



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

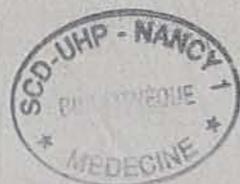
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Juliette BARBIER GOSSELIN

Le 17 Octobre 2002

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA SEROVACCINATION CHEZ LES NOUVEAU-NES DE MERES ANTIGENE HBS POSITIF : A PROPOS D'UNE ETUDE DE 61 OBSERVATIONS

Examineurs de la thèse :

J.M. HASCOËT
P. VERT
C. RABAUD
D. SELTON

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 212097 3



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Juliette BARBIER GOSSELIN

Le 17 Octobre 2002

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA SEROVACCINATION CHEZ LES NOUVEAU-NES DE MERES ANTIGENE HBS POSITIF : A PROPOS D'UNE ETUDE DE 61 OBSERVATIONS

Examineurs de la thèse :

J.M. HASCOËT
P. VERT
C. RABAUD
D. SELTON

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président

Juges

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas Lecompte – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHELSSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Rhode Island University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT

Professeur de Pédiatrie

En témoignage de notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège, au cours de nos années d'internat, de travailler dans votre service, de bénéficier de votre enseignement, et de profiter de la richesse votre expérience.

Nous admirons votre disponibilité et votre bienveillance.

Recevez ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Paul VERT
Professeur de Pédiatrie
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Lors de notre passage dans le service de Néonatalogie, nous avons admiré votre grand sens clinique et la richesse de votre enseignement.

Nous avons particulièrement apprécié la qualité de votre accueil et votre écoute.

Recevez ici le témoignage de notre estime et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Durant nos études, nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement et l'étendue de vos connaissances médicales.

Recevez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge

Madame le Docteur SELTON

Docteur en Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous êtes à l'origine de ce travail et en avez dirigé l'élaboration jusqu'à son terme.

Nous vous remercions pour votre accueil chaleureux, votre disponibilité, et vos précieux conseils.

Que cette thèse témoigne de notre profond respect et de l'expression de notre reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

A Madame le Docteur DEMANGE.

A Betty, Virginie, Marie-Chantal et Delphine pour leur grande disponibilité.

A nos Maîtres d'Internat et aux Pédiatres qui ont contribué à notre formation.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect.

Au Personnel des Services de Pédiatrie de l'Hôpital d'Enfants et de la Maternité de Nancy.

Aux petits malades et à leurs parents.

A Olivier,

Pour son aide précieuse apportée à ce travail.

Avec tout mon amour.

A Pierre,

Qui illumine ma vie.

A ma mère,

A jamais présente dans mes pensées.

Je lui dédie ce travail.

A mon père et Marie-Reine,

Pour leur compréhension et leur soutien.

A ma belle famille,

Pour leur soutien et leur disponibilité.

A toute ma famille, à mes amis...

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	23
CHAPITRE I. HISTORIQUE	24
I. Première description d'une hépatite infectieuse (Findlay et Mc Callum,1937)	25
II. Découverte de l'antigène Australia (Blumberg, 1963)	25
III. Description du virus de l'hépatite B (Dane, 1970)	26
IV. Découverte du vaccin contre l'hépatite B	27
V. Infection maternofoetale par le virus de l'hépatite B	27
VI. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B	28
CHAPITRE II. VIROLOGIE	29
I. Caractéristiques générales du virus	30
1.1. Hepadnavirus	30
1.2. Particule de Dane	30
II. Le génome	31
2.1. Le gène S	31
2.2. Le gène C	32
2.3. Le gène P	32
2.4. Le gène X	32
III. Multiplication virale	33
3.1. Inoculation virale	33
3.2. Réplication virale	34
3.3. Assemblage et maturation	36
IV. Les marqueurs biologiques de la multiplication virale	36
4.1. Les méthodes classiques d'hybridation	36
4.2. La technique de PCR	37
CHAPITRE III. PHYSIOPATHOLOGIE	38
I. Cycle de vie du virus chez l'hôte humain	39
1.1. Première phase	39
1.2. Deuxième phase	39
1.3. Troisième phase	40
1.4. Quatrième phase	40
II. Mécanisme de la persistance virale	40

CHAPITRE IV. ANATOMOPATHOLOGIE	43
I. Lésions histologiques au cours de l'hépatite aiguë	44
II. Lésions histologiques au cours de l'hépatite chronique	45
2.1. Hépatite chronique persistante	45
2.2. Hépatite chronique active	46
2.3. Cirrhose post-hépatitique	46
CHAPITRE V. EPIDEMIOLOGIE	48
I. Epidémiologie générale	49
1.1. Zones de forte endémicité	49
1.2. Zones de moyenne endémicité	50
1.3. Zones de faible endémicité	51
II. Epidémiologie en France	52
CHAPITRE VI. COMPLICATIONS	53
I. Les hépatites aiguës graves et fulminantes	54
1.1. Diagnostic clinique	54
1.2. Diagnostic biologique	55
1.3. Etiopathogénie	56
1.4. Pronostic	56
II. Réactivation de l'hépatite chronique	57
III. Surinfection par le virus delta	59
IV. Cirrhose post-hépatitique	59
V. Carcinome hépato-cellulaire	60
CHAPITRE VII TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIRUS DE L'HEPATITE B	63
I. Transmission périconceptionnelle	64
II. Transmission in utero	65
III. Transmission périnatale	66
IV. Transmission postnatale	67
V. Facteurs influençant la transmission du virus de la mère à l'enfant	68
5.1. Type d'hépatite maternelle	68
5.1.1 Hépatite aiguë	68
5.1.2 Mère porteuse chronique de l'antigène HBs	69
5.2. Marqueurs d'infectiosité	70
5.3. Taux d'anticorps maternels	72
5.4. Amniocentèse	73
5.5. Mode d'accouchement : voie basse ou césarienne	74
5.6. Rôle de l'allaitement maternel	74
CHAPITRE VIII. DIAGNOSTIC CLINIQUE	76
I. Diagnostic anténatal	77

II.	Diagnostic postnatal	77
2.1.	Hépatite aiguë	77
2.1.1	Hépatite aiguë asymptomatique	78
2.1.2	Hépatite aiguë symptomatique	78
2.2.	Hépatite chronique	80
CHAPITRE IX. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE		82
I.	Généralités	83
II.	Biologie non spécifique	83
2.1.	Au cours de l'hépatite aiguë	83
2.2.	Au cours de l'hépatite chronique	84
III.	Diagnostic sérologique	85
3.1.	Méthodes de détection	85
3.2.	Profils sérologiques	86
3.2.1.	Au cours de l'hépatite aiguë commune	86
3.2.2.	Au cours de l'hépatite chronique	87
3.2.3.	Cas des nouveau-nés de mères antigène HBs positif	88
3.2.4.	Cas des sujets vaccinés contre l'hépatite B	89
IV.	Recherche de l'ADN viral	89
CHAPITRE X. PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT		90
I.	Les immunoglobulines anti-HBs	91
II.	La vaccination	92
2.1.	Efficacité du vaccin	93
2.2.	Innocuité du vaccin	94
2.3.	Les différents types de vaccin	95
III.	Association vaccin et immunoglobulines	95
IV.	Législation concernant l'immunoprophylaxie en France	98
V.	Echecs de l'immunoprophylaxie : causes	99
5.1.	Infection in utero	99
5.2.	Les sujets mauvais répondeurs au vaccin	100
DEUXIEME PARTIE : ETUDE		101
CHAPITRE I. PATIENTS ET METHODES		102
CHAPITRE II. RESULTATS		106
I.	Effectif	107
II.	Informations concernant la mère	107
2.1.	Informations générales	107
2.2.	Type d'hépatite	108
2.3.	Sérologies associées	109
2.4.	Modalités d'accouchement	110

III.	Informations concernant l'enfant en période néonatale	110
3.1.	Informations générales concernant le nouveau-né	110
3.2.	Pathologie présentée par le nouveau-né	110
3.3.	Sérovaccination à la naissance	111
3.4.	Sérologies de l'hépatite B	112
IV.	Nourrissons à l'âge de un mois (lors de la deuxième injection vaccinale)	113
4.1.	Informations concernant l'enfant	113
4.2.	Sérovaccination	113
4.3.	Sérologie de l'hépatite B	114
4.4.	Vaccins associés	114
V.	Nourrissons à l'âge de deux mois (lors de la troisième injection vaccinale)	114
5.1.	Informations concernant l'enfant	114
5.2.	Posologie du vaccin	115
5.3.	Vaccins associés	115
VI.	Sérologies réalisées un mois après le troisième vaccin	115
VII.	Premier rappel vaccinal	116
VIII.	Réponse vaccinale	116
8.1.	Généralités	116
8.2.	Comparaison des sujets bons et mauvais répondeurs	117
8.2.1.	Variables concernant la mère et l'accouchement	117
8.2.2.	Variables concernant l'enfant	118
8.2.3.	Variables concernant le protocole de sérovaccination	118
IX.	Efficacité de la sérovaccination	119
9.1.	Patients non contaminés	119
9.2.	Patients contaminés	120
9.3.	Patients pour lesquels on ne peut pas conclure	122
CHAPITRE III. DISCUSSION		125
I.	Réponse vaccinale	127
II.	Efficacité de la sérovaccination	131
III.	Facteurs de risque de transmission verticale de l'hépatite B	134
IV.	Evolution des patients contaminés	140
V.	Conclusion de la discussion	141
CONCLUSION		146
BIBLIOGRAPHIE		148
RECAPITULATIF DES TABLEAUX ET FIGURES		163
ANNEXES		164



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les modalités de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif sont établies depuis maintenant une dizaine d'années, et appliquées dans toute la France suite aux recommandations légales du décret du 14 février 1992.

Au sein de la Maternité Régionale de Nancy, la sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif a été entreprise depuis cette date, mais elle n'a jamais été évaluée.

C'est pourquoi nous avons souhaité réaliser ce travail.

Nous avons dans un premier temps revu l'ensemble de la littérature publiée sur les infections maternofoetales dues au virus de l'hépatite B, et leur prévention. Dans un second temps, nous avons réalisé une étude descriptive de notre population de nouveau-nés de mères antigène HBs positif. Puis, nous avons évalué la réponse au vaccin de l'hépatite B par le taux d'anticorps anti-HBs après les trois premières injections vaccinales et recherché les facteurs de mauvaise réponse au vaccin, pouvant être à l'origine d'une contamination de l'enfant malgré la sérovaccination. Enfin, nous avons évalué l'efficacité de la sérovaccination sur la prévention de la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant par voie verticale en calculant le taux d'enfants contaminés. Nous avons recherché les facteurs de risque de transmission de l'hépatite B pouvant être à l'origine de l'échec de la sérovaccination.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I
HISTORIQUE

CHAPITRE I. HISTORIQUE

I. PREMIERE DESCRIPTION D'UNE HEPATITE INFECTIEUSE (FINDLAY ET MC CALLUM, 1937)

En 1934, un assistant de laboratoire de Findlay en Angleterre présente une hépatite aiguë trois mois et demi après l'inoculation du virus de la fièvre jaune puis du vaccin contre celle-ci, découvert depuis peu et stabilisé avec du sérum humain poolé.

En 1937, Findlay et Mc Callum (29) publient ce cas en utilisant le terme de « jaunisse infectieuse hépatique ».

Durant la deuxième guerre mondiale, des cas épidémiques d'hépatites sont survenus chez les soldats américains vaccinés contre la fièvre jaune, laissant suspecter une contamination du vaccin par un agent toxique ou infectieux.

En 1943, le ministère de la santé britannique décrit les premiers cas d'hépatites associées à des injections de produits sanguins.

II. DECOUVERTE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA (BLUMBERG, 1963)

A partir des années 1960, Blumberg et son équipe ont cherché à prouver que les patients multitransfusés développaient des anticorps contre les protéines sériques du donneur, en utilisant la technique de double diffusion sur gel d'agar.

C'est en testant des sérums de patients hémophiles transfusés du Mt Sinai Hospital de New York que Blumberg mit en évidence en 1963 un arc de précipitation entre le sérum d'un arborigène australien et celui d'un hémophile (15), sans en connaître la signification. L'anticorps précipitant avait permis ainsi de détecter l'antigène Australia.

En étudiant cet antigène Australia, Blumberg découvrit sa faible prévalence aux Etats-Unis mais sa prévalence élevée en Asie et en Afrique, son association aux patients atteints de leucémie ou du syndrome de Down (17), et la relation entre l'antigène Australia et la survenue d'une hépatite virale.

Kazuo Okochi, de l'université de Tokyo (115) avait fait la même découverte en 1968 de façon indépendante, en étudiant des patients transfusés.

Au terme de ces travaux, l'association spécifique de l'antigène Australia et de l'hépatite B fut démontrée.

III. DESCRIPTION DU VIRUS DE L'HEPATITE B (DANE, 1970)

En 1970, Dane à l'hôpital Middlesex de Londres (39) identifie une particule de 42 nanomètres de diamètre, constituée d'une enveloppe et d'un core, correspondant à la particule virale de l'hépatite B.

L'enveloppe virale contient à sa surface l'antigène Australia dont le terme est alors remplacé par antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs).

IV. DECOUVERTE DU VACCIN CONTRE L'HEPATITE B

Plusieurs équipes telles que Hilleman et al. (62), BS Blumberg et Gérin (115) ont participé à la mise au point d'un vaccin préparé à partir de particules antigéniques HBs, purifiées et inactivées, provenant de sérums de porteurs chroniques de l'hépatite B.

En 1981, Szmuness et al. (133) ont conduit un essai contrôlé en double aveugle chez 1083 homosexuels New-Yorkais, population où le risque d'infection par l'hépatite B est élevé. Après l'injection de rappel, 96% des sujets vaccinés avaient développé des anticorps anti-HBs, et seulement 1,4 à 3,4% ont présenté une hépatite contre 18 à 27% chez les témoins. C'est suite à cette étude prouvant l'efficacité et l'innocuité du vaccin que celui-ci a été homologué en 1981.

V. INFECTION MATERNOFŒTALE PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B

Pendant longtemps, le mode exact de transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant est resté obscur, le problème étant de savoir si la contamination virale était transplacentaire ou périnatale. Chez les nouveau-nés de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs, diverses études ont démontré que la contamination était plutôt périnatale qu'anténatale car :

- La plupart des nouveau-nés contaminés devenaient porteurs de l'antigène HBs trois à six mois après la naissance (46).
- Lorsque l'on trouvait l'antigène HBs dans le sang de cordon des nouveau-nés à la naissance, il disparaissait après quelques jours (104), suggérant une contamination par le sang maternel plutôt qu'une infection anténatale.

Le principal risque chez ces enfants contaminés était alors de devenir porteur chronique de l'antigène HBs (118).

VI. PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIRUS DE L'HEPATITE B

L'apparition « retardée » de l'infection par l'hépatite B chez le nouveau-né a permis d'envisager une prévention en utilisant des immunoglobulines ou/et le vaccin.

Kohler et al. en 1974 (74) ont été les premiers à tester l'efficacité des immunoglobulines anti-HBs, chez quatre nouveau-nés, en leur administrant les immunoglobulines à des concentrations différentes entre le premier et le sixième jour de vie. Les quatre enfants sont restés antigène HBs négatif pendant les 16 mois de l'étude.

Des études réalisées sur de plus grands échantillons, comme celle de Beasley et al. menée à Taïwan (7) ont confirmé l'efficacité des immunoglobulines dans la prévention des infections précoces. Cependant, l'arrêt du traitement a entraîné dans 23% des cas l'apparition d'infections tardives.

Maupas et al. en 1981 (95) en collaboration avec Goudeau ont montré l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin chez 342 enfants sénégalais de moins de deux ans, avec diminution de 85% de l'incidence du portage chronique de l'antigène HBs.

C'est l'équipe française de Goudeau qui a mis au point en 1982 le protocole de prévention de la transmission de l'hépatite B de la mère à son enfant (55). La séroprophylaxie et la vaccination constituant les deux alternatives de la prévention de l'hépatite B néonatale, Goudeau a proposé d'utiliser l'association des deux méthodes afin d'obtenir une protection d'emblée maximale et durable. Ce protocole est encore utilisé actuellement.

CHAPITRE II

VIROLOGIE

I. CARACTERISTIQUES GENERALES DU VIRUS

1.1. Hepadnavirus

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des Hepadnavirus (hépa-liver, dna-DNA), c'est à dire des virus hépatotropes à ADN, apparenté aux rétrovirus par une transcriptase reverse.

Des virus avec une organisation génétique et une structure similaires ont été observés chez certaines espèces animales comme les marmottes, les écureuils, les canards (94), les oies et les hérons.

Ces virus peuvent parfois passer d'une espèce à l'autre. Par exemple, le virus de la marmotte peut infecter les écureuils, et vice-versa, mais les autres membres des hepadnavirus ne peuvent infecter d'autres espèces.

L'évolution vers une hépatite chronique ou un hépatocarcinome est fréquemment observée chez la marmotte, et de façon moindre chez le canard.

Les hepadnavirus ont un hépatotropisme similaire et le même cycle de vie chez leur hôte (105). L'hôte du virus de l'hépatite B est limité aux humains, aux gorilles et aux chimpanzés.

1.2. Particule de Dane

La particule virale complète appelée particule de Dane est une sphère de 42 nanomètres de diamètre, comprenant l'enveloppe virale, une nucléocapside ou core entourant l'ADN (39). La nucléocapside contient le génome et l'ADN-polymérase.

Dans le sang d'un patient infecté par le virus de l'hépatite B, on trouve des particules de Dane mais également des particules virales incomplètes correspondant à des enveloppes virales « vides », sous forme de petites sphères ou de filaments de 22 nanomètres.

II. LE GENOME

C'est un génome à ADN de 3200 nucléotides, circulaire, double brin, comprenant un brin long et un brin court, ce dernier étant de longueur variable (51).

Le génome contient quatre gènes appelés S, C, P et X. Les gènes S et C sont précédés par des régions respectivement appelées préS et préC (77).

2.1. Le gène S

Le gène S est précédé des régions préS1 et préS2. La région S code pour la protéine « majeure » de l'enveloppe virale. La région préS2 et la région S codent pour la protéine « moyenne » de l'enveloppe. La région préS1 avec la région préS2 et la région S codent pour la « grande » protéine (147).

Ces trois protéines portent l'antigénicité HBs.

Probablement du fait de la distribution mondiale du virus, il existe une grande diversité concernant l'antigénicité HBs.

On distingue différents déterminants antigéniques : a, d, y, w, r.

Trois épitopes antigéniques sur l'antigène HBs sont décrits : a, dy et wr (38). Le déterminant antigénique a est commun à toutes les molécules antigéniques HBs. Usuellement, l'antigène HBs est exclusivement w ou r et d ou y. Rarement, l'antigène HBs peut avoir le sérotype adyw. En fait, depuis le développement des anticorps monoclonaux anti-antigène HBs, des différences plus subtiles de sérotype ont été mises en évidence (145).

Ces déterminants antigéniques ont surtout un intérêt épidémiologique et ne permettent pas de préjuger de l'évolution clinique de l'infection. Il existe cependant une exception concernant les enfants atteints d'acrodermatite papulaire également infectés par le virus de l'hépatite B, dont le sérotype est alors le plus souvent ayw (66).

2.2. Le gène C

Le gène C code pour un polypeptide portant les déterminants antigéniques HBc et HBe (77). Lorsque les polypeptides dérivés de l'antigène HBc sont exprimés à la surface des hépatocytes, ils induisent une réponse immunitaire cellulaire, primordiale pour « tuer » les cellules infectées.

La région préC code pour une séquence hydrophobe permettant la liaison du polypeptide à la membrane du réticulum endoplasmique et l'excrétion dans le plasma d'un peptide portant les déterminants antigéniques HBe. Ainsi, l'antigène HBe, modifié et exporté par les cellules hépatiques, sert de marqueur de la réplication virale. Au contraire, lorsque la région préC n'est pas transcrite, suite à une mutation d'un ou de plusieurs nucléotides, l'antigène HBe n'est pas détecté dans le sérum bien qu'il existe une multiplication virale et l'anticorps anti-HBe est détectable (141).

2.3. Le gène P

Le gène P code pour l'ADN-polymérase, nécessaire à la réplication de l'ADN viral (77).

2.4. Le gène X

Le gène X code pour deux protéines enzymatiques ayant des propriétés transactivatrices et aidant donc la réplication virale (77).

De par ses propriétés transactivatrices, le gène X aurait un potentiel oncogénique et interviendrait dans la genèse de l'hépatocarcinome.

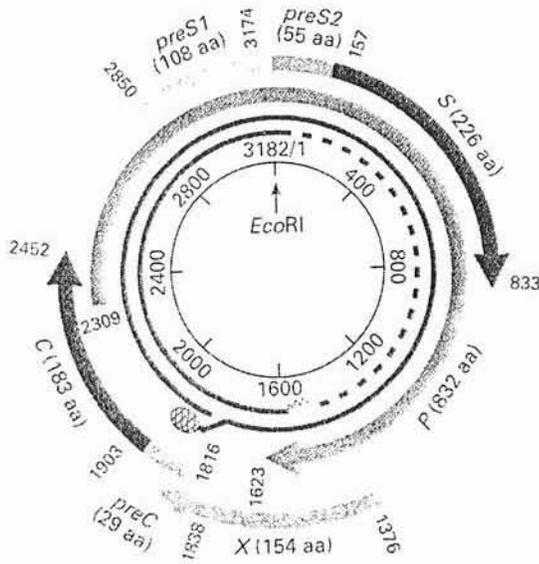


Figure 1: représentation du génome du virus de l'hépatite B (38)

III. MULTIPLICATION VIRALE

3.1. Inoculation virale

Après l'inoculation du virus dans l'organisme, le virus va pénétrer de façon préférentielle dans les hépatocytes.

A ce jour, les mécanismes par lesquels le virus se lie aux hépatocytes restent mal connus. On sait cependant que la liaison entre la membrane de l'hépatocyte et le virus se fait au niveau de récepteurs membranaires hépatocytaires reconnaissant les séquences « hydrophiles » préS1 et préS2 des protéines de l'enveloppe virale (53).

Par ailleurs, les séquences préS1 se lient également au niveau de la membrane plasmique des cellules hépatiques et des cellules mononuclées.

Les séquences préS2 se lient aussi à l'albumine, suggérant un autre mode d'entrée du virus.

Lorsque le virus pénètre dans le cytoplasme de l'hépatocyte, il y a fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale.

Puis, la phase de décapsidation permet la libération de l'acide nucléique viral, qui va alors migrer dans le noyau pour y être répliqué.

3.2. Réplication virale

On note durant cette phase trois caractéristiques communes à tous les hepadnavirus (77) :

- La synthèse du brin long d'ADN doit être complète avant que la synthèse de l'autre brin puisse commencer.
- Les polymérases virales ont également un rôle de transcriptase inverse.
- Le brin long se termine par une protéine covalente en 5' alors que l'extrémité du brin court se fait par un oligoribonucléotide dérivé de l'ARN viral.

Après avoir pénétré dans le noyau de l'hépatocyte, le brin court de l'ADN viral, grâce à l'ADN polymérase virale liée à ce même brin est complété. Le génome forme alors une molécule circulaire fermée, superenroulée d'ADN bicaténaire. La synthèse des ARN messagers (ARNm) viraux, précurseurs de protéines virales et de l'ADN viral peut alors débiter.

La synthèse de ces ARNm à partir de l'ADN correspond à la transcription.

