|---|
| Intervention chirurgicale récente   | <input type="checkbox"/> oui, type d'intervention : _____ Établissement : _____<br><input type="checkbox"/> non                             |
| (Entourer l'exposition, si présente)<br>Acupuncture, électrolyse, tatouage,<br>" body piercing ", soins dentaires, partage<br>de brosse à dent, partage de rasoir,<br>partage d'accessoires de manucure<br>(autres expositions percutanées :<br>glycémie par ponction digitale, EEG avec<br>aiguille, piqûre d'aiguille souillée, etc.) | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu<br>Si oui, coordonnées : _____<br>_____<br>_____ |
| Morsure avec bris de la peau  | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non   |
| Hémodialyse   | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Établissement : _____   |

### 4. EXPOSITION DES MUQUEUSES (sang ou éclaboussures de sang ou de liquide biologique visiblement teinté de sang au niveau des yeux, du nez ou de la bouche)

|   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> oui ( <i>précisez</i> ) : _____<br>_____ | <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu |
|---|---|

### 5. EXPOSITION PROFESSIONNELLE (travail à risque)

|   |   |
|---|---|
| Travailleur de la santé (incluant cliniques médicales et dentaires), ambulancier, policier, pompier, agent de services correctionnels, thanatologue, tatoueur, acupuncteur, travailleur auprès de personnes avec déficience intellectuelle, travailleur communautaire, etc. | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non<br><input type="checkbox"/> type d'occupation : _____ |
|---|---|

## HÉPATITE B

### 6. ACTIVITÉS SEXUELLES

|   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> oui  | <input type="checkbox"/> non  | <input type="checkbox"/> inconnu        |
| Si oui,   |   |   |
| ↳ Type de pratiques sexuelles à risque :                            | <input type="checkbox"/> Partenaires multiples  |   |
|   | <input type="checkbox"/> Relation sexuelle non protégée   |   |
|   | <input type="checkbox"/> Relation sexuelle non protégée avec un partenaire ayant un facteur de risque |   |
|   | <input type="checkbox"/> Antécédents d'ITSS   |   |
|   | <input type="checkbox"/> Prostitution :   |   |
|   | ↳ Travailleur du sexe :   | <input type="checkbox"/>                |
|   | ↳ Client :  | <input type="checkbox"/>                |
| ↳ Nombre de partenaires sexuels durant la période de contagiosité : | _____   |   |
| ↳ Sexe du ou des partenaires :                                      | <input type="checkbox"/> Homme  | <input type="checkbox"/> Femme          |
|   |   | <input type="checkbox"/> Homme et femme |
| ↳ Usage du condom   | <input type="checkbox"/> Toujours   | <input type="checkbox"/> Parfois        |
|   |   | <input type="checkbox"/> Jamais         |

### 7. VOYAGE (acquisition à l'extérieur du Canada)

|   |                              |                              |                                  |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Pays visité :   | _____                        |                              |                                  |
| Le cas-index a été vacciné contre l'hépatite B avant le départ                                  | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |                                  |
| Durant ce voyage  |                              |                              |                                  |
| Relation sexuelle non protégée avec une personne vivant dans ce pays                            | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Exposition percutanée telles que tatouage, acupuncture, perçage, etc.                           | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Soins de santé reçus à l'étranger (chirurgie, soins dentaires, injections, prélèvement sanguin) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |

### 8. ADOPTION INTERNATIONALE

|               |                              |   |
|---------------|------------------------------|---|
| Enfant adopté | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> Pays d'origine : _____ |
|               | <input type="checkbox"/> non |   |

## HÉPATITE B

### 9. MILIEU DE VIE

|   |                              |                              |                                  |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Personne vit seule  | <input type="checkbox"/>     |                              |                                  |
| Service de garde (coordonnées) : _____  |                              |                              |                                  |
| _____   |                              |                              |                                  |
| Séjour en milieu carcéral   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Personne vit avec personne présentant des problèmes de :  |                              |                              |                                  |
| ↳ déficience intellectuelle   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| ↳ santé mentale   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| ↳ toxicomanie   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Vit en famille d'accueil/foyer de groupe/maison d'hébergement/établissement pour personnes avec déficience intellectuelle | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |
| Itinérance ou jeune de la rue   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> inconnu |

#### SOMMAIRE

aucun facteur de risque identifié

ou

source probable de l'infection :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Commentaires :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Questionnaire complété par : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Établissement : \_\_\_\_\_