Quatre transcrits d'ARNm ont leur fonction bien identifiée (77) :

- L'ARNm le plus long (3,5 kb) sert de modèle pour la réplication du génome viral mais également pour la synthèse des protéines des régions C et préC ainsi que des polymérases.
- Un ARNm de 2,4 kb code pour la protéine des régions préS1, préS2 et de l'antigène HBs.
- Un ARNm de 2,1 kb code pour la protéine des régions préS2 et de l'antigène HBs.
- Le plus petit ARNm (0,7 kb) code pour la protéine X.

La synthèse des protéines virales, à partir des ARNm correspond à la translation.

La réplication du génome viral se fait donc à partir du transcrit ARN de 3,5 kb appelé « pré-génomique » (132). L'amorçage de la réaction se fait par la protéine terminale, située à l'extrémité 5' du brin long de l'ADN. Au fur et à mesure que la synthèse d'ADN progresse, l'ARN est simultanément dégradé par la ribonucléase H.

La synthèse du brin court d'ADN débute à l'extrémité 3' par la transcriptase inverse. Le début de la synthèse du brin court est amorcée par l'oligoribonucléotide, situé à l'extrémité 3', stimulant alors la polymérase (92). La synthèse complète du brin court n'est pas nécessaire pour que l'encapsidation du virus s'achève, ce qui explique que ce brin court soit toujours plus ou moins complet dans le virion. Cela conduit donc à la synthèse d'un génome d'ADN double brin circulaire ouvert. La particularité de ce génome, constitué d'un brin court, de taille variable est probablement liée à une « inhibition » de la polymérase à un moment donné de sa synthèse (77).

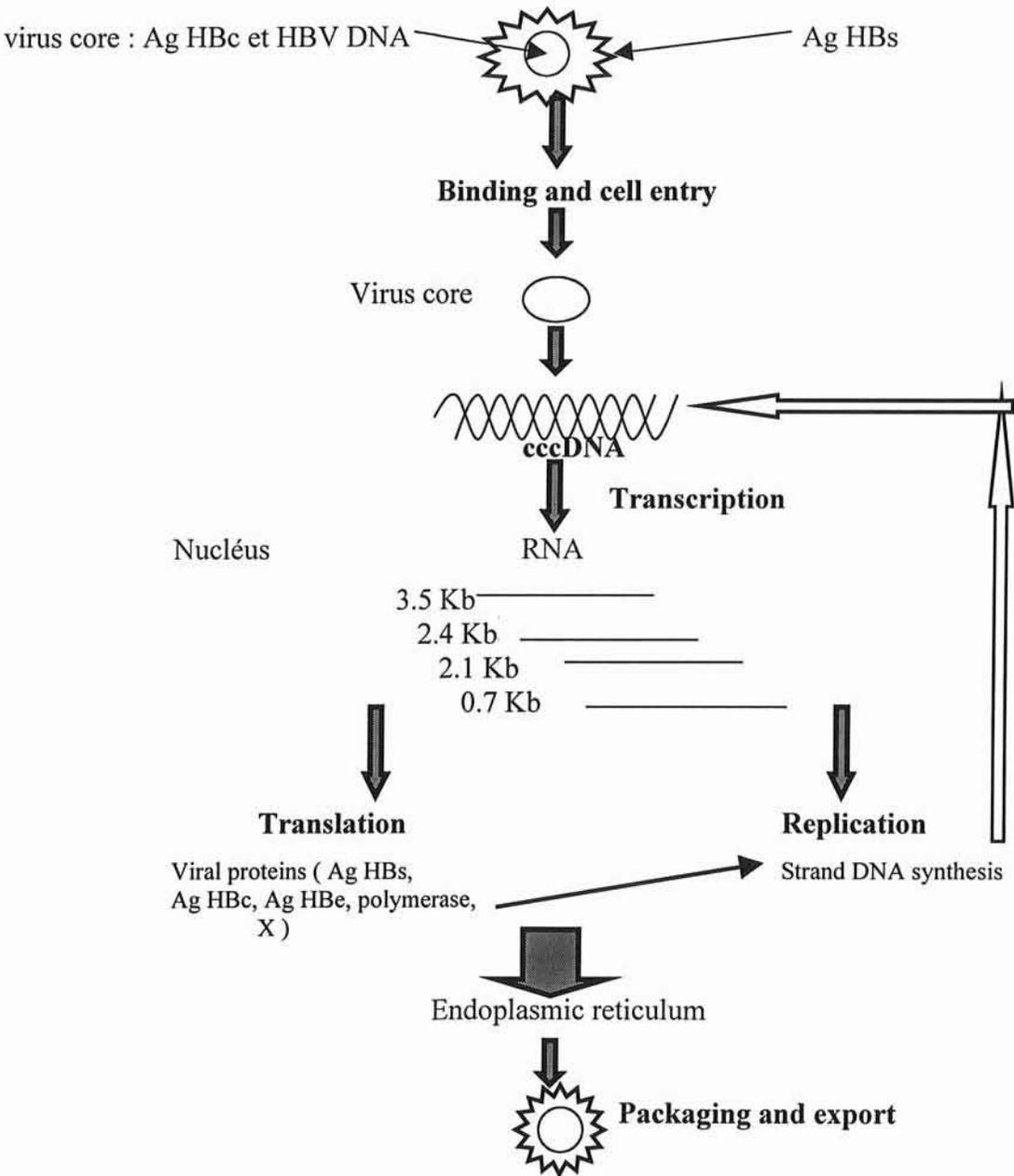


Figure 2: Réplication du virus de l'hépatite B (77)

3.3 Assemblage et maturation

Le génome est assemblé avec les protéines d'enveloppe virale et l'antigène HBs au niveau du réticulum endoplasmique.

Les virions ainsi formés quittent alors la cellule hépatocytaire.

Pendant cette phase de réplication virale, il n'y a pas d'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte.

IV. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA MULTIPLICATION VIRALE

Le meilleur marqueur de la multiplication virale est la détection de l'ADN viral dans le sérum.

L'ADN viral peut être détecté par différentes méthodes de biologie moléculaire (63, 84).

Les méthodes « classiques » c'est à dire par hybridation peuvent détecter environ un picogramme correspondant à 10^5 à 10^6 virions par ml de sérum.

La technique de « polymerase chain reaction » (PCR), correspondant à l'amplification enzymatique des acides nucléiques est beaucoup plus sensible et permet de détecter 10^2 virions par ml.

4.1. Les méthodes classiques d'hybridation (120)

Ce sont différentes techniques telles que le dot-blot, le Southern Blot, ou l'hybridation in situ. Elles consistent en la dénaturation du double brin d'ADN puis en son hybridation.

4.2. La technique de PCR (63, 84)

Le principe de la PCR est d'utiliser de façon répétitive l'activité d'une ADN-polymérase pour copier la séquence d'ADN à amplifier.

Cette méthode repose sur deux points fondamentaux : l'utilisation de deux amorces nucléotidiques appelées « primers » encadrant la région à amplifier et l'utilisation répétitive de l'activité d'une ADN-polymérase. Cela permet une amplification spécifique exponentielle de la séquence thermorésistante d'ADN en fonction du nombre de cycles.

Chaque cycle d'amplification comprend trois étapes :

- dénaturation des séquences d'ADN double brin par la chaleur (95°) ;
- hybridation spécifique des amorces nucléotidiques à 37° ;
- extension des amorces hybridées grâce à l'ADN-polymérase.

La détection de l'ADN viral permet d'affirmer l'existence d'une multiplication du virus et d'affirmer la responsabilité du virus dans l'activité de l'hépatite chronique, en particulier chez certains patients antigène HBe négatif.

La mesure de l'ADN permet également de suivre l'évolution d'un patient atteint d'hépatite chronique, en particulier sous traitement.

L'importance de la multiplication virale avant de débiter un traitement est également un facteur de réponse au traitement.

CHAPITRE III
PHYSIOPATHOLOGIE

I. CYCLE DE VIE DU VIRUS CHEZ L'HOTE HUMAIN

Le virus de l'hépatite B n'a pas d'effet cytopathique. Seule une réponse immunitaire adaptée, médiée par les lymphocytes T cytotoxiques capables de reconnaître les antigènes HBs et HBc exprimés au niveau de la membrane hépatocytaire permet la destruction des cellules infectées et donc l'élimination du virus (37, 103). Ainsi, la sévérité des lésions hépatocytaires reflète l'importance de la réponse immunitaire.

Le cycle de vie du virus peut être schématiquement divisé en quatre phases (77).

1.1. Première phase

Elle correspond à une période de réplication virale et de tolérance immunitaire. Cette phase d'incubation est de durée variable, plutôt courte chez l'adulte (deux à quatre semaines), et plus longue chez le nourrisson (pouvant atteindre une dizaine de semaines).

Pendant cette période, il n'y a pas de symptomatologie clinique ni d'élévation des transaminases.

1.2. Deuxième phase

Elle correspond à la persistance de la réplication virale, avec mise en route de la réponse immunitaire. Les lymphocytes T8 reconnaissent les antigènes HBs et HBc présentés au niveau de la membrane de l'hépatocyte (70), entraînant la stimulation de cytokines avec pour effet des réactions inflammatoires et cytolytiques.

Il persiste une sécrétion d'antigène HBe mais le taux d'ADN viral diminue au fur et à mesure que les cellules infectées meurent.

Chez les patients en phase aiguë, c'est la période de l'hépatite symptomatique avec ictère et élévation des transaminases, durant trois à quatre semaines.

Chez les patients en phase chronique active, cette période est longue, pouvant persister plus d'une dizaine d'années, caractérisée par une destruction progressive des hépatocytes, remplacés par du tissu cicatriciel et conduisant à la cirrhose et à ses complications.

1.3.Troisième phase

Elle débute lorsque l'hôte a été capable d'induire une réponse immunitaire suffisante pour éliminer ou diminuer le nombre de cellules infectées. C'est la fin de la réplication virale.

L'antigène HBe disparaît et les anticorps anti-HBe apparaissent. L'ADN viral diminue de façon très importante, mais reste encore parfois détectable par PCR. On note une normalisation des transaminases.

Cependant, l'infection chronique est caractérisée par la persistance d'une sécrétion d'antigène HBs, liée à l'intégration du génome viral dans le génome de l'hépatocyte.

1.4.Quatrième phase

Elle correspond à la négativation de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps anti-HBs, traduisant la fin de la réponse immunitaire adaptée. L'ADN viral n'est plus détectable.

Les patients sont protégés d'une réinfection ultérieure.

II. MECANISME DE LA PERSISTANCE VIRALE

L'infection chronique est probablement liée à une incapacité des lymphocytes T à reconnaître les antigènes HBs et HBc au niveau de la membrane de l'hépatocyte.

Cette hypothèse est confortée par des observations cliniques de patients ayant un déficit relatif de l'immunité cellulaire (nourrissons, personnes âgées, patients immunodéprimés) qui développent plus fréquemment des infections chroniques à hépatite B.

L'hypothèse d'un déficit en interféron alpha ($INF\alpha$) a été évoquée dans la genèse de la persistance virale, suite à la découverte de l'élimination de la réplication virale de l'hépatite B par l' $INF\alpha$.

Au cours de l'infection chronique, l' $INF\alpha$ est rarement détecté dans la circulation sanguine et la production d' $INF\alpha$ par les mononucléaires circulants est diminuée (64).

Par ailleurs, on a montré chez la souris, sur culture de fibroblastes, que le gène C du virus de l'hépatite B entraîne l'inhibition de l'expression du gène de l' $INF\beta$ (140).

Cependant, chez l'homme, le virus de l'hépatite B ne paraît pas altérer de façon significative la production d' $INF\alpha$. En effet, il a été démontré que la 2'5' oligodénylate synthétase, produite par l' $INF\alpha$ est retrouvée à des taux normaux chez les patients infectés chroniques (61). De plus, l'ARNm et les protéines de l' $INF\alpha$ sont détectés chez ces mêmes patients, mais l'expression de l' $INF\alpha$ est moins importante chez les patients ayant une hépatite chronique par rapport aux patients ayant une hépatite aiguë (110).

Même s'il n'y a pas de diminution significative de la production d' $INF\alpha$ en phase d'infection chronique, il existe néanmoins une diminution de la sensibilité des cellules à l' $INF\alpha$ (112). De plus, on sait que la protéine terminale de l'ADN polymérase inhibe la réponse à l' $INF\alpha$ (49).

Tous ces facteurs contribuent donc à la persistance du virus.

Chez le nourrisson, l'incidence de l'infection chronique est beaucoup plus élevée que chez l'adulte, si la mère est antigène HBe positif, laissant supposer que la présence de l'antigène circulant chez la mère induit une situation d'immunotolérance chez le nourrisson (101).

Chez le souriceau transgénique qui produit des antigènes HBe, on note une « tolérance » des lymphocytes T vis à vis des antigènes HBe et HBc. Cette situation de tolérance est stoppée quand les antigènes HBe ont disparu depuis plus de 16 semaines.

On peut donc supposer que chez l'homme, la présence de l'antigène HBe chez la mère entraîne une immunotolérance in utero, favorisant par la suite le portage chronique de l'infection chez l'enfant.

CHAPITRE IV
ANATOMOPATHOLOGIE

Les lésions histologiques observées au cours des hépatites virales de type B sont identiques chez l'adulte et chez l'enfant.

I. LESIONS HISTOLOGIQUES AU COURS DE L'HEPATITE AIGUE (146)

Elles associent :

- Des signes d'altération des hépatocytes :
 - ballonnisation des hépatocytes (augmentation de la taille de la cellule, cytoplasme clair et squameux, noyau normal ou pycnotique) ;
 - dégénérescence acidophile (diminution de la taille de la cellule, cytoplasme rouge foncé, noyau fragmenté ou absent).

Au maximum, la cellule est transformée en un corps hyalin acidophile appelé corps de Councilman, correspondant à la nécrose.

L'intensité des lésions varie selon l'importance de la réaction immunitaire.

Dans les formes communes, un petit nombre d'hépatocytes est lésé, et les lésions hépatocytaires sont réparties dans tout le lobule.

Dans les formes sévères, la nécrose est plus étendue. Il y a conservation du réseau réticulinique.

- Une réaction inflammatoire comprenant une infiltration par des cellules mononucléées (lymphocytes ou plasmocytes), et une hyperplasie des cellules de Kuppfer.

Cette inflammation siège dans l'espace porte et dans le lobule au contact des hépatocytes nécrosés.

- Des signes de cholestase peuvent être observés.

Les lésions histologiques observées en phase aiguë peuvent être différentes. De même, l'évolution de ces lésions peut être variable.

Dulac et al. ont étudié 22 enfants ayant présenté une hépatite virale sévère, avec une évolution différente (45). Ils ont ainsi mis en évidence trois types d'hépatite : l'hépatite régénérative caractérisée par la guérison complète, l'hépatite arégénérative caractérisée par un décès précoce (avant la fin de la troisième semaine), et l'hépatite hyporégénérative caractérisée par une évolution longue entraînant le décès ou une cirrhose. Une étude histologique a pu être réalisée chez 12 malades, dont 10 fois en post-mortem immédiat.

Huit enfants ont présenté une hépatite régénérative. Les lésions histologiques précoces montraient de façon constante des cellules géantes, témoignant probablement de la régénération hépatocytaire. Popper et Schaffner ont aussi décrit ces cellules (114), mais pas d'autres auteurs comme Karvoutzis et al. (72).

Six malades ont présenté une hépatite arégénérative. Les examens histologiques mettaient en évidence une nécrose massive du parenchyme, qui était totalement remplacé par une fibrose. Aucune cellule géante, signe de régénération n'était visualisée.

Huit malades ont présenté une hépatite hyporégénérative, dont deux sont décédés. L'aspect histologique au cours des deux premières semaines était similaire à celui des patients ayant présenté une hépatite arégénérative, mais avec apparition à partir de la quatrième semaine de regroupement des hépatocytes au sein de nodules, correspondant à une régénération micro ou macronodulaire. Luke (89), Goertz et Williams (54) ont décrit des observations similaires.

II. LÉSIONS HISTOLOGIQUES AU COURS DE L'HEPATITE CHRONIQUE (146)

2.1. Hépatite chronique persistante

Elle se caractérise par un infiltrat inflammatoire chronique de cellules mononucléées prédominant au niveau des espaces portes.

Cette inflammation est limitée au tissu conjonctif de l'espace porte, au contraire de l'hépatite chronique active où l'inflammation s'étend dans les lobules.

Il n'y a pas de nécrose hépatocytaire.

Schweitzer et al. ont étudié 17 enfants porteurs chroniques de l'antigène HBs (119), pendant 18 mois en moyenne. Douze enfants ne présentaient pas de signe clinique évident d'atteinte hépatique. Une biopsie a pu être réalisée chez 10 enfants, dont les résultats étaient similaires. L'architecture des lobules était intacte, un infiltrat inflammatoire était retrouvé au niveau des espaces portes, il n'y avait pas de fibrose. En microscopie électronique, des particules virales étaient observées dans les noyaux hépatocytaires chez six enfants. Occasionnellement, des particules virales étaient retrouvées dans le cytoplasme des hépatocytes infectés.

2.2. Hépatite chronique active

Elle associe :

- Un infiltrat inflammatoire chronique important qui est présent dans les espaces portes. Les lymphocytes et plasmocytes franchissent les espaces portes et envahissent le parenchyme hépatique.
- Une nécrose hépatocytaire qui touche les hépatocytes au contact de l'espace porte appelée nécrose parcellaire. Ces lésions sont très caractéristiques de l'hépatite chronique active.
- Une fibrose secondaire à la nécrose périportale, qui parfois peut relier les espaces portes entre eux par des ponts fibreux.

2.3. Cirrhose post-hépatitique (21, 98)

Elle survient si l'agression hépatique se poursuit.

Les espaces portes contiennent de grandes quantités de cellules inflammatoires chroniques, qui par endroits sortent des espaces portes pour gagner les nodules hépatocytaires. Des foyers limités d'inflammation sont visibles dans le parenchyme hépatique.

Les espaces portes sont le siège d'une fibrose. Des bandes fibreuses, renfermant des infiltrats inflammatoires chroniques forment des ponts entre les espaces portes adjacents.

CHAPITRE V
EPIDEMIOLOGIE

CHAPITRE V. EPIDEMIOLOGIE

L'infection par le virus de l'hépatite B est un des principaux problèmes de santé publique dans le monde puisque deux milliards d'individus ont été ou sont infectés par ce virus (60, 144). Environ 350 millions sont porteurs chroniques du virus, et représentent le principal réservoir du virus. Un million de ces porteurs chroniques décèdent chaque année, de séquelles, cirrhose ou hépatocarcinome.

I. EPIDEMIOLOGIE GENERALE

On distingue trois zones d'endémie dans le monde : forte, moyenne ou faible, avec quelques variations possibles selon les auteurs. Quelque soit la zone d'endémicité, les pays ayant une population immigrée importante provenant de pays de haute, moyenne ou faible endémicité ont une endémicité mixte (71, 97).

1.1. Zones de forte endémicité

Huit à vingt pour cent de la population est porteuse chronique de l'hépatite B. La plupart des infections surviennent en période périnatale (transmission verticale) ou pendant l'enfance (transmission horizontale). Soixante six pour cent de la population mondiale vit dans cette zone de haute prévalence (111).

Sont concernés l'Afrique Sub-Saharienne, l'Asie du Sud-Est, l'Extrême Orient (71, 93).

Le pourcentage de transmission varie en fonction de la proportion de mères porteuses chroniques de l'hépatite B (AgHBs positif) qui sont antigène HBe positif (marqueur de forte infectiosité) (31, 91, 97). En Afrique, 13 à 20% des mères sont antigène HBe positif, ce qui se traduit par une contamination périnatale de 8 à 20%.

Concernant les femmes d'Asie de l'Est et du Sud-Est, 30 à 50 % sont antigène HBe positif, avec une contamination périnatale de 23 à 50%.

La quasi totalité des îles du Pacifique ont institué des programmes nationaux d'immunisation contre l'hépatite B.

En Asie du Sud-Est, beaucoup de gouvernements ont mis en place des programmes d'immunisation à l'école. Par exemple, à Taiwan, 84 à 94% des enfants sont vaccinés (32,80), ce qui a entraîné une diminution significative de la prévalence de l'hépatocarcinome.

En Afrique Sub-Saharienne, le taux de protection vaccinale est encore faible. La Gambie a débuté un programme d'immunisation infantile en 1990, atteignant 93% de la population. D'autres programmes « pilotes » sont actuellement réalisés au Cameroun, Gabon, Kenya, Nigeria, Afrique du sud et Zambie.

1.2. Zones de moyenne endémicité

Le taux de porteurs chroniques est de 2 à 7%. Les enfants constituent également un réservoir important du virus.

Sont concernés l'Europe de l'Est, le Proche Orient, l'Amérique latine, l'Inde et les pays méditerranéens (71, 91, 93, 99).

Les pays d'Asie Centrale et du Sud n'ont quasiment pas mis en place de programme d'immunisation. De même, l'Inde, qui est une zone de moyenne à forte endémicité, n'a pas encore décidé de l'utilité de la vaccination contre l'hépatite B.

Dans les pays du pourtour méditerranéen, quelques uns ont débuté des programmes d'immunisation infantile tels que l'Egypte avec un taux de protection de 96% (148), mais également l'Iran, l'Arabie Saoudite, la Tunisie...

Dans les pays d'Europe du Sud ou de l'Est, l'immunisation est réalisée de façon hétérogène. L'Italie a été le premier pays à réaliser un programme de vaccination, à la fois des nouveau-nés et des enfants de 12 ans, permettant ainsi un taux de protection de 95% pour le nourrisson et de 65 à 97% pour l'adolescent (148). Les autres pays réalisant une vaccination « universelle » sont l'Albanie, la Roumanie.

En Amérique du Sud, le Brésil et la Colombie ont débuté des programmes vaccinaux uniquement dans les régions de forte prévalence, entraînant un taux faible de protection, respectivement de 13% et 72% (125). D'autres pays ne réalisent une vaccination que pour les personnes à risque (Chili, Guyane, Pérou, Venezuela).

1.3. Zones de faible endémicité

Le taux de porteurs chroniques est inférieur à 2%. Les porteurs du virus sont surtout les adultes, et l'infection est rare chez l'enfant. La transmission est le plus souvent parentérale ou sexuelle.

Sont concernés l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord (71, 91).

Dans les pays d'Europe de l'Ouest, malgré une faible endémicité, il existe cependant des groupes à risque tels que les populations immigrées et les toxicomanes avec dans ces cas une forte prévalence de l'infection (67, 68). Les cas de contamination par voie sexuelle ou parentérale diminuent, grâce à l'amélioration des conditions socio-économiques, et des pratiques médicales. En raison de la faible endémicité dans ces pays, la plupart des gouvernements ont proposé une vaccination des personnes à risque uniquement, et le dépistage systématique de l'infection chez la femme enceinte (67, 68). Cependant, l'Allemagne, l'Autriche et la Belgique ont débuté des programmes d'immunisation universelle (148).

En Amérique du Nord, un programme de vaccination universelle pour les nourrissons et les adolescents a été débuté en 1991 aux Etats Unis (3), permettant d'obtenir un taux de protection de 87% pour les enfants âgés de 19 à 35 mois. A noter qu'il existe dans ce pays de très nombreux groupes ethniques où l'endémicité est alors élevée. Au Canada, le même programme vaccinal existe, avec un taux protecteur de 90%.

L'Australie et la Nouvelle Zélande sont également des pays à faible endémicité (71, 97). En 1988, la Nouvelle Zélande a été le premier pays de faible endémie à débiter un programme d'immunisation universelle infantile.

II. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

La France est un pays de faible endémie. La prévalence des porteurs chroniques du virus est estimée à 0,5% environ, avec un sex-ratio de trois hommes pour une femme (69).

Les femmes enceintes présenteraient une prévalence de l'antigène HBs de 0,7 à 2,2%. En 1984, Soulié a mené une étude dans les maternités de la région parisienne (127). Sur 4971 femmes enceintes, 75 étaient porteuses chroniques de l'antigène HBs soit une fréquence de 1,51%. Ce taux, plus élevé que la fréquence nationale, est probablement lié à la population étudiée, avec un niveau socio-économique médiocre et une forte immigration provenant du continent africain.

Après avoir préconisé la vaccination ciblée des groupes à risque, le gouvernement français a proposé un programme d'immunisation universelle chez les enfants scolarisés et les adolescents. On estime actuellement que la couverture vaccinale est de 70 à 80% (100). La vaccination est maintenant préconisée chez le nourrisson, dont le taux protecteur est environ de 20 à 30%.

CHAPITRE VI

COMPLICATIONS

CHAPITRE VI. COMPLICATIONS

On peut distinguer deux types de complications chez l'enfant contaminé par le virus de l'hépatite B par voie verticale :

- les complications à court terme, représentées par les hépatites aiguës et fulminantes, rares mais mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant ;
- les complications à long terme, après plusieurs années d'évolution d'hépatite chronique, représentées par la réactivation de l'infection, la surinfection par le virus de l'hépatite D, la cirrhose post-hépatitique et le carcinome hépatocellulaire (25, 60, 127, 128).

I. LES HEPATITES AIGUËS GRAVES ET FULMINANTES

1.1. Diagnostic clinique

Le début de la symptomatologie se situe le plus souvent vers le troisième ou quatrième mois de vie, correspondant à une contamination périnatale.

Ces formes graves sont marquées par :

- un ictère intense et constant, sans prurit associé (19, 34, 40, 45, 83). Il peut être le premier signe à apparaître et constituer le motif de consultation (19) ;
- une fièvre, souvent présente (19, 34, 40) ;
- des troubles digestifs : vomissements, diarrhée (19, 40, 83) ;
- des troubles neurologiques variables (19, 34, 40, 45) pouvant associer des troubles de la conscience correspondant à l'encéphalopathie hépatique, allant de l'obnubilation jusqu'au coma aréactif ; des malaises ou des convulsions le plus souvent liées à une hypoglycémie ;

- un syndrome hémorragique, conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire (34, 40, 83). Dulac a constaté la présence d'une hémorragie digestive chez six enfants dans la première semaine sur 22 présentant une hépatite grave (45) ;
- le foie est de taille variable : le plus souvent légèrement augmenté de volume dans les formes peu sévères et sévères, non palpable car atrophié dans les formes fulminantes (19, 45, 83) ;
- une splénomégalie, inconstante (40, 83) ;
- une ascite parfois (2).

1.2. Diagnostic biologique

Le bilan biologique hépatique est perturbé (19, 34, 40, 45, 83) : les transaminases, la bilirubinémie, la gammaglutamyltransférase sont augmentées, mais comme dans l'hépatite aiguë commune, leurs valeurs n'ont pas de signification pronostique particulière. Par contre, le dosage de l'alpha-foeto-protéine (α FP) renseigne sur la gravité de l'hépatite : une α FP élevée est en faveur d'une forme d'évolution favorable alors qu'une α FP indosable est de mauvais pronostic (13, 45).

Les signes d'insuffisance hépatocellulaire sont prédominants (19, 34, 40, 45, 83), caractérisés par : un temps de Quick très abaissé, inférieur à 15% chez les 22 patients présentant une hépatite aiguë sévère dans l'étude de Dulac (45). Les facteurs de la coagulation sont diminués en particulier les facteurs VII et X, plus représentatifs de l'insuffisance hépatocellulaire. Les taux de produits de dégradation de la fibrine peuvent être très augmentés. Le complément total, ainsi que les fractions C3 et C4 sont diminués. Les hypoglycémies sont fréquentes.

Le profil sérologique correspond à celui d'une hépatite aiguë c'est à dire avec présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBc. Cependant, l'antigène HBs n'est pas toujours retrouvé. De même, l'antigène HBe n'est pas obligatoirement présent (40). L'antigène HBs disparaît toujours très rapidement en quelques jours, quelque soit l'évolution de la maladie (19, 83). Sur 11 enfants présentant une hépatite fulminante, Chang a mis en évidence l'antigène HBs dans sept cas (34). Chez six enfants, la négativation de l'antigénémie HBs survenait en phase aiguë, avec apparition d'anticorps anti-HBs.

1.3.Etiopathogénie

L'hépatite fulminante correspond à une réaction immunitaire inadaptée, avec un conflit antigène viral-anticorps trop violent, responsable de l'atteinte et la destruction de la quasi totalité des cellules hépatiques.

Elle serait préférentiellement rencontrée lorsque la contagiosité maternelle est faible, c'est à dire avec absence d'antigène HBe et présence d'anticorps anti-HBe (34, 128). La raison pour laquelle le faible passage des antigènes HBe dans l'organisme du receveur déclenche une réaction immunitaire « explosive » est inconnue. Sur 11 enfants présentant une hépatite B aiguë fulminante, Chang (34) a recensé cinq cas de contamination par transfusion sanguine, les donneurs étant anticorps anti-HBe positif et ADN viral négatif. Six enfants ont été contaminés en période perinatale, leur mère étant porteuse chronique de l'antigène HBs. Cinq mères possédaient également des anticorps anti-HBe.

Par ailleurs, la fréquence des observations familiales d'hépatites graves du nourrisson peut laisser supposer qu'il existe un terrain prédisposé. Dans l'étude de Boichard et al., trois familles regroupent huit malades sur les 14 cas d'hépatites graves (19).

Récemment, les mutations géniques du virus au niveau de la région préC ont également été impliquées dans la genèse de l'hépatite fulminante (22).

1.4. Pronostic

Il a été modifié depuis l'évolution de la prise en charge en réanimation mais surtout depuis la réalisation de greffes hépatiques. Boichard et al. ont recensé 14 cas d'hépatite graves du nourrisson entre 1973 et 1982, dont l'évolution était léthale dans 12 cas (19). Par contre, selon Dulac et al., le pronostic semble meilleur chez l'enfant par rapport à l'adulte puisque sur 22 cas d'hépatites sévères, huit décès sont notés (45).

L'évaluation des principaux facteurs pronostiques permet de guider la prise en charge thérapeutique. En étudiant 22 cas d'hépatites virales graves chez l'enfant, Dulac et al. ont déterminé, en fonction de l'évolution de la maladie, plusieurs facteurs pronostiques que sont la taille du foie, le taux de facteurs VII+X, le dosage de l' α FP (45). Dans le premier groupe, huit enfants guérissent complètement en six à huit semaines : leur foie est palpable, ils n'ont pas ou peu de troubles neurologiques, l' α FP est supérieure à 10 μ g/ml, les troubles de la crase sont modérés. Dans le deuxième groupe, six enfants décèdent rapidement avant la fin de la troisième semaine : le foie n'est jamais palpable, les troubles de la conscience sont précoces, la recherche d' α FP est négative, les facteurs VII+X sont très bas, inférieurs à 10%. Le troisième groupe de huit enfants se caractérise par une évolution prolongée, léthale dans six cas après une survie moyenne de 55 jours, et évoluant vers la cirrhose dans deux cas : les facteurs pronostiques sont intermédiaires aux deux groupes précédents.

Au terme de cette étude et de celle de Bernuau (14), les facteurs de mauvais pronostic sont donc : une diminution du volume du foie, un taux de facteurs VII+X inférieur à 20%, et l'absence d' α FP détectable.

L'évolution pouvant être gravissime en quelques jours, il paraît licite de réunir les conditions d'une transplantation hépatique dès que deux facteurs de mauvais pronostic sont présents.

II. REACTIVATION DE L'HEPATITE CHRONIQUE

Elle est très peu décrite chez l'enfant par rapport à l'adulte. Cependant, Bortolotti et al. (22) ont observé un cas de réactivation virale lors d'une étude longitudinale de 15 ans chez des enfants porteurs chroniques de l'antigène HBs. Cette enfant, âgée de 15 ans, avait présenté une hépatite chronique active, d'évolution favorable avec séroconversion anti-HBe en deux ans.

Après neuf ans de « rémission », elle a présenté une réactivation virale diagnostiquée sur la mise en évidence de l'ADN viral à taux élevé, mais contrastant avec la persistance de la négativité de l'antigène HBe et la positivité de l'anticorps anti-HBe. L'hypothèse de la sélection d'un gène mutant au niveau de la région préC, incapable de sécréter l'antigène HBe a été évoquée et prouvée par étude du génome viral.

Il semble donc que la sélection d'une mutation au niveau de la région préC puisse être un mécanisme de réactivation tardive de l'hépatite chronique. Plusieurs mutations entraînant l'absence de sécrétion de l'antigène HBe ont été décrites (30), la plus fréquente étant le remplacement de la base G au lieu de A en position 1896 de la région préC.

L'existence de mutations géniques du virus de l'hépatite B ne sont pas rares chez les enfants ayant une hépatite chronique. Brunetto et al. (27) ont ainsi identifié une population virale mixte chez sept enfants sur 12 présentant une hépatite chronique.

La présence de ces mutations de la région préC est également impliquée dans la genèse des hépatites fulminantes (135) et chez des patients ayant une hépatite chronique avec séroconversion anti-HBe (106).

Il semble possible que ces virus « mutants » soient transmis de la mère à l'enfant, comme c'est le cas dans l'observation de Bortolotti et al. (22), puis ils seraient sélectionnés plus tardivement.

Le mécanisme de sélection est lié à la réponse immunitaire : les hépatocytes répliquant l'antigène HBe sont détruits par les lymphocytes alors que les hépatocytes contenant le virus ayant subi une mutation de la région préC sont « épargnés ». Au fur et à mesure, le virus ayant muté devient majoritaire dans l'organisme de la personne infectée. Il s'agit donc d'un processus lent, expliquant pourquoi les réactivations ne s'observent le plus souvent que chez l'adulte jeune.

III. SURINFECTION PAR LE VIRUS DELTA

Chez l'enfant, la surinfection par le virus delta entraîne une aggravation des lésions hépatiques (48, 90). Cependant, contrairement à l'adulte, la détérioration de la fonction hépatique se fait plus lentement. Les signes cliniques sont majorés et les perturbations biologiques sont plus importantes.

Bortolotti et al. ont suivi 23 enfants atteints d'hépatite B chronique présentant une surinfection par le virus delta (23). Treize patients (57%) avaient des signes d'hépatite chronique active et six patients (26%) avaient une cirrhose. Ces chiffres sont bien supérieurs à ceux rencontrés chez les patients n'ayant pas de surinfection par le virus delta (20).

La présence du virus delta entraîne également une diminution des cas de rémission spontanée, observée seulement dans trois cas sur 23 dans l'étude de Bortolotti et al. (23).

Le virus delta semble également impliqué dans la genèse de l'hépatocarcinome (143).

Il semble donc licite de rechercher une surinfection par le virus delta, en faisant la sérologie devant une hépatite aiguë sévère, ou l'aggravation inexpliquée d'une hépatite chronique.

IV. CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE

C'est une complication classique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Elle survient dans la majorité des cas après de longues années d'évolution de la maladie, donc à l'âge adulte.

Les cas de cirrhose post-hépatite B survenant dès l'enfance sont rares, mais ils existent cependant (98, 122). La faible fréquence de cirrhose chez l'enfant par rapport à l'adulte peut s'expliquer en partie par sa moindre exposition à des agents toxiques hépatiques tels que l'alcool ou la drogue, et la faible prévalence de surinfection par des virus hépatotropes chez l'enfant.

Bortolotti et al. (21) ont constaté dix cas de cirrhose parmi 292 enfants atteints d'hépatite chronique soit 3,4%, dont l'âge moyen était de quatre ans. Tous ces patients étaient des garçons. Parmi ces enfants, 30% avaient été contaminés en période périnatale. Dans trois cas, une surinfection par le virus delta était retrouvée.

La cirrhose post-hépatitique peut donc être observée chez l'enfant. Elle est favorisée par une surinfection par le virus delta (23). Sa symptomatologie clinique est pauvre, le plus souvent constituée de signes aspécifiques tels que des vomissements ou une anorexie (21). Le diagnostic repose uniquement sur l'examen histologique.

V. CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

Il constitue avec l'hépatite chronique active la complication la plus redoutable du portage chronique du virus de l'hépatite B.

Dès le début des années 1950, le Professeur Payet a suggéré que cette tumeur, cancer le plus fréquent chez l'homme en Afrique noire et dans de vastes zones d'Asie, était liée au virus de l'hépatite B. Lorsqu'il a été possible de détecter par sérologie le virus, il a alors été mis en évidence que les régions du monde où la fréquence des porteurs de l'antigène HBs est élevée correspondaient aux zones où l'incidence de l'hépatocarcinome est élevée (16).

Larouze et al. (76), à Dakar, en étudiant 28 cas de carcinome hépatocellulaire a constaté que 71% des mères des patients étaient porteuses de l'antigène HBs, contre 14% des mères des sujets contrôles indemnes de l'hépatome. Il suggérait ainsi la possibilité d'une contamination par la mère en période périnatale ou dans la petite enfance.

De même, Beasley et Lin (8), à Taiwan, région où l'incidence du carcinome hépatocellulaire est élevée, ont suivi 3500 sujets de sexe masculin porteurs de l'antigène HBs, en les comparant à un groupe contrôle de 20000 hommes sains. Dans un délai de cinq ans en moyenne, 70 cas de carcinome hépatocellulaire sont apparus, dont 69 étaient dans le groupe d'hommes porteurs de l'antigène HBs.

L'infection par le virus de l'hépatite B est donc nécessaire au développement du carcinome hépatocellulaire. La période séparant l'infection et l'apparition du cancer est longue, estimée à 30 ans environ.

Le risque de carcinome hépatocellulaire est le même pour le porteur chronique de l'antigène HBs quelque soit le groupe ethnique, il est 250 fois plus élevé par rapport aux sujets non infectés par le virus de l'hépatite B (18). Cependant, la prévalence de l'infection chronique variant d'un continent à l'autre, il en est de même pour la prévalence du carcinome hépatocellulaire.

La relation entre infection et cancer a été constatée pour tous les hepadnavirus en particulier pour les virus de l'écureuil, du canard domestique pékinois et des marmottes. Ces virus, sont regroupés depuis 1971 sous le terme d'Icrons (16), et sont caractérisés par leur relation entre l'infection virale et le cancer. La plupart des études tendant à prouver ce fait ont d'ailleurs été conduites chez l'animal.

La présence de protéines virales a été démontrée par technique histochimique ou immunologique dans le tissu hépatique de patients atteints d'hépatocarcinome. L'antigène HBs et l'antigène du core sont également retrouvés en petite quantité au sein des cellules hépatiques tumorales, et en grande quantité dans les cellules hépatiques adjacentes à la tumeur (16).

L'intégration génomique du virus dans l'ADN de l'hépatocyte est fondamentale dans le mécanisme de l'oncogénèse (16, 18, 128). Brechot et al. ont mis en évidence l'ADN viral de l'hépatite B dans des cellules tumorales de trois patients présentant un hépatocarcinome (24).

L'ADN viral ainsi que les transcrits d'ARN viral s'intègrent dans le génome de l'hépatocyte, entraînant des altérations et des réarrangements chromosomiques, à l'origine de la production d'un gène viral responsable de la transformation maligne de la cellule.

L'évolution vers une maladie hépatique grave est le fait du tiers des sujets infectés qui ont une hépatite chronique active (44), dont 30 à 40% des cas se compliquent spontanément de carcinome hépato-cellulaire après plusieurs années d'évolution. Le risque de dégénérescence est encore accru s'il existe une surinfection par le virus delta.

CHAPITRE VII

***TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIRUS
DE L'HEPATITE B***

CHAPITRE VII. TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VIRUS DE L'HEPATITE B

Après la description de la transmission sexuelle et parentérale de l'hépatite B, Keys en 1971 (128) a été le premier à décrire un cas d'infection d'un nouveau-né par sa mère.

A ce jour, les modes de transmission du virus de la mère à l'enfant sont connus, mais certains sont encore discutés. De plus, les particules virales sont retrouvées en cas d'infection maternelle en quantités très différentes dans le sang et les sécrétions génitales.

Les mécanismes de transmission du virus de la mère à l'enfant ne sont donc pas univoques. Plusieurs chronologies de la transmission sont à envisager : péri-conceptionnelle, in utero, périnatale, et post-natale.

I. TRANSMISSION PERICONCEPTIONNELLE (43)

Ce mode de transmission, anecdotique, a été proposé suite à la description de cas d'hépatites B transmises par insémination artificielle. On sait que les particules virales sont présentes dans le liquide séminal d'un sujet infecté, mais leur présence au sein même des spermatozoïdes est discutée. Cependant, il a été décrit des cas d'intégration de l'ADN viral dans la lignée spermatique chez des sujets infectés. La transmission par les spermatozoïdes est donc considérée comme possible.

II. TRANSMISSION IN UTERO

Ce mode de transmission est rare, estimé à moins de 5% des cas de transmission verticale (43, 128).

Pendant longtemps, on a considéré que le virus ne traversait pas la barrière placentaire en se fondant sur plusieurs arguments indirects (25, 50) :

- l'absence d'embryopathie ou de foetopathie ;
- l'absence de lésions placentaires spécifiques. Lin et al. n'ont retrouvé aucun cas de lésions histologiques placentaires en étudiant 32 nouveau-nés de mères antigène HBs positif (86) ;
- l'absence d'anticorps anti-HBc de type IgM chez le nourrisson. Goudeau et al. ont étudié 51 nouveau-nés sénégalais de mères antigène HBs positif (57). A la naissance, la recherche d'anticorps anti-HBc de type immunoglobuline M (IgM) était négative chez tous les nouveau-nés, traduisant l'absence de réponse immunitaire in utero au virus ;
- l'absence d'hépatite du nourrisson avant un âge correspondant au délai d'incubation (trois mois) ;
- l'efficacité du traitement préventif réalisé à la naissance.

La possibilité d'une transmission anténatale du virus a été suspectée devant la mise en évidence de l'antigène HBs dans les cellules du chorion placentaire et des villosités, ainsi que dans de rares cellules du liquide amniotique (128). Bien que la taille du virus soit un obstacle physique à la traversée de la barrière placentaire, il parvient à franchir cette barrière de façon occasionnelle.

Li et al. ont identifié sur 48 fœtus de mères antigène HBs positif quatre cas de contamination trans-placentaire en mettant en évidence de l'antigène HBs ou de l'ADN viral au niveau du sang intracardiaque ou du foie (85). De même, l'identification de l'ADN viral dans les hépatocytes fœtaux examinés après avortement a été faite par plusieurs auteurs : Tang et Yu ont mis en évidence de l'ADN viral chez 12 fœtus au niveau hépatique sur 27 cas soit 44% (134) ; ce qui est en accord avec l'étude de Mitsuda et al. (102).

Un autre mécanisme invoqué dans la transmission anténatale du virus de l'hépatite B a été l'existence d'une menace d'avortement ou d'accouchement prématuré en cours de grossesse puisque les contractions utérines sont à l'origine de micro-lésions placentaires entraînant des brèches vasculaires avec passage de sang maternel infecté vers la circulation fœtale.

Lin et al. ont étudié 32 nouveau-nés de mères antigènes HBs et HBe positifs (86). Cinq mères ont présenté une menace d'avortement ou d'accouchement prématuré. Trois ont accouché plus de six semaines après, et leurs bébés présentaient tous des signes d'infection in utero. Deux ont accouché la semaine suivante, et l'infection a été prévenue avec succès par les immunoglobulines.

Par ailleurs, on sait maintenant que les sérologies réalisées chez le nouveau-né ne permettent pas d'apporter la preuve de l'infection anténatale. L'anticorps anti-HBc de classe IgM (traduisant une infection récente chez l'adulte) est toujours absent chez le nourrisson, même s'il y a bien eu une infection intra-utérine. De plus, Chen et al. ont démontré l'inconstance et le délai prolongé de la réponse IgM à l'infection par le virus de l'hépatite B au cours de la première année de vie (35).

III. TRANSMISSION PERINATALE

C'est la période de transmission la plus fréquente, qui est surtout perinatale.

Les différents mécanismes de la transmission sont :

- l'existence de micro-transfusions maternofoetales pendant le travail, occasionnées par les contractions utérines, et permettant le passage de sang maternel infecté vers la circulation fœtale ;
- le passage du fœtus dans la filière génitale, contenant les sécrétions vaginales infectées.

Dans une étude de Lee et al., concernant 125 femmes antigène HBs positif, l'antigène HBs a été retrouvé dans 32,7% des liquides amniotiques, 50% des sangs de cordon, 98,3% des sécrétions vaginales, 95,3% des liquides gastriques des nouveau-nés, et dans 71,4% des prélèvements de colostrum (79).

L'enfant reçoit et est en contact avec du sang maternel, il ingère des sérosités riches en virus et baigne dans celles-ci. Il peut donc être contaminé par transfusion physiologique, par contact avec le sang maternel et les sécrétions vaginales maternelles. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par voie transcutanée à l'occasion d'érosions cutanées, voire par ingestion. Il a été démontré que la contamination est possible par voie orale, mais elle nécessite une concentration virale cinquante fois supérieure à celle de la voie parentérale (79).

Les facteurs en faveur de ce mode de transmission périnatale sont : l'efficacité de l'immunoprophylaxie lorsqu'elle est administrée précocément après la naissance (6, 131), la survenue de l'infection en l'absence de séroprévention dans des délais identiques à ceux de l'adulte. Dupuy et al. ont trouvé une phase d'incubation de 103 jours en moyenne chez neuf enfants infectés, de mères antigène HBs positif (47).

IV. TRANSMISSION POSTNATALE

Le risque de transmission de l'infection par le virus de l'hépatite B ne se limite pas à la période périnatale. Si l'antigénémie HBs persiste chez la mère, ce qui est le cas si elle a une hépatite chronique, et si l'infection n'a pas été transmise à la naissance, des mécanismes de transmission horizontale peuvent intervenir.

Même si le risque de contamination postnatale est considéré comme négligeable par certains auteurs (25), il est bien réel, puisque les enfants ayant bénéficié d'une prévention par immunoglobulines seules à la naissance peuvent développer une infection à l'arrêt de ce traitement.

Beasley et al. ont traité par immunoglobulines 117 nouveau-nés de mères antigène HBs et HBe positifs, selon deux protocoles. Dans le groupe recevant un traitement pendant six mois, les cas de portage chronique n'apparaissent qu'à 12 mois, lorsque le taux d'anticorps anti-HBs devient indétectable, et concernent 20 % des enfants (7).

Le simple contact avec la mère infectée peut être contaminant, par la salive ou des lésions cutanées. Le lait maternel peut théoriquement intervenir dans la transmission du virus, que ce soit par le lait lui-même ou par le fait d'excoriations au niveau du mamelon (78).

Il faut préciser que la transmission horizontale peut mettre en cause d'autres porteurs du virus vivant au foyer. Tong et Co ont montré aux Etats Unis, au sein d'une population asiatique que 21% des époux et 68% des enfants de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs sont également infectés (137).

V. FACTEURS INFLUENÇANT LA TRANSMISSION DU VIRUS DE LA MERE A L'ENFANT

5.1. Type d'hépatite maternelle

L'infection par le virus de l'hépatite B peut être transmise à la naissance dans deux circonstances cliniques distinctes.