## SUIVI DES CONTACTS HÉPATITE B

 AUCUN CONTACT IDENTIFIÉ

 REFUS DE TRANSMETTRE L'INFORMATION

MADO NUMÉRO \_\_\_\_\_

| 1. IDENTIFICATION  | TYPE DE CONTACT   | SÉROLOGIE PRÉVACCINALE   | STATUT VACCINAL   | HBIG RECOMMANDÉ  | VACCIN RECOMMANDÉ  | SÉROLOGIE POSTVACCINALE  |
|--|---|--|---|--|--|--|
| Nom : _____<br>Prénom : _____<br>DDN : __A__M__J<br>Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F<br>Adresse : _____<br>_____<br>Tél. D. : _____<br>Tél. T. : _____<br>Anonyme <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sexuel<br><input type="checkbox"/> Familial<br><input type="checkbox"/> Nouveau-né<br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> Non demandé<br><input type="checkbox"/> Recommandé<br>HBsAg _____<br>Anti-HBs _____<br>Anti-HBc _____<br>Date : __A__M__J<br><input type="checkbox"/> Inconnu | N <sup>bre</sup> de doses : _____<br>1 <sup>re</sup> date : __A__M__J<br>2 <sup>e</sup> date : __A__M__J<br>3 <sup>e</sup> date : __A__M__J | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>__A__M__J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>__A__M__J<br>_____<br>__A__M__J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Recommandé<br><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Prévue : _____<br>Résultat : _____<br>Date : __A__M__J |
| Commentaires :   |   |  |   |  |  |  |
| 2. IDENTIFICATION  | TYPE DE CONTACT   | SÉROLOGIE PRÉVACCINALE   | STATUT VACCINAL   | HBIG RECOMMANDÉ  | VACCIN RECOMMANDÉ  | SÉROLOGIE POSTVACCINALE  |
| Nom : _____<br>Prénom : _____<br>DDN : __A__M__J<br>Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F<br>Adresse : _____<br>_____<br>Tél. D. : _____<br>Tél. T. : _____<br>Anonyme <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sexuel<br><input type="checkbox"/> Familial<br><input type="checkbox"/> Nouveau-né<br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> Non demandé<br><input type="checkbox"/> Recommandé<br>HBsAg _____<br>Anti-HBs _____<br>Anti-HBc _____<br>Date : __A__M__J<br><input type="checkbox"/> Inconnu | N <sup>bre</sup> de doses : _____<br>1 <sup>re</sup> date : __A__M__J<br>2 <sup>e</sup> date : __A__M__J<br>3 <sup>e</sup> date : __A__M__J | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>__A__M__J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>__A__M__J<br>_____<br>__A__M__J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Recommandé<br><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Prévue : _____<br>Résultat : _____<br>Date : __A__M__J |
| Commentaires :   |   |  |   |  |  |  |

AUCUN CONTACT IDENTIFIÉ

REFUS DE TRANSMETTRE L'INFORMATION

| 3. IDENTIFICATION   | TYPE DE CONTACT   | SÉROLOGIE PRÉVACCINALE   | STATUT VACCINAL   | HBIG RECOMMANDÉ  | VACCIN RECOMMANDÉ  | SÉROLOGIE POSTVACCINALE  |
|---|---|--|---|--|--|--|
| Nom : _____<br>Prénom : _____<br>DDN : __A__M__J<br>Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F<br>Adresse : _____<br>Tél. D. : _____<br>Tél. T. : _____<br>Anonyme <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sexuel<br><input type="checkbox"/> Familial<br><input type="checkbox"/> Nouveau-né<br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> Non demandé<br><input type="checkbox"/> Recommandé<br>HBsAg _____<br>Anti-HBs _____<br>Anti-HBc _____<br>Date : __A__M__J<br><input type="checkbox"/> Inconnu | N <sup>bre</sup> de doses : _____<br>1 <sup>re</sup> date : __A__M__J<br>2 <sup>e</sup> date : __A__M__J<br>3 <sup>e</sup> date : __A__M__J | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>A M J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>A M J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Recommandé<br><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Prévue : _____<br>Résultat : _____<br>Date : __A__M__J |
| Commentaires :  |   |  |   |  |  |  |
| 4. IDENTIFICATION   | TYPE DE CONTACT   | SÉROLOGIE PRÉVACCINALE   | STATUT VACCINAL   | HBIG RECOMMANDÉ  | VACCIN RECOMMANDÉ  | SÉROLOGIE POSTVACCINALE  |
| Nom : _____<br>Prénom : _____<br>DDN : __A__M__J<br>Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F<br>Adresse : _____<br>Tél. D. : _____<br>Tél. T. : _____<br>Anonyme <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sexuel<br><input type="checkbox"/> Familial<br><input type="checkbox"/> Nouveau-né<br><input type="checkbox"/> Autre : _____ | <input type="checkbox"/> Non demandé<br><input type="checkbox"/> Recommandé<br>HBsAg _____<br>Anti-HBs _____<br>Anti-HBc _____<br>Date : __A__M__J<br><input type="checkbox"/> Inconnu | N <sup>bre</sup> de doses : _____<br>1 <sup>re</sup> date : __A__M__J<br>2 <sup>e</sup> date : __A__M__J<br>3 <sup>e</sup> date : __A__M__J | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>A M J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Administré : _____<br><input type="checkbox"/> oui<br>Date : _____<br>A M J<br><input type="checkbox"/> Non<br><input type="checkbox"/> Inconnu | <input type="checkbox"/> Recommandé<br><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui<br>Prévue : _____<br>Résultat : _____<br>Date : __A__M__J |
| Commentaires :  |   |  |   |  |  |  |

Annexe 2. Stratégie de recherche dans Pubmed (N=293) :

1. (hepatitis b[Title] AND vaccin\*[Title])
2. (long-term OR persistence))
3. ("1990"[Date - Publication] : "2014"[Date - Publication])
4. 1 and 2 and 3