5.1.1. Hépatite aiguë

Une hépatite aiguë survenant au cours du premier ou deuxième trimestre de la grossesse, et suivie d'une disparition de l'antigénémie HBs dans un délai normal c'est-à-dire moins de trois mois n'expose pas à la transmission au nouveau-né. Tong et al. (138) n'ont retrouvé aucun cas de contamination de nouveau-nés de 16 femmes ayant présenté une hépatite aiguë du premier trimestre. Un seul cas de contamination a été noté concernant 17 femmes ayant fait une hépatite aiguë du deuxième trimestre, mais cette patiente était encore antigène HBs positif à l'accouchement.

Il n'y a pas de cas décrit d'embryopathie, ou de foetopathie.

En revanche, une hépatite aiguë au cours du troisième trimestre de la grossesse ou du post-partum entraîne un risque de transmission majeur, estimé entre 70 et 90% selon les études (127, 128) en l'absence de prévention, quelque soit l'ethnie. Ceci est lié au fait qu'en cas d'hépatite aiguë, la réplication est intense, et la contagiosité de la mère est maximale en fin de gestation.

Tong et al. ont étudié 24 mères ayant présenté une hépatite aiguë au cours du troisième trimestre (138). A la naissance, 21 mères étaient toujours antigène HBs positif et 16 enfants soit 76% avaient été contaminés. Les trois enfants dont les mères n'étaient plus antigène HBs positif à la naissance n'ont pas été contaminés. Par contre, les huit mères ayant présenté une hépatite aiguë dans le post-partum immédiat (cinq semaines après la naissance) ont contaminé leurs nouveau-nés.

Cette circonstance de contamination n'est probablement pas exceptionnelle en région de faible endémicité comme la France, où le premier contact avec le virus de l'hépatite B se produit le plus souvent chez l'adulte jeune. L'incidence clinique de l'infection présente en effet un pic dans la tranche d'âge 20-30 ans (20 à 30 cas-année pour 100 000 habitants). On peut donc estimer à plus de 500 le nombre de cas d'hépatite B survenant chaque année en France chez la femme enceinte en fin de grossesse (128).

5.1.2. Mère porteuse chronique de l'antigène HBs

C'est la situation clinique la plus rencontrée puisqu'il y a plus de 350 millions de sujets porteurs chroniques de l'antigène HBs dans le monde. Des études françaises antérieures (56) concernant au total plus de 24000 femmes enceintes en zone urbaine, ont révélé un taux de portage chronique moyen de 1,56%. Mais ce chiffre peut être largement dépassé dans les zones à population immigrée forte, provenant de régions de haute endémicité.

Le risque de transmission mère-enfant varie selon l'origine ethnique :

- Il est estimé à environ 50% en l'absence de prévention en Amérique du Nord et en Europe. Mollica et al. ont recensé quatre cas de contamination chez 18 enfants italiens nés de mères asymptomatiques antigène HBs positif (104). Dupuy et al. ont suivi 12 enfants de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs. Huit enfants (67%) sont devenus antigène HBs positif dans un délai moyen de deux mois, dont un seul est resté porteur chronique pendant 12 mois (46).
- Il est estimé à 80-90% en Afrique et en Asie, et reste identique au sein d'une population transplantée africaine ou chinoise. Cette majoration du risque au sein de ces populations est liée à une antigénémie plus massive des porteurs chroniques africains ou asiatiques, susceptibles pour certains d'induire un état de tolérance chez le receveur et donc la transmission du statut de porteur chronique (127); et à une fréquence de positivité de l'antigène HBe plus élevée, traduisant leur plus grande infectivité.

5.2. Marqueurs d'infectiosité

La présence de l'antigène HBe dans le sérum des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs est un facteur de risque majeur de transmission du virus à l'enfant. Sa présence témoigne de la répllication virale et donc de la formation de nombreux virions d'où une majoration de l'infectiosité. Il joue un rôle quelque soit la chronologie de la transmission : anténatale, périnatale ou postnatale.

En période perinatale, le nouveau-né serait infecté dans 90% des cas lorsque l'antigène HBe est présent dans le sérum de la mère, et dans moins de 20% des cas si l'antigène HBe est absent (60, 128).

En période post-natale, le taux de contamination après l'âge de un an à Taiwan est estimé à 60% si la mère est antigène HBe positif contre 20% si elle est antigène HBe négatif d'après Beasley (7).

Le tableau suivant résume selon les différentes études réalisées la corrélation entre la sérologie maternelle (antigène HBe, anticorps anti-HBe) et la transmission de l'infection à l'enfant.

	Mères Ag HBe +	Nourrisson Ag HBs +	Mères anti-HBe +	Nourrisson devenant Ag HBs +
Schweitzer et coll. (1975)	2	2 / 2	5	1 / 5
Okada et coll. (1976)	10	10 / 10	16	0 / 7
Beasley et coll. (1977)	20	17 / 20	1	/
Papaevangelou et coll. (1977)	0	0	3	0 / 5
Derso et coll. (1978)	7	6 / 7	/	3 / 13
Dupuy et coll. (1978)	0	0	1	/
Mollica et coll. (1979)	0	0	11	0 / 11

Tableau A : corrélation entre la sérologie maternelle et la transmission de l'infection à l'enfant.

Par ailleurs, le risque de transmission est étroitement lié à la charge virale, mesurée par le titre sérique d'ADN viral.

Pour évaluer la corrélation entre la charge virale maternelle et le développement d'une infection chronique chez l'enfant, Burk et al. ont étudié 773 femmes porteuses chroniques de l'antigène HBs et leurs enfants (28). Quatre cent seize d'entre elles étaient antigène HBe positif. Lorsque la charge virale maternelle est indétectable, 3,2% des enfants deviennent porteurs chroniques. Lorsque la charge virale maternelle est inférieure à 0,03 ng/ml, 21,1% des enfants deviennent porteurs chroniques. Lorsque la charge virale maternelle est supérieure à ce taux, au moins 75,6% des enfants deviennent porteurs chroniques. Enfin, une charge virale maternelle très élevée supérieure à 1,4 ng/ml entraîne un taux de portage chronique de 97,2%.

Burk a également étudié la contribution indépendante de la charge virale et de la présence de l'antigène HBe dans la survenue d'une infection chronique chez l'enfant. Une charge virale maternelle élevée est un meilleur facteur prédictif de la survenue d'une infection chronique chez l'enfant par rapport à la présence de l'antigène HBe chez la mère.

La recherche d'ADN viral est parfois positive chez certaines femmes antigène HBe négatif, voire anticorps anti-HBe positif, ce qui montre que ces anticorps ne prouvent pas formellement l'absence de réplication. Une mutation au niveau de la région préC est responsable de l'absence d'expression de l'antigène HBe alors qu'il existe une réplication virale (30).

L'étude de la charge virale semble donc être un marqueur essentiel dans l'évaluation du risque de transmission maternofoetale du virus. Cependant, cette recherche n'est pas effectuée en routine chez la femme enceinte porteuse chronique de l'antigène HBs.

Parfois, la charge virale maternelle est indétectable au niveau du sérum, bien qu'étant présente au niveau des cellules mononucléées et le risque de transmission maternofoetale du virus semble alors augmenté.

Shimizu et al. ont étudié 28 femmes porteuses chroniques de l'antigène HBs et leurs enfants (121). Chez trois femmes, la recherche d'ADN viral sérique par PCR était négative alors qu'elle était positive au niveau des cellules mononucléées. Deux des quatre enfants nés de ces trois femmes ont développé une hépatite aiguë ou fulminante dans un délai de trois mois après la naissance. Les deux enfants non contaminés avaient reçu un traitement préventif.

5.3. Taux d'anticorps maternels

L'influence du passage transplacentaire des anticorps anti-HBc sur la transmission du virus de l'hépatite B a été suspectée et étudiée par Chang et al. (33) chez 294 mères et leurs nouveau-nés. Le titre d'anticorps anti-HBc était le plus élevé chez les 200 femmes antigènes HBs et HBe positifs et leurs enfants, intermédiaire chez les 60 femmes antigène HBs positif et antigène HBe négatif et leurs enfants, et le plus bas chez les 34 femmes antigènes HBs et HBe négatifs et leurs enfants.

Les 192 enfants de mères antigènes HBs et HBe positifs ont reçu une immunoprophylaxie à la naissance. Les dix enfants qui sont devenus porteurs chroniques de l'antigène HBs et leurs mères avaient un titre d'anticorps anti-HBc plus bas que les 182 enfants qui n'ont pas été contaminés ainsi que leurs mères. La charge virale était identique entre les deux groupes.

L'association d'un taux bas d'anticorps anti-HBc à la présence de l'antigène HBe chez la mère et la survenue d'une infection chronique chez l'enfant suggère le rôle de l'anticorps anti-HBc dans la modulation de la transmission du virus de la mère à l'enfant.

5.4. Amniocentèse (58, 73)

L'amniocentèse peut exposer le fœtus au virus de l'hépatite B par deux mécanismes différents : transfusion materno-fœtale de sang contaminé lors de la ponction, et contamination du liquide amniotique que le fœtus va ensuite ingérer. Malgré ce risque théorique, les études réalisées démontrent que l'amniocentèse n'accroît pas significativement le risque de transmission du virus de la mère à son fœtus.

Grosheide et al. n'ont constaté aucun cas de contamination chez 18 enfants de mères antigène HBs positif, dont deux antigène HBe positif, ayant subi une amniocentèse entre 15 et 18 semaines de gestation, et les enfants ayant reçu une séroprophylaxie (58).

De même, Ko et al. (73) ont comparé un groupe de 35 enfants de mères antigène HBs positif ayant subi une amniocentèse à un groupe contrôle de 32 enfants. Les taux d'antigène HBs négatif au cordon n'étaient pas statistiquement différents, respectivement à 97,1% et 97%. Ko et al. ont également comparé un groupe de 32 enfants de mères antigène HBs positif ayant subi une amniocentèse à un groupe contrôle concernant le taux d'échec de l'immunoprophylaxie. Ce taux est respectivement de 9,4% versus 11% si la mère est antigène HBe négatif et de 30% versus 14% si la mère est antigène HBe positif. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative.

L'absence de risque accru de transmission virale lors de l'amniocentèse peut s'expliquer par l'hépatotropisme du virus de l'hépatite B. Au moment où le geste est réalisé, soit au début du deuxième trimestre, il est probable que le fœtus n'a pas encore synthétisé les récepteurs de liaison du virus au niveau des hépatocytes.

5.5.Mode d'accouchement : voie basse ou césarienne

En théorie, l'accouchement par voie basse augmente le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant car :

- La transmission se fait d'une part par des microtransfusions maternofoetales au cours des contractions utérines, facteur limité s'il y a réalisation d'une césarienne avant la mise en travail.
- Elle se fait d'autre part par inhalation ou déglutition de liquide amniotique ou de sécrétions vaginales contaminées lors du passage dans la filière génitale.

Cependant, les études réalisées à ce sujet sont contradictoires. Beasley et Stevens ont montré que 90% des enfants nés de mères porteuses chroniques avec des titres élevés en antigène HBs étaient contaminés en l'absence d'immunoprophylaxie malgré la réalisation d'une césarienne (9). Par contre, Lee et al. ont montré l'effet « protecteur » de la césarienne chez 447 enfants de mères antigènes HBs et HBe positifs (82) puisque 96 enfants sur 385 nés par voie basse sont contaminés soit 24,9% alors que 6 enfants sur 62 nés par césarienne sont contaminés soit 10%. Ils suggèrent donc l'indication de la césarienne chez les femmes ayant un taux d'ADN viral élevé en association avec l'immunoprophylaxie.

Compte tenu des conclusions contradictoires quant à l'intérêt de la réalisation d'une césarienne chez les femmes antigène HBs positive, l'attitude actuelle est de favoriser l'accouchement par voie basse dans la mesure où l'immunoprophylaxie est systématiquement réalisée.

5.6. Rôle de l'allaitement maternel

Diverses études ont prouvé la présence du virus de l'hépatite B dans le lait maternel des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs.

Lee et al. ont retrouvé l'antigène HBs par technique radio-immunologique dans 45 prélèvements de lait maternel de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs sur 63 échantillons soit dans 71,4% des cas (79).

De même, Mitsuda et al. ont recherché l'ADN viral par PCR dans le lait maternel de 11 femmes porteuses chroniques de l'antigène HBs, dont 10 étaient antigène HBe positif (102). Sur les 11 échantillons de lait, 7 contenaient de l'ADN viral. Par contre, Beasley et al. dans une étude réalisée à Taiwan n'avaient pas mis en évidence l'antigène HBs par technique radio-immunologique sur les 32 échantillons de lait de femmes infectées chroniques (10).

Théoriquement, le risque de transmission du virus au cours de l'allaitement est possible puisque l'ADN viral est retrouvé dans le lait maternel et que la voie orale peut être contaminant. Cependant, ce risque semble être atténué par le fait que le titre de l'antigène HBs au niveau du lait est environ 30 000 fois inférieur au taux sérique (129). Mis à part le risque de contamination par le lait lui-même, l'allaitement peut favoriser la transmission virale du fait d'excoriations ou d'abcès du mamelon secondaires à l'allaitement.

Avant les méthodes de prévention, une étude réalisée par Beasley et al. (10) a montré que l'allaitement n'accroissait pas l'incidence de transmission du virus : 147 enfants de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs ont été suivis, 45 enfants allaités sur 92 sont devenus antigène HBs positif soit 49% et 29 enfants non allaités sur 55 sont devenus antigène HBs positif soit 53%, la différence entre les deux groupes étant non significative.

Les études plus récentes (42, 65), depuis la réalisation des méthodes préventives montrent l'efficacité des protocoles de sérovaccination quelque soit le mode d'allaitement. A Hong Kong, sur 13 enfants ayant reçu une immunoprophylaxie à la naissance et ayant été allaités au sein, aucun cas de transmission n'a été observé, bien que la mère fût porteuse de l'antigène HBe dans 9 cas (139).

Il semble donc licite de ne pas déconseiller l'allaitement maternel, même s'il existe des marqueurs importants d'infectiosité dans la mesure où l'immunoprophylaxie est correctement réalisée à la naissance, puisqu'aucune étude à ce jour n'a montré une majoration du risque de transmission à l'enfant.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC CLINIQUE

CHAPITRE VIII. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite B chez le nourrisson peuvent être très diverses. La conséquence la plus fréquente pour l'enfant est de devenir lui-même porteur chronique de l'antigène HBs. La conséquence la plus grave, mais rare est de développer une hépatite aiguë grave ou fulminante, mettant en jeu le pronostic vital.

I. DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le virus de l'hépatite B n'a pas d'effet tératogène reconnu, il n'y a donc pas à priori de risque de malformation plus élevé que pour une grossesse non compliquée (12). La mortalité in utero n'est pas plus fréquente.

Une naissance prématurée est possible si la mère présente une hépatite aiguë au cours du troisième trimestre de la grossesse (12, 60), elle est liée à la gravité de l'hépatite maternelle.

II. DIAGNOSTIC POSTNATAL

2.1. Hépatite aiguë (25, 55, 60, 127, 128)

L'hépatite aiguë du nourrisson, rare mais parfois redoutable, survient après une période de latence, asymptomatique, correspondant à la période d'incubation dont la durée varie de 45 jours à 3 ou 4 mois. Dupuy et al. ont retrouvé une durée moyenne d'incubation de 103 jours chez neuf enfants infectés par le virus de l'hépatite B en période périnatale (47).

L'hépatite aiguë peut revêtir de multiples formes cliniques : asymptomatique ou symptomatique de gravité variable.

2.1.1. Hépatite aiguë asymptomatique

C'est la forme d'hépatite aiguë la plus fréquente, mais rare cependant par rapport au taux d'hépatites chroniques.

Mollica et al. ont étudié 18 enfants de mères antigène HBs positif, dont quatre ont été contaminés (104). Parmi eux, un enfant a présenté une hépatite aiguë asymptomatique. Sur le plan biologique, les transaminases ont été augmentées de façon ponctuelle au quatrième mois et les anticorps anti-HBs sont apparus à 10 mois.

De même, Gerety et Schweitzer n'ont observé qu'un seul cas d'hépatite aiguë asymptomatique chez 32 enfants de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs (52). L'antigène HBs était apparu au troisième mois de vie et l'enfant avait développé des anticorps anti-HBs à partir du cinquième mois.

Cependant, la fréquence de survenue des hépatites aiguës asymptomatiques a parfois été estimée à 30% des cas par certains auteurs (123).

2.1.2. Hépatite aiguë symptomatique

La forme commune, c'est à dire sans signe de gravité et guérissant sans séquelle est estimée à 5 à 7% des cas de contamination verticale (128).

Cette forme clinique comprend deux phases (11, 59, 126) :

- Une phase prodromique ou pré-ictérique durant trois à huit jours, inconstante.

Elle peut se manifester par une asthénie souvent intense et quasi constante, un syndrome pseudo-grippal comprenant une fièvre entre 38 et 39°C avec frissons, céphalées, myalgies, arthralgies, des troubles digestifs avec une anorexie, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales pas toujours localisées au niveau de l'hypochondre droit.

De façon inconstante, d'autres signes cliniques peuvent être observés : un rash cutané maculeux, un urticaire, une polyarthrite inflammatoire. Les atteintes respiratoires à type de pleurésie ou de lésions parenchymateuses, cardiaques (péricardite) et neurologiques (méningite ou polyradiculonévrite) sont exceptionnelles.

- Une phase ictérique.

L'ictère s'installe progressivement pour atteindre son maximum en une à deux semaines. Les symptômes de la phase pré-ictérique s'effacent quelques jours après le début de l'ictère. Celui-ci persiste entre deux à six semaines. Il est associé à des urines rares et foncées, des selles décolorées, et un prurit qui est cependant rarement présent chez l'enfant.

A l'examen clinique, on peut retrouver de façon inconstante une hépatomégalie douloureuse à la palpation et une splénomégalie dans 10 à 15% des cas.

Sinatra a décrit trois observations d'enfants ayant présenté une hépatite aiguë symptomatique, suite à la transmission périnatale du virus de l'hépatite B, les mères étant antigène HBs positif et anticorps anti-HBe positif (124). La première enfant a déclaré une hépatite ictérique à l'âge de deux mois et demi, sans altération de l'état général. Une hépatomégalie était retrouvée. Sur le plan biologique, les transaminases étaient augmentées. La symptomatologie a régressé après six jours d'hospitalisation. L'antigénémie HBs s'est négativée à l'âge de cinq mois. Le deuxième enfant a développé un ictère à l'âge de trois mois, associé à des urines foncées, des selles décolorées, et une altération de la conscience. Une hépato-splénomégalie était retrouvée. Les transaminases étaient augmentées, de même que l'ammoniémie, et la crase était légèrement perturbée. La régression de la symptomatologie était obtenue après un mois avec normalisation du bilan biologique, et apparition des anticorps anti-HBs associée à la disparition de l'antigène HBs. Le troisième enfant a présenté un ictère à trois mois, associé à une altération modérée de la conscience. Une hépatomégalie était retrouvée. Les transaminases étaient augmentées. La négativation de l'antigène HBs avec apparition des anticorps correspondants était obtenue à cinq mois.

Il résulte de ces observations que la clinique est le plus souvent pauci-symptomatique, ce qui contraste avec un bilan biologique hépatique toujours très perturbé. Par ailleurs, le temps de guérison est variable d'un sujet à l'autre.

Les hépatites sévères ou fulminantes semblent plus rares que chez l'adulte, mais elles existent néanmoins et sont dramatiques par leur pronostic (60, 128).

2.2. Hépatite chronique

C'est la conséquence la plus fréquente de la transmission maternofoetale du virus (25, 55, 60, 127, 128). Elle est variable selon l'origine ethnique et la présence ou non de marqueurs d'infectiosité chez la mère (antigène HBe positif, charge virale élevée). Elle est estimée à 10% dans les pays de faible endémie et entre 30 et 75% en zone de forte endémie (127) en l'absence de marqueurs d'infectiosité associés (50). Par contre, la présence de l'antigène HBe ou d'une charge virale élevée chez la mère entraîne un portage chronique chez l'enfant dans plus de 90% des cas (128).

L'évolution de l'hépatite B vers la chronicité est d'autant plus fréquente que l'enfant est plus jeune au moment de la contamination, ce qui explique la fréquence élevée du portage chronique chez les enfants contaminés par voie verticale.

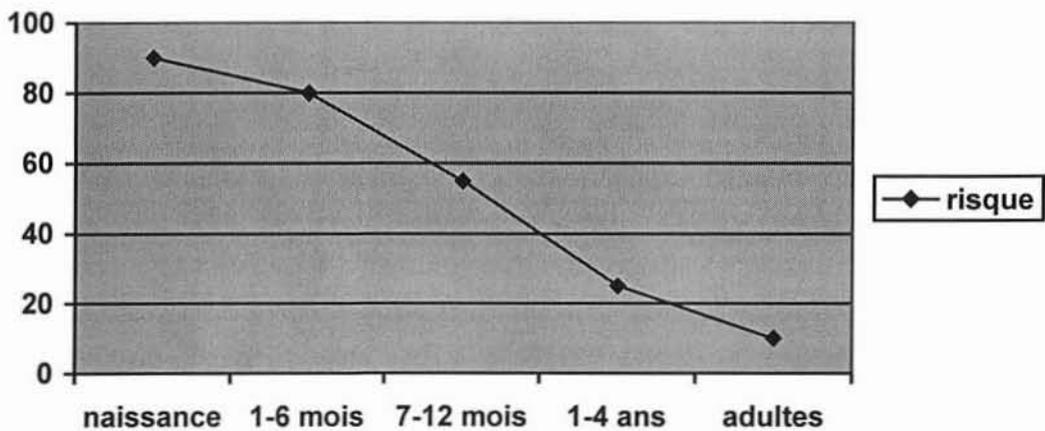


figure 3 : évolution du risque de portage chronique du virus B en fonction de l'âge de la contamination.

Les mécanismes d'établissement de la chronicité sont complexes et font probablement intervenir l'immaturation de certains effecteurs du système immunitaire, dont le système interféron de l'enfant, et une immunomodulation par les antigènes HBe. L'antigène HBe est une protéine de bas poids moléculaire qui traverse le placenta et qui pourrait induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des antigènes de capsidite qui représentent la cible de l'élimination immunitaire des hépatocytes infectés.

L'hépatite chronique chez l'enfant est asymptomatique (60, 127, 128). Il en découle un diagnostic souvent retardé, à l'occasion de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, réactivation de l'hépatite B, surinfection par le virus D).

Dans une étude de Mollica et al. (104), trois enfants sur 18 sont devenus porteurs chroniques de l'antigène HBs ; deux étaient totalement asymptomatiques, un présentait une hépatomégalie.

Stevens et al. ont suivi 158 enfants de mères antigène HBs positif à Taiwan (130), dont 40% sont devenus porteurs chroniques de l'antigène HBs. Tous étaient asymptomatiques.

Tong a étudié 40 enfants infectés en période périnatale (136), dont 95% d'entre eux sont devenus porteurs chroniques de l'antigène HBs. Ils étaient asymptomatiques. Au cours des trois premières années, tous présentaient une augmentation des transaminases. Lorsqu'une biopsie hépatique était réalisée, elle mettait en évidence des lésions d'hépatite chronique persistante. Entre cinq et 13 ans, le tiers des enfants était devenu porteur de l'antigène HBe, et 11 sur 17 présentaient alors seulement des signes cliniques d'atteinte hépatique (hépatomégalie, splénomégalie, angiomes stellaires).

CHAPITRE IX

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

I. GENERALITES

Pour porter le diagnostic virologique de l'hépatite B, il existe de nombreux marqueurs directs ou indirects.

Le diagnostic direct repose sur la recherche dans le sérum d'antigènes viraux tels que l'antigène d'enveloppe HBs (AgHBs) ou l'antigène lié au core HBe (AgHBe). La recherche d'ADN viral prend un intérêt croissant.

La recherche de la réponse immune repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-HBc qui signe l'infection virale mais qui ne préjuge pas de son évolution, d'anticorps anti-HBs signant la guérison et ou une protection, et d'anticorps anti-HBe témoignant de l'arrêt ou tout au moins de la diminution de la réplication virale.

II. BIOLOGIE NON SPECIFIQUE

2.1. Au cours de l'hépatite aiguë (11, 126)

On note une augmentation des transaminases dès la phase pré-ictérique, avec des valeurs atteignant souvent plus de 100 fois la normale. L'intensité de la cytolyse n'a pas de valeur pronostique.

Les autres perturbations du bilan hépatique sont :

- une hyperbilirubinémie, souvent modérée, maximale cinq à 10 jours après le début de l'ictère. Elle est principalement constituée de bilirubine conjuguée.
- une augmentation de la gammaglutamyltransférase également modérée,
- une augmentation des phosphatases alcalines et de la 5' nucléotidase dans les formes cholestatiques surtout.

Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire sont absents ou modérés dans les formes communes. Le taux de prothrombine et le facteur V restent supérieurs à 50%.

L'hémogramme peut parfois montrer une leuconéutropénie.

Sinatra a constaté chez trois nourrissons ayant présenté une hépatite aiguë symptomatique suite à la transmission verticale du virus de l'hépatite B les anomalies biologiques suivantes (124) : Le premier enfant avait des ASAT à 3640 UI/l et ALAT à 3040 UI/l, une bilirubinémie à 137 mg/l, des phosphatases alcalines à 900 UI/l, un temps de prothrombine à 18 sec pour 12,7 sec. Le deuxième enfant avait des ASAT à 140 UI/l et ALAT à 138 UI/l, une bilirubinémie à 300 mg/l, un temps de prothrombine à 40 sec pour 12,8 sec. Le troisième enfant avait des ASAT à 1520 UI/l, ALAT à 1970 UI/l, une bilirubinémie à 170 mg/l, un temps de prothrombine à 14,4 sec pour 11,2 sec.

Ces trois observations illustrent les variations biologiques possibles correspondant à une même forme clinique.

2.2. Au cours de l'hépatite chronique (11, 126)

Les transaminases restent élevées mais de façon moindre par rapport à une hépatite aiguë puisque leur taux est entre un et 10 fois la normale.

La bilirubine sérique, la gammaglutamyltransférase et les phosphatases alcalines sont normales ou légèrement augmentées.

Les immunoglobulines sont normales ou modérément augmentées.

Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire sont absents sauf en cas d'évolution vers la cirrhose post-hépatitique B.

Mollica et al. ont suivi 18 enfants de mères antigène HBs positif, dont trois ont évolué vers une hépatite chronique (104). Pour un enfant, les transaminases étaient normales, alors qu'elles étaient respectivement modérément et très augmentées dans les deux autres cas.

III. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

3.1. Méthodes de détection

Trois générations de méthodes de détection sont progressivement apparues (127) :

- les méthodes de première génération : immunodiffusion radiale, peu sensible mais dont la spécificité est mise à profit pour le typage du virus ;
- les méthodes de deuxième génération : électroimmunodiffusion, beaucoup plus sensible mais moins spécifique ;
- les méthodes de troisième génération : hémagglutination passive, de bonne sensibilité et spécificité, et radio-immunologie (RIA) qui ont été longtemps utilisées comme référence et enfin immuno-enzymologie (ELISA).

A ce jour, les recherches d'antigènes et d'anticorps du virus de l'hépatite B en routine sont réalisées par méthode ELISA (63, 84). C'est une technique très sensible, reproductible et applicable en grande série. Elle permet d'effectuer une sérologie « analytique », c'est à dire de mesurer quantitativement les anticorps dirigés contre les différents antigènes viraux. Elle permet également de faire la détection sélective d'anticorps de classe IgG ou IgM.

3.2. Profils sérologiques

3.2.1 Au cours de l'hépatite aiguë commune (25, 46, 59, 104, 127, 150)

L'antigène HBs est le premier marqueur à apparaître, trois à 11 semaines après la contamination, pendant la phase d'incubation, et deux à quatre semaines avant l'apparition des signes cliniques.

L'antigène HBe apparaît presque simultanément, et témoigne de la réplication virale active.

L'anticorps anti-HBc, en particulier de classe IgM apparaît deux à quatre semaines après l'apparition de l'antigène HBs et quelques jours avant le début des signes cliniques. Il traduit le début de la réponse immunitaire, mais n'a pas de signification évolutive.

Pendant la phase de guérison, la disparition de l'antigène HBe suivie de l'apparition de l'anticorps anti-HBe signe le ralentissement de la réplication virale mais pas toujours son arrêt (28, 30). Puis, l'antigène HBs disparaît après une période variable de un à trois mois en moyenne (124), l'anticorps anti-HBs apparaît alors de façon inconstante et plus ou moins retardée, souvent plusieurs semaines après la négativation de l'antigène HBs.

Plusieurs variantes existent (25, 127) : l'antigène HBs peut avoir disparu avant le début des signes cliniques, l'anticorps anti-HBs peut apparaître immédiatement après la disparition de l'antigène correspondant ou ne jamais apparaître. Lorsque l'antigène HBs a déjà disparu et qu'il n'y a pas d'anticorps anti-HBs, c'est l'anticorps anti-HBc qui permet de faire le diagnostic.

Concernant les hépatites aiguës asymptomatiques, elles se caractérisent sur le plan sérologique par une très courte période d'antigénémie HBs, et les trois anticorps anti-HBs, anti-HBe et anti-HBc apparaissent très rapidement (25). En général, le titre d'anticorps anti-HBs est très élevé.

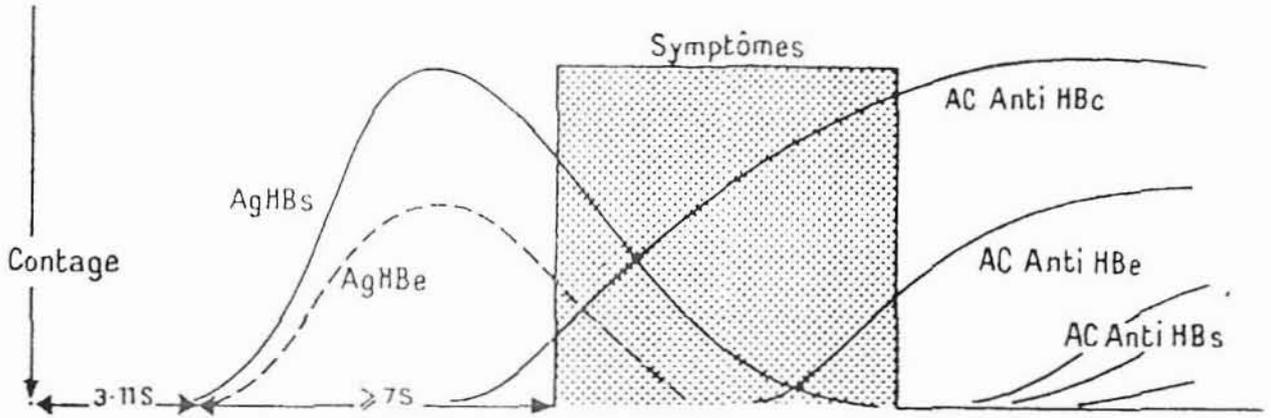


figure 4 : évolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite aiguë (127).

3.2.2. Au cours de l'hépatite chronique (25, 47, 52, 104, 127, 150)

Les profils sérologiques révèlent la persistance de l'antigène HBs depuis plus de six mois, de l'antigène HBe, et des anticorps anti-HBc. Les deux antigènes peuvent rester détectables pendant des années, voire pendant la vie entière.

Occasionnellement, l'antigène HBe peut disparaître, suivi de l'apparition de l'anticorps anti-HBe, réalisant la « première séroconversion » du porteur chronique. Cela n'est pas obligatoirement associé à un arrêt de la réplication virale, noté par la disparition de l'ADN viral circulant. A ce stade, le patient est appelé « porteur chronique de l'antigène HBs ». le taux d'antigène HBs est modéré en général.

Parfois, on peut observer après plusieurs années la disparition de l'antigène HBs, voire l'apparition d'anticorps anti-HBs mais à taux faible : c'est la « seconde séroconversion ». Les anticorps anti-HBc de classe IgG persistent indéfiniment.

De même que pour l'hépatite aiguë, l'antigène HBs peut ne pas toujours être présent, sans que le diagnostic d'hépatite chronique soit éliminé. C'est alors la présence des anticorps anti-HBc de classe IgG qui permet de faire le diagnostic.

La sérologie permet de confirmer le diagnostic d'hépatite chronique, définie par la présence de l'antigène HBs pendant plus de six mois, mais ne permet pas de distinguer hépatite chronique persistante et active dont le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique.

3.2.3. Cas des nouveau-nés de mères antigène HBs positif

Les enfants, nés de mères ayant contracté antérieurement le virus de l'hépatite B et guéries, ont à la naissance le même profil sérologique que leur mère, du fait de la transmission passive des anticorps d'origine maternelle (anticorps anti-HBs et anti-HBc). Ces anticorps peuvent persister au delà de six mois, mais n'ont pas de signification pathologique. Cependant, seulement 20% des enfants nés de mères avec séroconversion anti-HBs ont des anticorps anti-HBs à l'âge de trois mois. Il semble que les anticorps anti-HBs disparaissent un peu avant les anticorps anti-HBc.

Les enfants nés de mères porteuses du virus (antigène HBs positif et anticorps anti-HBc positif) naissent avec des anticorps anti-HBc de classe IgG, mais jamais de classe IgM (57). La preuve de la contamination de l'enfant est faite par la détection de l'antigène HBs ou de l'ADN viral. Par ailleurs, chez l'enfant contaminé, l'antigène HBs et l'ADN viral peuvent soit persister, soit disparaître avant de réapparaître.

La présence de l'antigène HBs au niveau du sang de cordon n'a pas forcément de signification pathologique. En effet, il peut résulter d'une contamination par le sang maternel ou le liquide amniotique lors de l'accouchement (52). D'ailleurs, il disparaît le plus souvent quelques jours après la naissance.

Sur les 18 enfants nés de mères antigène HBs positif, Mollica et al. ont recherché la présence de l'antigène HBs au niveau du sang de cordon chez neuf enfants et l'ont retrouvé chez cinq (104). Après trois jours, la recherche de l'antigène HBs était négative pour les neuf enfants. L'antigène HBs est réapparu entre deux mois et quatre mois et demi chez quatre enfants.

L'analyse des sérologies des nouveau-nés de mères antigène HBs positif, d'autant plus lorsqu'ils ont été sérovaccinés à la naissance est donc délicate.

3.2.4. Cas des sujets vaccinés contre l'hépatite B

Un antigène HBs peut être détecté transitoirement après la vaccination d'un nouveau-né, pendant deux à six jours. Il correspond à un antigène vaccinal. Köksal a constaté l'apparition de l'antigène HBs chez 69,2% des 39 enfants vaccinés contre l'hépatite B (75). Dans 43,5% des cas, l'antigène HBs était retrouvé à 2-3 jours, et dans 45,3% des cas à 5-6 jours après l'immunisation. la période d'antigénémie la plus longue était de 21 jours. Dans tous les cas, l'antigénémie HBs a disparu.

En réponse à la vaccination, les sujets fabriquent des anticorps anti-HBs, dont un taux supérieur à 10 UI/l est considéré comme protecteur.

Lorsqu'un sujet vacciné et répondeur est en contact avec le virus, soit il n'y a pas de modification du profil sérologique, soit on peut observer après une phase d'antigénémie de quelques jours l'apparition d'anticorps anti-Hbc et une augmentation du titre d'anticorps anti-HBs (75).

IV. RECHERCHE DE L'ADN VIRAL

La mise en évidence de l'ADN viral peut se faire par méthode d'hybridation ou polymérase chain reaction (cf. chapitre virologie). Cet ADN est quantifiable en picogrammes.

Sa recherche n'est pas indispensable pour le diagnostic de l'infection aiguë puisqu'on dispose des sérologies.

Elle est inutile pour le diagnostic d'hépatite chronique car son absence signifie l'absence de réplication uniquement, mais n'élimine pas le diagnostic.

Par contre, le dosage de l'ADN viral permet d'évaluer l'intensité de la réplication, et donc de suivre l'évolution d'un patient en cours de traitement. De plus, il permet de rechercher une réplication virale lorsque l'antigène HBe est négatif.

CHAPITRE X

***PREVENTION DE LA TRANSMISSION
MERE-ENFANT***

Elle repose actuellement sur la sérovaccination du nouveau-né dès la naissance.

I. LES IMMUNOGLOBULINES ANTI-HBS

Plusieurs auteurs ont proposé de prévenir l'infection néonatale par le virus de l'hépatite B chez des enfants nés de mères porteuses de l'antigène HBs à l'aide d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (HBIG) (7, 36, 74, 116, 117).

Dès 1974, Kohler et al. ont étudié l'efficacité des HBIG sur quatre nouveau-nés, dont deux mères étaient porteuses chroniques de l'antigène HBs et deux autres ayant présenté une hépatite aiguë du troisième trimestre (74). Les enfants ont reçu les immunoglobulines, dont le titre variait de 1 : 500 000 à 1 : 200 000 dans un délai de un à six jours après la naissance. A 16 mois, aucun n'était devenu porteur de l'antigène HBs. Cette étude, ne portant que sur quelques cas laissait espérer l'efficacité du traitement sans pouvoir conclure formellement.

Les études ultérieures ont permis de dégager deux conditions importantes concernant l'efficacité du traitement :

- l'injection d'immunoglobulines doit être réalisée dans les premières heures de vie du nouveau-né (au mieux dans les 12 premières heures). Reesink et al. ont montré que sur trois nouveau-nés ayant reçu les HBIG après le quatrième jour de vie, deux ont développé l'antigène HBs avant l'âge de 12 mois (116) ;
- les injections doivent être renouvelées au delà de la période néonatale si la mère reste antigène HBs positive.

Beasley et al. ont réalisé l'étude la plus importante concernant l'évaluation de l'efficacité des HIBG, à Taiwan, zone de forte endémie de l'hépatite B (7). Cette étude, en double aveugle, a concerné 117 enfants de mères porteuses chroniques des antigènes HBs et HBe, avec un suivi en moyenne de 15 mois. Chaque enfant a reçu trois injections intramusculaires : la première à la naissance, puis à trois et six mois, selon trois protocoles différents : le groupe A a reçu trois injections de placebo, le groupe B a reçu une injection d'immunoglobulines puis deux injections de placebo, le groupe C a reçu trois injections d'immunoglobulines. Quatre-vingt quatorze pour cent des enfants du groupe A ont développé l'antigène HBs vers l'âge de trois mois, un seul enfant a fait une hépatite aiguë sans devenir porteur chronique de l'antigène HBs. Cinquante pour cent des enfants du groupe B et 23% des enfants du groupe C sont devenus porteurs chroniques de l'antigène HBs. L'efficacité du traitement est évidente. De plus, la majorité des enfants qui sont devenus porteurs chroniques dans les groupes B et C n'a développé une infection qu'à distance de la dernière injection d'immunoglobulines, alors que tous les enfants du groupe A étaient infectés à l'âge de trois mois. Trente pour cent des enfants du groupe B et 45% des enfants du groupe C ont développé une infection transitoire, avec l'apparition secondaire d'anticorps anti-HBs de titre élevé.

L'immunoprophylaxie passive n'empêche donc pas toujours une infection de se développer mais elle permet à la majorité de ces infections de conduire à une immunisation active au lieu d'aboutir au portage chronique du virus. Ce fait peut s'expliquer en partie par une atténuation du contage viral lorsque l'enfant est « protégé » par les immunoglobulines.

Après l'arrêt du traitement, les enfants contaminés développent moins souvent une infection persistante, mais cela est lié au fait que plus l'âge de l'enfant est avancé, moins le risque de passage à la chronicité est grand.

II. LA VACCINATION

Elle a pour but une synthèse durable par le sujet lui-même d'anticorps protecteurs anti-HBs. L'immunisation active est obtenue par des injections vaccinales d'antigène HBs.

2.1. Efficacité du vaccin

Les premiers essais de la vaccination chez l'homme réalisés par Maupas et al. (96) ont montré que le vaccin était immunogène chez 92% des 162 membres du personnel d'hémodialyse du Val de Loire.

Puis, une étude randomisée, conduite en double aveugle, sur une population à risque (1083 homosexuels New-Yorkais) a confirmé l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin (133) puisque 77% des sujets avaient développé des anticorps anti-HBs deux mois après la première injection et 96% après le premier rappel. Par ailleurs, pendant les 18 mois de l'étude, 1,4 à 3,4% des sujets ont développé une infection contre 18 à 27% dans le groupe contrôle. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté.

Chez l'enfant, l'immunogénicité du vaccin a été démontrée par Maupas et al., sur 335 nourrissons sénégalais (95). Ces enfants, vaccinés entre la naissance et deux mois, ont développé une réponse immunitaire spécifique (définie par un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml) dans 94,5% des cas après trois injections réalisées à un mois d'intervalle. Après 12 mois de suivi, l'incidence du portage chronique de l'antigène HBs était diminuée de 85%. Cependant, les enfants dont la vaccination avait débuté dans le premier mois de vie ont eu une moins bonne réponse vaccinale. Cela n'a pas été constaté dans l'étude de Barin et al. (5), réalisée sur 26 enfants de moins de un mois puisque 94,7% des nouveau-nés ont développé des anticorps anti-HBs.

Dans ces deux études, aucun effet indésirable majeur n'a été constaté. De plus, la présence d'anticorps anti-HBs chez le nouveau-né transmis par la mère n'empêche pas l'apparition d'une immunisation active.

La vaccination utilisée seule en prévention de la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B est également efficace, diminuant cette transmission de plus de 90%.

Poovorawan et al. ont montré que sur 118 nouveau-nés vaccinés à la naissance, selon deux schémas vaccinaux, seulement cinq enfants sont devenus antigène HBs positif à 12 mois, soit un taux protecteur de 93,5% (113).

Les deux schémas vaccinaux comprenant les injections à 0, 1, et 2 mois ou à 0, 1, et 6 mois confèrent une immunité identique.

L'immunité conférée par le vaccin est de longue durée. Dans l'étude de Poovorawan et al. (113), après trois injections de 10 µg et le premier rappel, 89,8% des enfants ont un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml à trois ans, ce qui correspond aux résultats obtenus dans d'autres études (81, 131). Une deuxième injection de rappel avant l'âge de cinq ans n'est donc pas nécessaire dans la plupart des cas.

2.2. Innocuité du vaccin

Dans toutes les études citées précédemment, aucun effet indésirable important n'a été noté.

Chez l'adulte, Szmuness et al. (133) ont constaté des effets indésirables dans 73% des cas dans le groupe vaccin contre 74% des cas dans le groupe placebo, les principaux étant la fièvre et une réaction cutanée au point de ponction. Les autres effets secondaires les plus fréquents sont les douleurs musculaires ou articulaires transitoires (100). Très rarement, des effets plus sérieux ont été rapportés : hypertransaminasémie transitoire, production d'anticorps anti-ADN, glomérulonéphrite aiguë, encéphalomyélite, purpura, thrombopénie, arthrite, et manifestations cliniques semblables à celles de la maladie sérique aiguë. Ces effets ne sont pas forcément liés à l'antigène contenu dans le vaccin car de nombreux composants non spécifiques interviennent également dans la production du vaccin. Récemment, la responsabilité du vaccin a été suspectée dans le développement d'atteintes démyélinisantes centrales, mais en fait, l'incidence de ces manifestations chez les sujets vaccinés n'est pas supérieure à celle de la population générale (100).

Chez l'enfant, Barin et al. (5) et Maupas et al. (95) n'ont observé aucune réaction locale ou générale.

Aux Etats-Unis, Niu et al. ont évalué les décès néonataux survenus après la vaccination entre 1991 et 1998 (109). Pendant cette période, 1771 nouveau-nés de moins de 28 jours sont concernés et 18 décès sont notés.

Les causes de décès étaient : mort subite du nourrisson dans 12 cas, une infection dans trois cas, une hémorragie intra-cérébrale dans un cas, une cardiopathie congénitale dans un cas, et un accident de suffocation. Ce taux de décès n'est pas supérieur à celui d'une population non vaccinée et les décès constatés ne pouvaient pas être imputés au vaccin.

2.3. Les différents types de vaccin (100)

Les premiers vaccins ont été disponibles à partir de 1981, ils étaient constitués de l'antigène d'enveloppe HBs purifié à partir de plasmas de porteurs sains. Ces vaccins « plasmatisés » ont été quasiment abandonnés dans les pays riches au profit des vaccins conçus par recombinaison génétique. Le gène viral codant pour la protéine d'enveloppe a été inséré dans des cellules de levures ou d'ovaires de hamster. Les vaccins peuvent contenir l'antigène S isolé ou associé à l'antigène préS2, sans réelle amélioration de l'efficacité.

III. ASSOCIATION VACCIN ET IMMUNOGLOBULINES

Elle permet d'assurer une protection immédiate par les immunoglobulines et de longue durée par le vaccin.

L'efficacité de l'association immunoglobulines-vaccin dans la prévention de la transmission du virus mère-enfant est supérieure à celle du vaccin seul ou des immunoglobulines seules.

Poovorawan et al. (113) ont montré une efficacité supérieure à 97% après l'injection de 100 unités d'immunoglobulines à la naissance, et la réalisation des trois premières injections de vaccins 10 µg, quelque soit le schéma vaccinal ; alors que l'efficacité est de 93,5% si seul le vaccin est donné. Le taux de porteurs chroniques est donc de 2,5% à un an.

D'autres auteurs comme Beasley et al. (6) et Lee et al. (81) ont constaté des résultats similaires.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la sérovaccination en fonction de la dose vaccinale.

Une étude (4) utilisant des vaccins dosés à 5 µg donnés à 19 nouveau-nés selon le schéma 0, 1, et 6 mois, en association avec des immunoglobulines à la naissance a montré que deux enfants devenaient porteurs chroniques soit 10,5%. Dans une autre étude (131) utilisant le même protocole chez 351 nouveau-nés, 19 sont devenus porteurs chroniques soit 5,4%. Lee et al. ont comparé l'efficacité de l'immunoprophylaxie en utilisant des vaccins dosés à 10 ou 20 µg chez 171 nouveau-nés de mères porteuses chroniques (81). Six enfants sont devenus porteurs chroniques avant l'âge de un an soit 4%. Le titre d'anticorps anti-HBs était plus élevé dans le groupe ayant reçu les plus fortes doses vaccinales mais l'efficacité en terme de prévention de l'infection était identique entre les groupes.

Il semble donc que l'utilisation de doses vaccinales entre 5 et 20 µg ne modifie pas l'efficacité de la sérovaccination de façon significative.

Certains auteurs ont proposé l'utilisation de posologies plus importantes en immunoglobulines lorsque la mère est antigène HBe positif: c'est le cas de Brossard et Goudeau qui préconisent de réaliser une première injection à 200 unités à la naissance, répétée à un mois (26). Concernant les autres études évaluant l'efficacité de l'immunoprophylaxie lorsque la mère est antigène HBe positif, Poovorawan et al.(113) ont utilisé une injection unique d'immunoglobulines dosées à 100 unités, en association au vaccin, Lee et al. (81) et Beasley et al. (6) ont utilisé une posologie de 145 unités, obtenant un taux de protection vaccinale respectivement à 98%, 96% et 94% à l'âge de un an.

En France, la sérovaccination a été appliquée dès 1982 chez les enfants de mères antigène HBs positif, selon le protocole recommandé par Goudeau (55), qui proposait le schéma suivant : une injection de 100 UI d'immunoglobulines et la première injection de vaccin à la naissance, la deuxième à un mois, puis la troisième à deux mois.

Puis, ce protocole a été légèrement modifié et en 1989, Brossard et Goudeau proposaient le schéma résumé dans les deux tableaux suivants (26).

Proposition de protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères AgHBs-positif

Injecter Ig#HBs et vaccin en deux points différents

	nouveau-né de mère AgHBe positif	Sérologie		nouveau-né de mère AgHBe négatif
	Traitement			Traitement
J 0	Ig#HBs 200UI (2ml IM) en salle de travail + Vaccin HBV IM		J 0	Ig#HBs 100 UI (1ml IM) en salle de travail + Vaccin HBV IM
J 30	Ig#HBs 200 UI (2ml IM) +Vaccin HBV IM	J 15 : AgHBs	J 30	Vaccin HBV IM
J 60	Vaccin HBV IM	4 Mois : AgHBs titre anti-HBs	J 60	Vaccin HBV IM
	si titre anti-HBs entre 20 et 100 mU/ml: vaccin HBV IM			
	si titre anti-HBs inférieur à 20 mU/ml: vaccin HBV IM et Ig #HBs (50 UI/kg) à renouveler éventuellement à 7 et 10 mois			
12 Mois	Vaccin HBV IM	AgHBs anti-HBs	12 Mois	Vaccin HBV IM

Tableau B: proposition de protocole de sérovaccination de nouveau-nés de mères antigène HBs positif d'après Brossard et Goudeau.

Taux anti-HBs mUI/ml 1 mois après le 1° rappel	ESTIMATION DE LA DATE DU 2° RAPPEL	
	Majorité des sujets 10 mUI/ml (1)	Milieux à haut risque 10 mUI/ml (1)
50	1 an	immédiatement
100	18 mois à 2 ans	7 mois
300	5 ans	18 mois
500	8 ans	2 ans
1000	10 ans	3,5 ans
2000	10 ans	8 ans
3000	10ans	10 ans

Tableau C : estimation de la date du 2° rappel

(1) : seuil minimal

IV. LEGISLATION CONCERNANT L'IMMUNOPROPHYLAXIE EN FRANCE

La prévention n'est possible que si l'on a identifié auparavant les mères antigène HBs positif. Cette recherche systématique a été décidée par le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires, qui stipule qu'au quatrième examen prénatal, un dépistage de l'antigène HBs soit réalisé. En cas de risque particulier (mère toxicomane, partenaires à risque), cette recherche peut être répétée en fin de grossesse, mais ce n'est pas obligatoire. De même, il n'y a pas d'obligation, dans le cas où l'antigène HBs est positif à réaliser une sérologie développée, ou de rechercher l'ADN viral.

La sérovaccination chez le nouveau-né de mère antigène HBs positif est obligatoire. Les recommandations du comité technique des vaccinations préconisent :

- Une injection d'immunoglobulines anti-HBs de 100 UI le jour de la naissance et la première injection du vaccin. Il est hautement recommandé de réaliser ces injections en salle de travail, toutes deux sont faites par voie intra-musculaire, en deux sites différents.

- Les deuxième et troisième injections de vaccin doivent être réalisées à un et deux mois.

Si la mère présente des marqueurs de réplication virale (antigène HBe positif ou ADN viral positif), certains auteurs conseillent de réaliser une deuxième injection d'immunoglobulines à un mois, mais il n'y a pas de consensus donné par le ministère de la Santé.

- Le premier rappel est fait à l'âge de un an.
- Par la suite, le rappel doit être effectué tous les cinq ans.

V. ECHECS DE L'IMMUNOPROPHYLAXIE : CAUSES

Les échecs de la sérovaccination sont rares, et évalués entre 0 et 14% selon les études (107).

Cette grande variation reflète plusieurs facteurs : l'origine ethnique, nombre total d'injections d'immunoglobulines et leur concentration, le type de vaccin et leur dosage, ainsi que des facteurs obstétricaux : travail prolongé, transfusion materno-fœtale.

En fait, si l'immunoprophylaxie est bien conduite, chez un enfant à terme, et en l'absence de complications obstétricales, le taux d'échec caractérisé par le portage chronique à l'âge de un an est d'environ 5% (6, 107, 113).

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'un tel échec.

5.1. Infection in utero

Si la transmission du virus de l'hépatite B se fait pendant la grossesse, le traitement préventif administré à la naissance est inefficace puisque le nouveau-né est déjà contaminé. Ces cas peuvent être suspectés lorsque l'enfant présente des signes cliniques ou biologiques d'infection dans les trois premiers mois de vie.

5.2. Les sujets mauvais répondeurs au vaccin

Certains sujets ont une réponse immunitaire spécifique au vaccin plus faible, qui peut entraîner l'échec de la sérovaccination.

L'influence de l'âge gestationnel, du poids de naissance et du sexe de l'enfant a été étudié chez 691 enfants nés de mères antigène HBs positive entre 1993 et 1998, et Steenbergen et al. (142) ont constaté qu'un petit poids de naissance (inférieur à 2500 grammes), le sexe masculin et le pays d'origine sont trois facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse à la vaccination, avec des titres d'anticorps anti-HBs post-vaccinaux souvent inférieurs à 100 mUI/ml.

D'autres auteurs expliquent une mauvaise réponse vaccinale par l'existence d'une virémie maternelle élevée ou de mutations virales. Selon Ngui (108), sur 20 enfants contaminés malgré une sérovaccination, l'existence de mutations virales n'est mise en cause que dans 12% des cas. Elle correspond à des changements nucléotidiques au niveau du gène S entre la mère et l'enfant. Ces mutations virales entraînent un « échappement » de la réponse au vaccin, avec production d'anticorps « inefficaces », qui ne reconnaissent plus les antigènes HBs produits par le virus mutant.

Une autre étude de Ngui (107) a montré qu'une charge virale maternelle élevée (supérieure à 10^8 /ml), mais uniquement pour certains génotypes est également un facteur prédictif de mauvaise réponse au vaccin.

Contrairement à l'adulte, le génotype HLA-B8-DR3 chez l'enfant ne prédisposerait pas à une mauvaise réponse vaccinale (41).

De nouveaux vaccins sont en cours de développement pour tenter de détourner le problème de non-réponse vaccinale.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE

CHAPITRE I

PATIENTS ET METHODES

CHAPITRE I. PATIENTS ET METHODES

Notre étude a été réalisée de façon rétrospective à la Maternité Régionale de Nancy sur une période de neuf ans, du premier janvier 1993 au 31 décembre 2001. La date du premier janvier 1993 a été choisie car elle correspond à la mise en place du protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif de façon systématique, d'après les recommandations de la nouvelle législation française. La population étudiée concerne tous les nouveau-nés de mères antigène HBs positif nés pendant cette période, ayant reçu la sérovaccination et étant suivis à la consultation de la maternité de Nancy. Nous avons donc exclu les enfants de mères antigène HBs positif, ayant reçu la sérovaccination à la naissance mais n'étant pas revenus en consultation par la suite.

Le protocole de sérovaccination réalisé à la maternité de Nancy est dérivé du protocole de Goudeau (15) et tient compte de la législation française.

Il est actuellement le suivant :

- à la naissance : injection d'immunoglobulines spécifiques en intramusculaire, à la posologie de 0,3 ml/kg, associée à la première injection de vaccin en intramusculaire.
- à un mois de vie : deuxième injection de vaccin en y associant si la mère est antigène HBe positif une deuxième injection d'immunoglobulines à la posologie de 0,3 ml/kg.
- à deux mois : troisième injection de vaccin.
- à un an : premier rappel, à renouveler tous les cinq ans.

Ce protocole a été un peu modifié entre 1993 et 2001. Pendant les premières années de cette étude, les doses vaccinales étaient de 10 µg par injection. Actuellement, elles sont de plus en plus souvent de 5 µg. De la même façon, les doses d'immunoglobulines étaient de 100 UI (1 ml) en cas d'enfants nés de mère antigène HBs positif et antigène HBe négatif, et de 200 UI (2 ml) en cas d'enfants nés de mères antigène HBs positif et antigène HBe positif quelque soit le poids de l'enfant. Actuellement, la posologie est de 0,3 ml/kg que la mère porteuse chronique de l'antigène HBs soit antigène HBe positif ou négatif.

Nous tiendrons compte de ces variations dans l'interprétation des résultats.

Pour chaque « paire » mère-enfant, le recueil standardisé des données (cf. feuille de recueil en annexes) comportait les informations suivantes :

- concernant la mère :
 - l'origine ethnique,
 - le type d'hépatite,
 - le mode de contamination,
 - la biologie hépatique,
 - la sérologie de l'hépatite B, la recherche éventuelle d'ADN viral,
 - les sérologies associées : hépatite D, C, HIV, CMV,
 - la survenue d'un événement intercurrent pendant la grossesse,
 - le mode d'accouchement, la notion de rupture prolongée des membranes.

- concernant l'enfant : outre les renseignements de base tels que l'âge gestationnel, le sexe, le poids de naissance ainsi que la taille et le périmètre crânien, nous avons relevé :
 - le protocole de sérovaccination utilisé à la naissance, en précisant les posologies et les délais d'administration, de même à un, deux mois et pour le rappel à un an,
 - la présence de signes cliniques évocateurs d'hépatite (ictère, hépatomégalie) avant la sortie de la maternité, à un et deux mois,
 - les bilans biologiques hépatiques,
 - les sérologies de l'hépatite B au cordon, au cinquième jour, après les trois injections vaccinales et après le premier rappel, en précisant les valeurs quantitatives d'anticorps anti-HBs. Nous avons également relevé les sérologies intermédiaires lorsqu'elles étaient réalisées,
 - le mode d'allaitement,
 - la nécessité d'une transfusion sanguine en période néonatale.

La première partie de l'étude a consisté en une simple étude descriptive de notre population, à la fois de la mère et de l'enfant.

Dans la deuxième partie, nous avons souhaité évaluer l'efficacité du protocole de sérovaccination sur la prévention de la transmission verticale uniquement du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant par deux moyens : les taux d'anticorps anti-HBs après les trois premières injections de vaccin, la survenue ou non d'une hépatite. Lorsque les patients ont présenté une hépatite, nous avons recherché les facteurs pouvant être à l'origine d'un échec de la sérovaccination.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon et du test du chi-deux.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type [minimum-maximum].

Les différences sont considérées comme significatives au seuil de 5%.

CHAPITRE II

RESULTATS

CHAPITRE II. RESULTATS

I. EFFECTIF

Entre le premier janvier 1993 et le 31 décembre 2001, 72 nouveau-nés de mères antigène HBs positif ont reçu une sérovaccination à la naissance et ont été reconvoqués en consultation externe pour poursuivre le protocole. Onze enfants ont été exclus de ce travail car ils ne sont jamais venus en consultation, et aucun renseignement n'a pu être obtenu à leur sujet.

Nous avons donc étudié 61 enfants, concernant 49 mères puisque dans 10 cas, une mère a eu deux enfants successifs inclus dans le protocole, et dans un cas, une mère a eu trois enfants successifs inclus dans le protocole. Les caractéristiques maternelles ont été de toute façon étudiées pour chaque grossesse.

II. INFORMATIONS CONCERNANT LA MERE

2.1. Informations générales

Elles sont regroupées dans le tableau I.

	population étudiée
âge à la naissance de l'enfant (années)	28,5 ± 5,5
ethnie zone de faible endémie zone de moyenne endémie zone de forte endémie inconnue	14 (23,0%) 27 (44,3%) 19 (31,1%) 1 (1,6%)
découverte de l'hépatite B pendant la grossesse avant la grossesse	23 (37,7%) 38 (62,3%)
âge à la découverte de l'hépatite B (années)	26,3 ± 6,2
mode de contamination inconnu greffe de cornée hémodialyse transfusion	57 (93,4%) 2 (3,3%) 1 (1,6%) 1 (1,6%)
événement intercurrent pendant la grossesse	6 (9,8%)

Tableau I : informations concernant la mère.

Concernant le mode de contamination, nous avons retrouvé une contamination secondaire à une greffe de cornée chez la mère de deux enfants successifs. Nous n'avons aucun cas reconnu de transmission secondaire à une toxicomanie ou par voie sexuelle.

Parmi les événements intercurrents survenus lors de ces différentes grossesses, nous avons noté un paludisme à 18 semaines d'aménorrhée, une varicelle à 15 semaines d'aménorrhée, des métrorragies répétées dans un cas, deux amniocentèses : l'une réalisée à 19 semaines d'aménorrhée pour réalisation d'un caryotype fœtal, l'autre à 18 semaines d'aménorrhée pour séroconversion toxoplasmique, et enfin la mort fœtale in utero d'un jumeau à 11 semaines d'aménorrhée.

2.2. Type d'hépatite

Toutes les femmes de notre étude ont présenté une hépatite chronique. Les sérologies de l'hépatite B pendant la grossesse sont résumées dans le tableau II.

	positif N (%)
antigène HBs	61 (100)
antigène HBe	6 (9,8)
anticorps anti-HBs	2 (3,3)
anticorps anti-HBe	55 (90,2)
anticorps anti-HBc	61 (100)
IgM anti-HBc	0 (0)

Tableau II : sérologie de l'hépatite B maternelle pendant la grossesse.

N : nombre de femmes ayant la caractéristique sérologique recherchée.

La présence simultanée de l'antigène HBs et de l'anticorps correspondant est retrouvée chez deux femmes qui ont été vaccinées alors qu'elles étaient déjà infectées par le virus de l'hépatite B.

La recherche de l'ADN viral a été effectuée chez quatre femmes ayant le même statut sérologique : antigène HBs positif et antigène HBe négatif. L'ADN viral était négatif chez deux d'entre elles, douteux chez une autre et positif chez la dernière ce qui a permis de diagnostiquer sa contamination par un virus mutant de type préC méditerranéen.

2.3. Sérologies associées

Les différentes sérologies réalisées au cours de la grossesse sont résumées dans le tableau III. La sérologie de l'hépatite D n'a été réalisée chez aucune femme.

	N	positif (%)
hépatite C	55	0 (0)
VIH	61	1 (1,6)
CMV	3	2 (66,7)

Tableau III : sérologies de la mère pendant la grossesse.

N représente le nombre de femmes qui ont eu la sérologie indiquée.

2.4. Modalités d'accouchement

Cinquante et un enfants (83,6%) sont nés par voie basse et dix (16,4%) par césarienne. Une rupture prolongée de la poche des eaux a été constatée dans six cas, de durée supérieure à 24 heures dans quatre cas et de durée de 12 à 24 heures dans deux cas.

III. INFORMATIONS CONCERNANT L'ENFANT EN PERIODE NEONATALE

3.1. Informations générales concernant le nouveau-né

	population étudiée N = 61
âge gestationnel (SA)*	38,9 ± 1,8
sexe masculin	27 (44,3%)
poids de naissance (g)	3308,7 ± 565,4
taille (cm)	49,1 ± 2,3
périmètre crânien (cm)	34,1 ± 1,9
allaitement maternel	44 (73,3%)
durée de l'allaitement (j)	116,0 ± 90,7

Tableau IV : caractéristiques générales du nouveau-né.

* SA : semaines d'aménorrhée

3.2. Pathologie présentée par le nouveau-né

	population étudiée (n = 61) (%)
hépatomégalie	0 (0)
ictère	15 (24,6)
infection maternofoetale	3 (4,9)
transfusion	1 (1,6)

Tableau V : pathologie présentée par le nouveau-né en période néonatale.

Quinze nouveau-nés (24,6%) ont présenté un ictère et six (9,8%) ont nécessité de la photothérapie. La disparition rapide de l'ictère après photothérapie ou en quelques jours spontanément n'était pas en faveur d'une hépatite aiguë mais d'un ictère physiologique du nouveau-né.

	N	taux
ASAT (UI/l)	9	57,4 ± 35,9
ALAT (UI/l)	9	32,4 ± 15,2
bilirubine totale (µmol/l)	25	169,9 ± 80,5
bilirubine directe (µmol/l)	21	4,8 ± 1,7

Tableau VI : bilan biologique hépatique en période néonatale.

N représente le nombre de nouveau-nés qui ont eu un bilan biologique hépatique.

Les normes du laboratoire concernant les transaminases sont de 5 à 40 UI/l pour les ALAT et de 5 à 35 UI/l pour les ASAT.

Deux enfants ont des taux d'ASAT très supérieurs à la normale, respectivement de 115 et 122 UI/l (enfants non contaminés), et trois enfants ont des taux modérément augmentés entre 39 et 56 UI/l.

Trois enfants ont des taux d'ALAT discrètement supérieurs à la normale, entre 48 et 55 UI/l.

3.3. Sérovaccination à la naissance

Tous les enfants ont reçu une sérovaccination à la naissance. En ce qui concerne les immunoglobulines spécifiques, la posologie était précisée dans le dossier obstétrical pour 43 enfants. La quantité moyenne administrée a été de $1,34 \pm 0,52$ ml [0,6-3 ml], 1ml correspondant à 100 UI. La dose moyenne rapportée au poids de naissance était de $0,38 \pm 0,14$ ml/kg [0,23-0,89 ml/kg].

Le délai d'administration des immunoglobulines était inférieur à 24 heures pour 54 enfants (91,5%), entre 24 et 48 heures pour un enfant (1,7%) et supérieur à 48 heures pour quatre enfants (6,8%).

Les enfants ont reçu au même moment, en un site d'injection différent, leur première injection vaccinale. La posologie administrée était en moyenne de $9,1 \pm 1,9$ microgrammes (μg).

Une posologie de 10 μg a été administrée à 50 enfants (82%).

Une posologie de 5 μg a été administrée à 11 enfants (18%).

3.4. Sérologies de l'hépatite B

L'antigène HBs seul était recherché au sang de cordon chez 48 enfants. Ceci n'a pas été effectué chez 13 autres enfants en raison de difficultés techniques. Dans près de la moitié des cas, une sérologie développée complétait cette recherche. Les résultats des sérologies au sang de cordon sont résumés dans le tableau VII, ceux des sérologies réalisées avant la sortie de la maternité sont résumés dans le tableau VIII.

	N	positif (%)
antigène HBs	48	22 (45,8)
antigène HBe	36	6 (16,7)
anticorps anti-HBs	31	2 (6,4)
anticorps anti-HBe	28	25 (89,3)
anticorps anti-HBc	30	30 (100)
IgM anti-HBc	23	0 (0)

Tableau VII : sérologie de l'hépatite B au sang de cordon.

N : nombre de nouveau-nés ayant eu le dosage précisé.

	N	positif (%)
antigène HBs	28	0 (0)
antigène HBe	6	1 (16,7)
anticorps anti-HBs	5	5 (100)
anticorps anti-HBe	3	0 (0)
anticorps anti-HBc	5	5 (100)
IgM anti-HBc	3	0 (0)

Tableau VIII : sérologie de l'hépatite B avant la sortie de la maternité.

N : nombre de nouveau-nés ayant eu le dosage précisé.

IV. NOURRISSONS A L'AGE DE UN MOIS (LORS DE LA DEUXIEME INJECTION VACCINALE)

4.1. Informations concernant l'enfant

Tous les enfants ont été revus à l'âge de un mois, dont 54 à la Maternité Régionale et sept chez leur médecin traitant. L'âge moyen lors de cette consultation est de $35,5 \pm 8,5$ jours [14-60 jours].

Les caractéristiques des enfants à un mois sont rassemblées dans le tableau IX.

	N	Population étudiée
hépatomégalie (%)	54	0
ictère (%)	54	1,8
ASAT (UI/l)	13	$41,5 \pm 10$
ALAT (UI/l)	13	$46,6 \pm 9,8$

Tableau IX : caractéristiques de l'enfant lors de la deuxième injection vaccinale.

N représente le nombre d'enfants pour lesquels nous avons l'information.

Un enfant présentait un ictère modéré au lait de mère, il n'a donc pas eu de dosage de bilirubine.

4.2 Sérovaccination

Cinq enfants sur six, nés de mères antigène HBe positif, ont reçu une deuxième dose d'immunoglobulines spécifiques. Un enfant de mère antigène HBs positif et antigène HBe négatif a également reçu une deuxième dose d'immunoglobulines en raison d'un retard à la sérovaccination à la naissance (délai de 72 heures). La quantité moyenne administrée était de 0,34 ml/kg.

Soixante enfants sur 61 ont reçu le deuxième vaccin, 53 enfants (88,3%) ont reçu 10 µg et 7 enfants (11,7%) ont reçu 5 µg.

Un enfant, de mère antigènes HBs et HBe positifs n'a pas reçu le deuxième vaccin lors de cette consultation car il n'était âgé que de 14 jours. Il a reçu uniquement la deuxième dose d'immunoglobulines puis il a été perdu de vue.

4.3. Sérologie de l'hépatite B

Quarante neuf enfants ont bénéficié d'un dosage de l'antigène HBs, associé au dosage des anticorps anti-HBs chez 42 d'entre eux. Les résultats sont résumés dans le tableau X.

	N	positif (%)
antigène HBs	49	1 (2,0)
antigène HBe	5	2 (40,0)
anticorps-antiHBs	42	41 (97,7)
anticorps-anti-HBe	5	3 (60,0)
anticorps-antiHBc	2	0 (0)
IgM anti-HBc	2	0 (0)

Tableau X : sérologie de l'hépatite B lors de la deuxième injection vaccinale.

N représente le nombre d'enfants pour lesquels nous disposons de l'information.

Le taux d'anticorps anti-HBs est documenté pour 42 enfants, dont la valeur moyenne est de $176,7 \pm 140,9$ mUI/ml [0-762 mUI/ml]. Il est négatif dans un cas, celui d'un de nos enfants contaminés par le virus de l'hépatite B.

4.4. Vaccins associés

Seize enfants soit 26,2% ont reçu un autre vaccin le même jour : 15 ont reçu le vaccin contre la tuberculose, et un a reçu le vaccin pentavalent (diphtérie, tétanos, poliovirus, haemophilus B, coqueluche).

V. NOURRISSONS A L'AGE DE DEUX MOIS (LORS DE LA TROISIEME INJECTION VACCINALE)

5.1. Informations concernant l'enfant

Cinquante six enfants sur les 61 ont été revus à l'âge de deux mois, dont 35 à la Maternité Régionale et 21 par leur médecin traitant, et ont reçu leur troisième vaccin.

L'âge moyen lors de cette consultation est de $74,5 \pm 17,9$ jours [48-154 jours].

Aucun enfant n'a présenté d'hépatomégalie ou d'ictère. Le dosage des transaminases a été réalisé chez deux enfants. Les valeurs des ASAT étaient respectivement de 31 et 45 UI/l et celles des ALAT de 43 et 53 UI/l.

5.2. Posologie du vaccin

Cinquante et un enfants (92,7%) ont reçu une dose vaccinale de 10 µg, trois enfants (5,5%) ont reçu 5 µg et un enfant (1,8%) a reçu 20 µg. La posologie n'est pas documentée pour un enfant.

5.4. Vaccins associés

Vingt deux enfants (36,1%) ont reçu un autre vaccin le même jour que la troisième injection du vaccin contre l'hépatite B, celui contre la tuberculose pour un enfant et le vaccin pentavalent (diphthérie, tétanos, poliovirus, coqueluche, haemophilus B) pour les 21 autres.

VI. SEROLOGIES REALISEES UN MOIS APRES LE TROISIEME VACCIN

Cinquante et un enfants sur les 61 ont bénéficié d'un suivi à la Maternité Régionale jusqu'au contrôle sérologique réalisé un mois après les trois premières injections vaccinales.

L'âge moyen lors de cette consultation est de $124,8 \pm 44,2$ jours [61-370 jours]. Ils ont tous eu la recherche de l'antigène HBs couplée au dosage quantitatif des anticorps anti-HBs, avec un taux moyen de $786,5 \pm 1589,9$ mUI/ml [0-7900 mUI/ml]. L'antigène HBs était positif chez trois enfants (5,9%) et l'anticorps anti-HBs était positif pour 49 enfants (96%).

VII. PREMIER RAPPEL VACCINAL

Dix neuf enfants sont revenus en consultation à la Maternité de Nancy pour effectuer le premier rappel vaccinal.

L'âge moyen lors de cette consultation est de $503 \pm 122,4$ jours [336-724 jours].

Dix sept enfants (94,44%) ont reçu 10 µg et un enfant (5,56%) a reçu une dose vaccinale de 5 µg. Un autre a reçu une injection vaccinale dont la posologie n'est pas précisée dans le dossier.

VIII. REPONSE VACCINALE

Un des buts de ce travail a consisté en l'évaluation de la réponse vaccinale (taux d'anticorps anti-HBs un mois après la réalisation de la sérovaccination complète) puisque les sujets mauvais répondeurs au vaccin sont à risque de contamination.

Nous avons choisi pour définir une mauvaise réponse au vaccin un taux d'anticorps anti-HBs inférieur à 100 mUI/ml après la réalisation des trois premières injections vaccinales (dans un délai d'un mois), conformément à une étude récente de Van Steenbergen et al. (142) recherchant les facteurs prédictifs de mauvaise réponse au vaccin de l'hépatite B chez le nouveau-né.

8.1. Généralités

Le taux moyen d'anticorps anti-HBs est de $786,5 \pm 1589,9$ mUI/ml [0-7900 mUI/ml].

Le nombre de sujets bons répondeurs est de 35 soit 68,6% et celui des mauvais répondeurs est de 16 soit 31,4%. Sur ces 16 enfants, 15 ont bénéficié d'une quatrième injection vaccinale, un enfant étant perdu de vue.

	effectif	anticorps anti-HBs (mUI/ml)
population étudiée	51	786,5 ± 1589,9 [0-7900]
sujets bons répondeurs	35	1124,6 ± 1828,1 [100-7900]
sujets mauvais répondeurs	16	47,1 ± 28,3 [0-98]

Tableau XI : taux moyen d'anticorps anti-HBs un mois après les trois injections vaccinales.

8.2. Comparaison des sujets bons et mauvais répondeurs

8.2.1. Variables concernant la mère et l'accouchement

	Enfants bons répondeurs	Enfants mauvais répondeurs	p
âge à la découverte de l'hépatite B (ans)	25,7 ± 7,5	27,0 ± 2,9	NS
âge à la naissance de l'enfant (ans)	28,6 ± 6,0	28,2 ± 4,5	NS
ethnie			
zone de faible endémie	8 (23,5%)	4 (25%)	NS
zone de moyenne endémie	13 (38,2%)	10 (62,5%)	NS
zone de forte endémie	13 (38,2%)	2 (12,5%)	NS
événement intercurrent pendant la grossesse	3 (8,6%)	1 (6,3%)	NS
voie basse	30 (85,7%)	13 (81,3%)	NS
rupture prolongée de la poche des eaux	2 (6,3%)	2 (4,2%)	NS
allaitement maternel	24 (70,6%)	13 (81,3%)	NS
Antigène HBe positif	3 (5,9%)	1 (2%)	NS

Tableau XII : tableau comparatif des données maternelles entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin.

p : degré de signification

NS : non significatif

Les sujets bons et mauvais répondeurs sont comparables en ce qui concerne l'ethnie, l'âge de la mère à la découverte de l'hépatite et à la naissance de l'enfant, la survenue d'un événement

intercurrent pendant la grossesse, le mode d'accouchement, l'existence d'une rupture prolongée de la poche des eaux, l'allaitement maternel.

8.2.2 Variables concernant l'enfant

	bons répondeurs	Mauvais répondeurs	p
âge gestationnel (SA)	39,3 ± 1,2 [36-41]	37,6 ± 2,5 [33-41]	p = 0,02
poids de naissance (g)	3390,3 ± 495,7	2988,8 ± 650,6	p = 0,07
sexe masculin	15 (42,9%)	7 (43,8%)	NS

Tableau XIII : tableau comparatif des données de l'enfant entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin.

Les âges gestationnels du groupe mauvais répondeur sont significativement inférieurs à ceux du groupe bon répondeur.

Les poids de naissance des enfants du groupe mauvais répondeur ont tendance à être inférieurs à ceux du groupe bon répondeur.

Les enfants des deux groupes sont comparables concernant le sexe.

8.2.3. Variables concernant le protocole de sérovaccination

	Enfants bons répondeurs	Enfants mauvais répondeurs	p
dose Ig à la naissance (UI)	143 ± 56	109 ± 33	p = 0,07
dose vaccin 1 (µg)	9,3 ± 1,8	8,8 ± 2,2	NS
dose vaccin 2 (µg)	9,7 ± 1,2	8,8 ± 2,2	p = 0,07
âge au vaccin 2 (j)	34,5 ± 7,3	35,8 ± 10,6	NS
dose vaccin 3 (µg)	9,9 ± 0,9	9,4 ± 1,8	NS
âge au vaccin 3 (j)	73,9 ± 19	73,1 ± 17,7	NS
vaccins associés à vaccin 2	8 (22,9%)	6 (37,5%)	NS
vaccins associés à vaccin 3	10 (28,6%)	11 (68,8%)	p = 0,01

Tableau XIV : tableau comparatif concernant le protocole de sérovaccination entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin.

La posologie d'immunoglobulines spécifiques à la naissance dans le groupe mauvais répondeur a tendance à être inférieure à celle du groupe bon répondeur.

La posologie du deuxième vaccin dans le groupe mauvais répondeur a tendance à être inférieure à celle du groupe bon répondeur, alors que la posologie des premier et troisième vaccins est comparable entre les deux groupes.

Les âges des enfants lors des deuxième et troisième injections vaccinales sont comparables entre les deux groupes.

Les enfants du groupe bon répondeur ont eu significativement moins de vaccins associés lors de la troisième injection vaccinale que les enfants du groupe mauvais répondeur. Par contre, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les vaccins associés lors de la deuxième injection vaccinale.

IX. EFFICACITE DE LA SEROVACCINATION

9.1. Patients non contaminés

Cinquante enfants ont bénéficié d'un contrôle sérologique excluant une infection par le virus de l'hépatite B dans un délai d'environ un mois après les trois injections vaccinales, comme cela est prévu dans notre protocole. Ils avaient tous reçu une sérovaccination initiale complète.

Parmi ces 50 enfants, 16 ont été revus un mois après le premier rappel vaccinal. Leur sérologie était également négative.

Un enfant, de mère antigène HBs positif et antigène HBe négatif, dont les sérologies à la naissance et au cinquième jour ne retrouvaient pas l'antigène HBs a reçu la sérovaccination complète mais n'a pas eu de sérologie de contrôle un mois après.

Quatre enfants, issus de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif, ont bénéficié d'une seule sérologie de contrôle après la sortie de la maternité, lors de la consultation du premier mois (deuxième injection vaccinale), qui excluait une infection par le virus de l'hépatite B. Ils ont reçu par la suite la sérovaccination initiale complète.

Enfin, deux enfants issus de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif, ont bénéficié d'un contrôle sérologique à deux mois (lors de la réalisation de la troisième injection vaccinale), excluant une infection par le virus de l'hépatite B.

Au total, 57 enfants sur 61 n'ont pas contracté le virus de l'hépatite B par transmission verticale.

9.2. Patients contaminés

Deux enfants sur 61 ont été contaminés et ont présenté une hépatite.

Le premier enfant A. est issu d'une grossesse sans particularité. La maman, âgée de 16 ans, est originaire de Roumanie, région de moyenne endémie. Elle présente une hépatite chronique, découverte avant la grossesse, d'étiologie inconnue, dont les caractéristiques sérologiques sont les suivantes : antigènes HBs et HBe positifs, anticorps anti-HBs et anti-HBe négatifs, anticorps anti-HBc totaux positifs, traduisant une hépatite chronique répliquative. Le bilan biologique hépatique réalisé avant la grossesse est normal.

Les sérologies de l'hépatite C et du VIH sont négatives, celle de l'hépatite D n'a pas été réalisée.

L'accouchement a eu lieu par voie basse à 36 semaines d'aménorrhée, sans rupture prolongée de la poche des eaux, donnant naissance à une petite fille de 2750 grammes. Elle recevait à la naissance, dans un délai de moins de 24 heures des immunoglobulines spécifiques à la posologie de 0,3 ml/kg et la première injection de vaccin de l'hépatite B (10 µg). En période néonatale, elle ne présentait pas de signe clinique d'atteinte hépatique (ictère ou hépatomégalie). Elle n'a pas été transfusée. L'allaitement était artificiel. La sérologie au cordon était la suivante : antigènes HBs et HBe positifs, celle réalisée au cinquième jour de vie montrait la négativation de l'antigène HBs (l'antigène HBe n'a pas été recherché).

La deuxième injection vaccinale, à 10 µg a été réalisée à trois semaines de vie, en association avec une deuxième injection d'immunoglobulines (dose non connue). La troisième injection vaccinale (10 µg) a été réalisée à deux mois de vie.

Lors du contrôle sérologique après la sérovaccination, à cinq mois, on a noté une séroconversion avec antigènes HBs et HBe positifs, et anticorps anti-HBs négatifs. Une recherche de l'ADN viral a alors été effectuée, par amplification génique : elle s'est révélée positive avec le Primers S et douteuse avec le Primers C. L'enfant n'a pas présenté de symptomatologie clinique évocatrice d'hépatite.

A huit mois, une sérologie de contrôle a montré une séroconversion avec négativation des antigènes HBs et HBe, apparition d'anticorps anti-HBs (158 mUI/ml), anti-HBe et anti-HBc totaux. La recherche d'ADN viral était négative par amplification génique. Le bilan biologique hépatique était normal. Ces résultats ont été confirmés après un délai de deux mois.

Cette enfant a donc présenté une hépatite aiguë asymptomatique découverte au cinquième mois de vie, guérie dans un délai de trois mois.

Le deuxième enfant T. contaminé, dont la mère est antigène HBs positif, antigène HBe positif et anticorps anti-HBc positif (IgM négatif) est issu d'une grossesse sans particularité. La maman est originaire d'une zone de moyenne à forte endémie (Tibet). L'hépatite B a été contractée avant la grossesse, et son origine est restée indéterminée. Le bilan biologique hépatique était normal. Les sérologies de l'hépatite C et du VIH étaient négatives, celle de l'hépatite D n'a pas été réalisée.

L'accouchement a eu lieu par césarienne à 41 semaines d'aménorrhée, avec une rupture prolongée de la poche des eaux de plus de 12 heures, donnant naissance à un petit garçon de 3360 grammes.

La sérovaccination a été administrée en salle de naissance, avec une posologie d'immunoglobulines à 0,3 ml/kg et une dose vaccinale de 10 µg. Une sérologie au sang de cordon donnait des résultats identiques à celle de la mère.

En période néonatale, l'enfant a présenté une infection maternofoetale à streptocoque B, traitée par antibiothérapie pendant huit jours. Il a bénéficié d'un allaitement maternel.

Lors de la consultation à un mois de vie pour réalisation de la deuxième injection vaccinale à 10 µg, on a noté une séroconversion avec antigènes HBs et HBe positifs, anticorps anti-HBs et anti-HBe négatifs, traduisant la contamination de l'enfant et justifiant une consultation spécialisée à l'hôpital d'enfants. Le seul signe clinique était la présence d'une hépatomégalie modérée à un centimètre sous le rebord costal. Le bilan biologique hépatique était perturbé avec des transaminases à 1,7 fois la normale, des γ GT à 1,2 fois la normale, et une alphafoetoprotéine très augmentée à 664 ng/ml. Le bilan de coagulation était normal.

La recherche d'ADN viral par hybridation était nettement positive (taux supérieur à 4000 pg/ml).

Une deuxième injection d'immunoglobulines spécifiques de 0,6 ml/kg a été réalisée à un mois et demi de vie, et la troisième injection de vaccin (20 µg) à l'âge de trois mois.

Cet enfant est encore suivi actuellement devant l'absence de guérison de l'hépatite. L'hépatomégalie a régressé à trois mois de vie et l'enfant est actuellement totalement asymptomatique. Le bilan biologique hépatique est toujours resté perturbé avec des valeurs de transaminases oscillant entre 1,5 et 4 fois la normale. Par contre, la valeur de l'alphafoetoprotéine s'est normalisée à 9 mois de vie. Les contrôles sérologiques montrent la persistance des antigènes HBs et HBe, et l'absence d'apparition des anticorps correspondants. Par contre, les anticorps anti-HBc de type IgM qui étaient douteux au premiers mois de vie sont négatifs à partir de sept mois. La recherche d'ADN viral est toujours fortement positive à 26 mois.

Cet enfant présente donc une hépatite B chronique (persistance de l'antigène HBs pendant 26 mois) asymptomatique, hautement répliquative.

9.3. Patients pour lesquels on ne peut pas conclure

Un enfant a eu une sérologie douteuse non reconstruite pour défaut de suivi, ce qui nous empêche de conclure quant à sa contamination.

Cet enfant K. est issu d'une grossesse sans particularité. La maman, originaire d'une zone de forte endémie (Guinée) a contracté le virus de l'hépatite B cinq ans avant la grossesse et présente une hépatite chronique dont les caractéristiques sérologiques sont les suivantes : antigènes HBs et HBe positifs, anticorps anti-HBs et anti-HBe négatifs, anticorps anti-HBc totaux positifs avec IgM négatifs. Le mode de contamination est inconnu.

Le bilan biologique hépatique pendant la grossesse était normal. Les sérologies de l'hépatite C et du VIH étaient négatives, celle de l'hépatite D n'a pas été réalisée.

L'accouchement a eu lieu par voie basse à 41 semaines d'aménorrhée, sans rupture prolongée de la poche des eaux, donnant naissance à un petit garçon de 3340 grammes. La sérovaccination a été réalisée à la naissance, avec une dose d'immunoglobulines de 0,3 ml/kg et une dose vaccinale de 10 µg. Pendant la période néonatale, l'enfant n'a pas présenté de signes cliniques en faveur d'une atteinte hépatique.

Il a bénéficié d'un allaitement maternel pendant plus de trois mois. La sérologie au sang de cordon ne retrouvait pas d'antigène HBs mais l'antigène HBe était positif, les anticorps anti-HBs et HBe négatifs, les anticorps totaux anti-HBc positifs, mais IgM négatifs pouvant correspondre à une contamination par le sang maternel. Ceci n'a pas pu être confirmé en l'absence de sérologie de contrôle en sang veineux avant la sortie de la maternité.

La deuxième injection vaccinale, à 10 µg, associée à une deuxième dose d'immunoglobulines à 0,6 ml/kg ont été correctement administrées à trois semaines de vie.

Une sérologie a alors été réalisée, montrant des antigènes HBs et HBe négatifs, et un taux d'anticorps anti-HBs à 192 mUI/ml. Une troisième injection vaccinale à 10 µg a été effectuée à 50 jours de vie.

Lors du contrôle sérologique après réalisation de la sérovaccination, à trois mois de vie, la présence d'un antigène HBs contrastait avec un taux d'anticorps anti-HBs élevé à 316 mUI/ml. L'enfant ne présentait pas de signes cliniques d'atteinte hépatique.

Malheureusement, l'absence de sérologie développée et la non présentation de l'enfant aux consultations ultérieures nous empêchent d'exclure formellement une contamination de cet enfant.

Une autre enfant L. a été perdue de vue dès le quatorzième jour de vie, nous empêchant de conclure quant à sa contamination.

Sa maman, originaire de Roumanie, a découvert son atteinte par l'hépatite B lors du dépistage systématique pendant la grossesse, dont les caractéristiques sérologiques sont les suivantes : antigènes HBs et HBe positifs, anticorps anti-HBs et anti-HBe négatifs, anticorps anti-HBc positifs avec IgM négatifs. Le bilan biologique hépatique pendant la grossesse était normal. Les sérologies de l'hépatite C et du VIH étaient négatives. Par ailleurs, elle a présenté une varicelle à 15 semaines d'aménorrhée.

L'accouchement a eu lieu par voie basse à 40 semaines d'aménorrhée, sans rupture prolongée de la poche des eaux, donnant naissance à une petite fille de 3120 grammes. La sérovaccination a été administrée en salle de naissance, avec une dose d'immunoglobulines de 0,5 ml/kg et une dose vaccinale de 10 µg. Pendant la période néonatale, l'enfant n'a pas présenté de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique. Elle a bénéficié d'un allaitement maternel. La sérologie au sang de cordon était identique à celle de la mère, celle réalisée au cinquième jour montrait la négativation de l'antigène HBs, avec persistance de l'antigène HBe.

L'enfant a été revu en consultation au quatorzième jour de vie. Elle a reçu uniquement des immunoglobulines spécifiques lors de cette consultation (0,6 ml/kg) mais pas le vaccin, compte tenu de son âge. Elle ne présentait pas d'hépatomégalie ou d'ictère. Les transaminases étaient modérément augmentées avec des ASAT à 73 UI/l et des ALAT à 61 UI/l. La recherche de l'antigène HBs était négative.

Malheureusement, cette enfant ne s'est pas présentée à la consultation ultérieure pour réaliser le deuxième vaccin (général du voyage). On ne peut donc exclure formellement une contamination de l'enfant, d'autant plus si la sérovaccination n'a pas été complétée en externe.

Au total, deux enfants sur 61 enfants ont été contaminés par voie verticale avec certitude, soit 3,28%, dont un seul est devenu porteur chronique de l'antigène HBs. Compte tenu du faible échantillon d'enfants contaminés, il nous est impossible de comparer les deux groupes d'enfants contaminés/ non contaminés de façon statistique. Il nous est également difficile de comparer nos résultats de façon statistique à d'autres études en terme d'efficacité puisque notre protocole n'a pas été strictement identique pendant toute la durée de l'étude.

CHAPITRE III

DISCUSSION

CHAPITRE III. DISCUSSION

Les modalités de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif sont maintenant établies et reconnues depuis une dizaine d'années suite à la réalisation de nombreuses études démontrant son efficacité (4, 6, 81, 113, 131). Selon les auteurs, il existe cependant des variations concernant les modalités de réalisation de l'immunoprophylaxie.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'efficacité de la sérovaccination sur notre population de nouveau-nés de mères antigène HBs positif, par deux moyens : l'étude de la réponse vaccinale et le taux d'enfants contaminés.

Pour réaliser notre étude, nous avons pu obtenir la liste exhaustive des enfants de mères antigène HBs positif nés entre le premier janvier 1993 et le 31 décembre 2001, ayant bénéficié de la sérovaccination à la naissance et revus par la suite en consultation à la Maternité Régionale de Nancy.

Cette étude est rétrospective et comporte les inconvénients inhérents à cette méthode. Par exemple, certains patients ont été perdus de vue avant le contrôle sérologique normalement prévu après la sérovaccination, ce qui a été gênant dans l'évaluation du taux de contamination. Nous avons cependant tenté de limiter ces inconvénients en contactant les médecins traitants de ces enfants.

Nous avons réalisé un recueil standardisé des données concernant notre population en consultant les dossiers obstétricaux de toutes les mères et les dossiers de consultation de chaque enfant. Certains éléments n'étaient pas toujours suffisamment précisés, notamment en ce qui concerne le mode de contamination de la mère, la dose et le délai d'administration des immunoglobulines à la naissance.

Enfin, notre étude réalisée sur une période de neuf ans reste une « petite » étude car elle ne concerne que 61 sujets. Cela nous a souvent gênés car du fait de la faiblesse de l'échantillon, nous n'avons pas toujours pu conclure de manière satisfaisante. Elle nous a tout de même permis de faire un descriptif épidémiologique de la population étudiée et de proposer quelques modifications concernant les modalités de la sérovaccination et du suivi des enfants afin de tenter d'améliorer la prévention de la transmission de l'hépatite B de la mère à son enfant par voie verticale.

I. REPONSE VACCINALE

L'étude de la réponse vaccinale est un des moyens d'évaluer le risque de transmission de l'hépatite B. En effet, certains enfants ont une réponse immunogène insuffisante, et par ce biais sont moins bien protégés contre l'infection. Conformément à une étude récente de Van Steenberg et al. évaluant les facteurs prédictifs de mauvaise réponse vaccinale chez le nouveau-né, nous avons choisi pour définir une mauvaise réponse au vaccin un taux d'anticorps anti-HBs inférieur à 100 mUI/ml après la réalisation des trois premières injections vaccinales (142).

Dans cette étude, nous avons pu mettre en évidence plusieurs facteurs de réponse vaccinale insuffisante.

Le faible poids de naissance est un facteur reconnu de moins bonne réponse vaccinale dans les études récentes. Losonsky et al. (88) ont comparé la réponse au vaccin de l'hépatite B chez 148 nouveau-nés de moins de 37 semaines d'aménorrhée selon le poids de naissance. Un mois après les trois premières injections vaccinales, 52% des enfants de moins de 1000 grammes, 68% des enfants pesant entre 1000 et 1500 grammes, et 84% des enfants de plus de 1500 grammes ont un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml.

Linder et al. (87) ont étudié la réponse au vaccin de l'hépatite B à l'âge de trois ans chez 136 nouveau-nés répartis en trois groupes : deux groupes d'enfants prématurés (âges gestationnels moyens de 31,9 et 31,5 SA) et un groupe d'enfants à terme.

Deux protocoles vaccinaux étaient proposés : soit la première injection de vaccin était réalisée dans les 24 premières heures de vie, soit elle était réalisée quand le poids de l'enfant atteignait 2000 grammes. Les deuxième et troisième injections étaient faites respectivement un et six mois après la première injection quel que soit le protocole. Les enfants n'ont pas reçu d'injection de rappel. La réponse vaccinale à trois ans était considérée comme bonne lorsque le taux d'anticorps anti-HBs était supérieur à 10 mUI/ml.

Les enfants prématurés ayant reçu le vaccin de façon retardée avaient une réponse vaccinale significativement meilleure que les enfants prématurés vaccinés dès la naissance ou que les enfants à terme également vaccinés à la naissance. Par contre, il n'y avait pas de différence significative du taux d'anticorps anti-HBs entre les enfants prématurés vaccinés dès la naissance et les enfants à terme également vaccinés à la naissance. C'est donc l'âge postnatal qui influence le plus la réponse au vaccin.

Ces résultats sont concordants avec ceux de Van Steenberger et al. (142) qui ont étudié la réponse au vaccin chez 691 nouveau-nés de mères antigène HBs positif. Un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 100 mUI/ml six semaines après la troisième injection de vaccin était considéré comme une bonne réponse. En analyse multivariée, les facteurs de mauvaise réponse au vaccin étaient le poids de naissance inférieur à 2500 grammes, le sexe masculin et l'origine ethnique, mais pas l'âge gestationnel.

Dans notre étude, l'âge gestationnel est cependant un facteur intervenant de façon significative dans la réponse au vaccin. En effet, l'âge gestationnel des enfants ayant une mauvaise réponse vaccinale (37,5 SA) est significativement inférieur à celui des enfants ayant une bonne réponse au vaccin (39 SA). En revanche, si le poids de naissance a tendance à être inférieur chez les enfants mauvais répondeurs (2989 g) par rapport aux enfants bons répondeurs (3390 g), la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,07$). Ceci peut être dû à un effectif insuffisant pour mettre en évidence cette différence mais aussi à un âge gestationnel insuffisamment bien défini dans les études citées précédemment (87, 88), à l'exception de celle de Van Steenbergen et al. (142).

Nous n'avons pas relevé au cours de notre travail si l'accouchement était spontané ou si un déclenchement avait été réalisé. Or, au vu de ces résultats, il convient de privilégier chez les femmes antigène HBs positif la poursuite de la grossesse jusqu'à son terme. On peut se demander alors si la réalisation d'un déclenchement, qui majore les transfusions materno-fœtales, n'augmenterait pas le risque de contamination de l'enfant par ce biais.

L'origine ethnique telle qu'elle est précisée dans notre étude selon les trois zones de faible, moyenne ou forte endémie n'est pas un facteur retrouvé de mauvaise réponse au vaccin.

Le rôle du sexe de l'enfant dans la réponse au vaccin est discuté selon les auteurs. Van Steenberghe et al. (142) ont mis en évidence une moins bonne réponse au vaccin chez les nouveau-nés garçons par rapport aux filles de façon significative.

Par contre, Lee et al. (81) chez 171 nouveau-nés de mères antigène HBs positif ayant reçu une dose d'immunoglobulines à la naissance et trois injections vaccinales de 10 ou 20 µg n'ont pas trouvé de relation entre le taux d'anticorps post vaccinaux et le sexe de l'enfant.

De même, dans une étude de Beasley et al. (6) réalisée chez 159 nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs ayant reçu une dose d'immunoglobulines à la naissance et trois injections vaccinales de 20 µg, le sexe de l'enfant n'est pas un facteur prédictif de mauvaise réponse au vaccin et de l'échec de la sérovaccination.

Dans notre étude, le sexe de l'enfant n'intervient pas dans la réponse au vaccin puisque 42,9 % des sujets bons répondeurs sont de sexe masculin et 43,8% le sont dans le groupe d'enfants mauvais répondeurs.

Indépendamment des caractéristiques de l'enfant, les modalités de la sérovaccination peuvent également intervenir dans la réponse vaccinale. Certains auteurs ont comparé la réponse vaccinale en fonction de la posologie vaccinale utilisée.

Lee et al. (81) ont comparé plusieurs protocoles de sérovaccination chez 171 nouveau-nés de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif. Chaque nouveau-né a reçu une dose d'immunoglobulines à la naissance. Deux groupes d'enfants ont reçu trois injections à un mois d'intervalle et le rappel à un an, le groupe A recevant des doses vaccinales de 20 µg et le groupe B de 10 µg. Pendant toute la durée de l'étude (cinq ans), le taux d'anticorps anti-HBs était plus élevé dans le groupe A par rapport au groupe B. Par ailleurs, le taux d'anticorps anti-HBs à cinq ans était directement corrélé au pic initial observé un mois après la série des trois premiers vaccins.

Stevens et al. (131) ont comparé la réponse immunitaire des nouveau-nés de mères antigène HBs positif et antigène HBe positif, selon des doses vaccinales et des schémas vaccinaux différents. Trois schémas vaccinaux ont été comparés : injections à J0, M1 et M6 ; injections à M1, M2 et M6 ; injections à J0, M1 et M9. Trois doses vaccinales ont été comparées : 5, 10 et 20 µg.

Le taux d'anticorps anti-HBs était étudié trois mois après le rappel de 6 ou 9 mois. Il était directement corrélé à la dose vaccinale reçue : plus la dose vaccinale était élevée, plus le pic d'anticorps anti-HBs l'était également. Cependant, le nombre d'enfants devenant porteur de l'antigène HBs était similaire dans chaque groupe, quel que soit la dose vaccinale utilisée.

Il résulte de ces deux études que le taux d'anticorps produits en réponse au vaccin semble donc directement lié à la dose vaccinale reçue.

Dans notre étude, cela n'est pas constaté de façon significative : concernant les première et troisième injections de vaccin, il n'y a pas de différence statistique de posologie entre les enfants des groupes bon et mauvais répondeurs. Par contre, pour la deuxième injection, les enfants du groupe mauvais répondeurs ont eu tendance à recevoir une dose vaccinale plus faible par rapport aux enfants du groupe bon répondeur ($p = 0,07$).

Nous avons également cherché à savoir si la réalisation de plusieurs vaccins le même jour ne modifiait pas le taux d'anticorps anti-HBs produits. Lors de la deuxième injection du vaccin de l'hépatite B réalisée à un mois de vie, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les enfants des groupes bons et mauvais répondeurs concernant la réalisation de vaccin associé puisque 22,9% des enfants bons répondeurs ont eu un vaccin associé pour 37,5% des enfants mauvais répondeurs. Pour 15 enfants, la vaccin associé était le BCG et pour un enfant, il s'agissait du DTcoq-polio. Par contre, lors de la troisième injection de vaccin à deux mois de vie, la différence entre les deux groupes est nettement significative ($p = 0,01$) car 28,6% des enfants bons répondeurs et 68,8% des enfants mauvais répondeurs ont reçu un vaccin associé. Pour 21 enfants, le vaccin associé était le DTcoq-polio et pour un enfant il s'agissait du BCG. Bien qu'on ne puisse pas attendre un effet adjuvant dans cette association car les vaccins ne sont pas injectés au même site, ce résultat paraît néanmoins étonnant car ces vaccins sont reconnus comme étant compatibles et leur injection simultanée ne doit pas entraîner en théorie de diminution de la réaction immunogène. On peut alors se demander si ces enfants ne répondent pas de façon moindre à tous les vaccins en général.

Enfin, conformément à l'étude de Van Steenberg et al. (142), la présence de l'antigène HBe chez la mère ne modifie pas la réponse au vaccin. Dans notre étude, parmi les quatre enfants de mères antigène HBe positif suivis jusqu'au contrôle sérologique réalisé après les trois injections vaccinales, trois enfants sont bons répondeurs et un enfant est mauvais répondeur (différence non significative).

II. EFFICACITE DE LA SEROVACCINATION

Dans notre étude, 57 enfants ne sont pas contaminés, on ne peut se prononcer pour deux enfants, et deux enfants ont présenté une infection par le virus de l'hépatite B, transmise par voie verticale, malgré la sérovaccination soit un taux d'efficacité globale de 96,7%.

Ce résultat est similaire à ceux d'autres études utilisant des schémas de sérovaccination quasi identiques (81,113).

Lee et al. (81) ont étudié l'efficacité de la sérovaccination chez 171 nouveau-nés de mères porteuses chroniques de l'antigène HBs et antigène HBe négatif selon trois protocoles différents. Quel que soit le protocole utilisé, l'efficacité globale est de 96 %. Seuls six enfants ont été contaminés et ont développé l'antigène HBs dans la première année de vie.

Poovorawan et al. (113) ont étudié l'efficacité de la sérovaccination chez 65 nouveau-nés de mères antigène HBs positif et antigène HBe positif selon le protocole suivant : une injection de 100 UI d'immunoglobulines spécifiques à la naissance et trois injections vaccinales de 10 µg à 0,1 et 2 mois. Un seul enfant est devenu porteur chronique de l'antigène HBs à un an, soit un taux d'efficacité de 97,6%.

Dans notre étude, le taux d'efficacité est cependant à interpréter avec prudence en raison de la durée de suivi variable de nos enfants. En effet, la durée moyenne de suivi est de $260 \pm 211,4$ jours. Cet écart type très important rend compte de durées de suivi très variables, allant de 14 à 824 jours. Or, seul un suivi de durée supérieure à la période d'incubation de l'hépatite B permet d'exclure formellement une contamination par voie verticale.

Sur les 61 enfants de notre étude, 50 enfants ont bénéficié d'une sérologie dans un délai d'un mois après la troisième injection vaccinale, comme cela est prévu dans notre protocole. Celle-ci était négative pour l'antigène HBs. Ils avaient tous reçu une sérovaccination initiale complète (une dose d'immunoglobulines à la naissance et trois injections vaccinales à un mois d'intervalle). L'âge moyen lors de cette consultation est de $124,7 \pm 44,3$ jours, ce qui est supérieur à la durée moyenne d'incubation de l'hépatite B dans le cadre d'une transmission périnatale (47). Ces enfants peuvent donc être considérés comme n'ayant pas été contaminés par voie verticale.

Seize de ces 50 enfants ont été revus un mois après le premier rappel vaccinal. La sérologie de contrôle était négative. On peut donc exclure pour ces 16 cas toute contamination verticale.

Deux enfants, issus de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif ont bénéficié d'une sérologie de contrôle lors de la troisième injection vaccinale à l'âge de deux mois. Ils étaient respectivement âgés de 60 et 81 jours soit un âge inférieur à la durée moyenne d'incubation de l'hépatite B de 103 jours dans le cadre d'une transmission périnatale (47). Cependant, ces deux enfants sont peu à risque d'être contaminés puisqu'ils ont reçu une sérovaccination initiale complète et que leur sérologie à la dernière injection vaccinale montrait l'absence d'antigène HBs associée à des taux positifs d'anticorps anti-HBs respectivement de 364 et 39 mUI/ml.

Quatre enfants ont bénéficié d'une sérologie de contrôle lors de la deuxième injection vaccinale à l'âge de un mois. Celle-ci était négative pour l'antigène HBs. L'âge moyen lors de ce contrôle sérologique était de 36,5 jours [30-45 jours].

Deux de ces quatre enfants, de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif ont été suivis par la suite par leur médecin traitant, qui a complété la sérovaccination. Le risque de contamination dans ces deux cas est donc improbable.

Les deux autres enfants, de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif, ont été perdus de vue respectivement à 30 et 45 jours. On ne peut donc affirmer avec certitude l'absence de contamination verticale de ces enfants, leur âge lors de la sérologie de contrôle étant inférieur à la durée d'incubation d'une hépatite B, et nous ne savons pas si la vaccination a été complétée.

Un enfant, de mère antigène HBs positif et antigène HBe négatif, a reçu la sérovaccination initiale complète mais n'a pas eu de sérologie de contrôle au décours de celle-ci. Cependant, la négativité de l'antigène HBe chez la mère, la négativité de l'antigène HBs contrôlé par deux fois chez l'enfant (naissance, cinquième jour de vie) et la sérovaccination correctement conduite chez cet enfant rend improbable sa contamination.

Enfin, deux enfants ont été contaminés et ont présenté une infection (l'une aiguë, l'autre chronique). Une contamination ne peut être exclue pour deux autres enfants de notre étude, en raison d'un défaut de suivi.

Il découle de ces observations qu'il est important de réaliser une sérologie de contrôle à un âge adapté permettant d'exclure une infection de l'enfant par voie verticale. Dans le cadre d'une transmission périnatale de l'hépatite B, les données sérologiques en faveur de l'infection vont apparaître après la période d'incubation. Dans deux études différentes, Dupuy et al. ont trouvé des durées moyennes d'incubation de 48 et de 103 jours chez respectivement 12 et 9 enfants infectés par voie verticale (46, 47).

Dans notre étude, l'âge moyen lors de la sérologie de contrôle après réalisation de la sérovaccination initiale complète est en moyenne de 124,7 jours soit supérieur à la durée moyenne d'incubation de l'hépatite B. Il semble donc licite que la sérologie réalisée un mois après la sérovaccination initiale complète soit celle de référence pour exclure une contamination de l'hépatite B par voie verticale.

Pour deux enfants de notre étude, il nous a été impossible d'affirmer ou d'infirmer une contamination.

Dans un cas, cela est dû à un défaut de suivi du patient dès le quatorzième jour de vie.

Dans l'autre cas, une sérologie réalisée à l'âge de trois mois montrait la présence de l'antigène HBs associé à un taux d'anticorps anti-HBs très nettement positif de 316 mUI/ml. Malheureusement, une sérologie développée de contrôle n'a pu être effectuée pour défaut de suivi.

A partir des éléments dont nous disposons dans cette observation, trois hypothèses peuvent être faites :

- L'hypothèse la plus probable est que cet enfant a « rencontré » le virus de l'hépatite B alors qu'il est correctement vacciné et bon répondeur au vaccin, car dans ces cas une antigénémie transitoire HBs est décrite (75), associée à la réascension des anticorps anti-HBs et à l'apparition des anticorps anti-HBc.

Dans ce cas, une sérologie développée à distance nous aurait permis de conforter ce diagnostic en montrant la disparition de l'antigène HBs et la présence des anticorps anti-HBc totaux.

- Il peut également s'agir d'une infection par un virus mutant de l'hépatite B, les anticorps vaccinaux produits en quantité suffisante ne reconnaissant pas l'antigène HBs « modifié ». Ce cas, déjà décrit dans la littérature chez un enfant de mère porteuse chronique de l'antigène HBs et antigène HBe positif ayant été vacciné à la naissance (149) et correspond à une mutation au niveau du déterminant a, par substitution d'un acide aminé.

- La présence simultanée de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs peut correspondre à la réponse vaccinale car une antigénémie transitoire a été observée au maximum 21 jours après l'injection vaccinale dans l'étude de Köksal (75). Cependant, dans notre observation, le délai entre le vaccin et la sérologie est de un mois, ce qui est supérieur à la durée d'antigénémie HBs décrite par Köksal (75). Cette hypothèse aurait pu être confirmée par un taux négatif d'anticorps anti-HBc s'ils avaient pu être dosés. De même, une sérologie de contrôle au bout d'un mois aurait montré dans cette hypothèse la négativation de l'antigène HBs.

III. FACTEURS DE RISQUE DE TRANSMISSION VERTICALE DE L'HEPATITE B

Comme nous l'avons déjà exposé précédemment, il existe divers facteurs de risque de transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant en période périnatale. Certains d'entre eux sont cependant discutés selon les auteurs.

Dans notre étude, deux enfants ont été contaminés et ont présenté une hépatite, l'une aiguë, l'autre chronique. Différents facteurs pouvant être à l'origine de la contamination ont été relevés, conformément aux données de la littérature (7, 9, 10, 28, 42, 58, 60, 65, 73, 82, 104, 128).

La première enfant A. a présenté une hépatite aiguë asymptomatique découverte au cinquième mois de vie, guérie au bout de trois mois.

Les facteurs de risque pouvant être à l'origine de la contamination sont :

- la présence de l'antigène HBe chez la mère traduisant une répllication virale importante.
- l'origine ethnique de la mère,
- l'accouchement par voie basse,
- la prématurité à 36 semaines d'aménorrhée et le faible poids de naissance à 2750 grammes.

Le deuxième enfant T. présente une hépatite B chronique (persistance de l'antigène HBs pendant 26 mois) asymptomatique, hautement répliquative.

Plusieurs facteurs de risque à l'origine de la contamination sont présents :

- le caractère répliquatif de l'hépatite maternelle (antigènes HBs et HBe positifs),
- l'origine ethnique de la mère,
- la rupture prolongée de la poche des eaux,
- l'allaitement maternel.

Chez les femmes ayant une hépatite chronique, ce qui est le cas de toutes les femmes de notre étude, le risque majeur de transmission de la mère à son enfant est lié à l'infectiosité maternelle. La présence de l'antigène HBe chez la mère, traduisant l'existence d'une réplication virale est donc le principal facteur pouvant être à l'origine de la contamination de l'enfant. En effet, ce taux de contamination est évalué entre 85 et 95% selon les études lorsque la mère est antigène HBe positif alors qu'il n'est que de 20% si la mère est antigène HBe négatif (60, 128).

Lee et al. (79) ont étudié le taux de transmission verticale de l'hépatite B chez 70 femmes porteuses chroniques de l'antigène HBs, dont 38 (54,3%) étaient antigène HBe positif. Parmi les 37 enfants suivis sur les 70 de cette étude, 26 (70,3%) sont devenus porteurs de l'antigène HBs dans un délai de un à cinq mois. Une corrélation significative a été retrouvée entre la présence de l'antigène HBe chez la mère et la contamination de l'enfant ($p < 0,0001$) : parmi les 26 enfants contaminés, 21 étaient de mères antigène HBe positif et 5 de mères antigène HBe négatif.

Ces résultats sont concordants avec ceux de Burk et al. dans une étude plus récente (28). Sur 773 femmes antigène HBs positif, dont 416 sont également antigène HBe positif, 78,8% des enfants de mères antigène HBe positif ont développé une infection alors que seulement 6,8 % des enfants de mères antigène HBe négatif et anticorps anti-HBe négatif et 1,5% des enfants de mères antigène HBe négatif et anticorps anti-HBe positif ont été contaminés.

La transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant semble donc moindre lorsque la mère présente un antigène HBe négatif associé à des anticorps anti-HBe positifs (50, 128).

Dans notre étude, on retrouve ce facteur de risque majeur puisque les deux enfants contaminés malgré la sérovaccination sont nés de mères antigène HBe positif et anticorps anti-HBe négatif. Cependant, quatre autres femmes de notre étude sont également antigène HBe positif et anticorps anti-HBe négatif, dont trois enfants n'ont pas été contaminés et un enfant qui a été perdu de vue au quatorzième jour de vie.

Les 55 autres femmes de notre étude (90,2%), toutes antigène HBe négatif et anticorps anti-HBe positif, n'ont pas transmis le virus de l'hépatite B à leur enfant par voie verticale.

Récemment, ce risque de transmission a été évalué plus précisément en fonction du titre d'antigène HBe ou de la charge virale, car l'antigène HBe peut être négatif quand il existe une répllication virale.

Ip et al. (65) ont étudié le taux de transmission verticale de l'hépatite B chez 235 enfants de mères antigènes HBs positif et HBe positif, en fonction du titre d'antigène HBe et de la charge virale chez la mère. Le taux de contamination est de 78,9% lorsque la charge virale est supérieure à 5 pg/ml et de 75% si le titre d'antigène HBe est supérieur à 500. Inversement, lorsque ces variables sont inférieures aux normes pré-citées, le taux de contamination est similaire à celui des enfants de mères antigène HBe négatif.

Selon Burk et al. (28), la charge virale maternelle est un meilleur facteur prédictif de la survenue d'une infection chronique chez l'enfant que la présence de l'antigène HBe .

Cependant, en pratique, il semble difficile de réaliser un titrage de l'antigène HBe ainsi qu'une recherche de l'ADN viral chez toutes les femmes porteuses de l'antigène HBs pendant la grossesse car le coût est beaucoup trop élevé par rapport au bénéfice attendu.

Par contre, la réalisation d'une sérologie « complète » avec recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe, bien que non recommandée dans la législation française, paraît indispensable pour évaluer le risque de contamination de l'enfant.

Concernant l'efficacité de la sérovaccination chez les enfants nés de mères antigène HBe positif, les résultats varient peu selon les auteurs. Poovorawan et al. (113) trouvent une efficacité de 96,2% à l'âge de un an avant le premier rappel vaccinal quelque soit le protocole de sérovaccination utilisé, similaire à celle de Lee et al. (81) réalisée chez des enfants de mères antigène HBe négatif. Par ailleurs, il n'existe pas de différence significative de l'efficacité selon que le vaccin soit dosé à 10 ou 20 µg, ou que les injections vaccinales soient réalisées à 0, 1 et 2 mois ou 0, 1 et 6 mois. Beasley et al. (6) retrouvent une efficacité similaire à 94% chez 159 enfants de mères antigène HBe positif ayant reçu 145 unités d'immunoglobulines spécifiques à la naissance et trois injections vaccinales de 20 µg, quelque soit la séquence vaccinale utilisée.

Dans notre étude, l'enfant ayant présenté une hépatite aiguë asymptomatique a reçu trois injections vaccinales de 10 µg et l'enfant présentant une hépatite chronique a reçu les deux premières doses vaccinales de 10 µg avant la découverte de sa contamination. Ces doses sont donc correspondantes à celles utilisées dans les études citées précédemment.

Concernant l'administration des immunoglobulines, peu d'études ont comparé l'efficacité de la sérovaccination en fonction de la dose d'immunoglobulines administrée, lorsque la mère est antigène HBe positif.

Dans les études citées précédemment (6, 113), une seule dose d'immunoglobulines spécifiques était donnée à la naissance, de 100 ou 145 unités, permettant d'obtenir une efficacité respectivement de 94 et 96,2%.

Ip et al. (65) ont comparé deux protocoles : un groupe a reçu 7 injections mensuelles d'immunoglobulines spécifiques (première dose à 200 unités puis 6 doses de 100 unités), associées à trois injections vaccinales de 3 µg à 0, 1 et 2 mois, l'autre groupe a reçu une seule injection d'immunoglobulines de 200 unités à la naissance et trois injections vaccinales de 3 µg. Lorsque la charge virale maternelle est supérieure à 5 pg/ml, l'efficacité dans le premier groupe à l'âge de un an est de 97,5% alors qu'elle n'est que de 81,7% pour les enfants du deuxième groupe.

Dans notre étude, les deux enfants contaminés ont bien reçu leur première injection sans retard, à la posologie de 0,3 ml/kg. L'enfant ayant présenté une hépatite aiguë a reçu une deuxième injection à trois semaines de vie de 0,3 ml/kg. L'enfant présentant une hépatite chronique a reçu une deuxième injection de 0,6 ml/kg mais à un mois et demi de vie, alors que la sérologie effectuée conjointement relevait déjà la présence de l'antigène HBs.

Devant la contamination de ces enfants, et ce d'autant plus que certains auteurs comme Goudeau et Brossard (26) préconisent de réaliser deux injections à un mois d'intervalle d'immunoglobulines à double dose chez les enfants de mères antigène HBe positif, on peut se demander si la dose utilisée chez nos deux patients n'était pas insuffisante pour éradiquer les nombreux virions transmis par la mère, en attendant l'acquisition d'une immunisation active.

Aussi, il semble que pour nos deux enfants contaminés, une meilleure prévention aurait pu être réalisée en administrant une posologie double d'immunoglobulines dès la naissance. Par ailleurs, la demi vie des immunoglobulines étant de trois semaines, il est logique de réaliser la deuxième injection 21 jours après la naissance pour éviter une période de non protection entre les deux injections.

Les autres facteurs de risque de transmission verticale de l'hépatite B tels que l'origine ethnique, la réalisation de geste invasif pendant la grossesse, le mode d'accouchement ou l'allaitement maternel sont discutés selon les auteurs, d'autant plus lorsque la sérovaccination est réalisée.

Dans notre étude, les mères des deux enfants contaminés proviennent de régions de moyenne et de forte endémies. Cependant, 76,7% de notre population étudiée provient également de zones de moyenne et forte endémies, dont 44 enfants qui n'ont pas été contaminés. L'ethnie ne semble donc pas être un facteur de risque particulier dans notre travail.

Dans la littérature cependant, l'ethnie de la mère peut être un facteur de risque indirect de transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant puisque c'est dans les régions de forte endémicité que les femmes sont le plus souvent porteuses de l'antigène HBe. Par ailleurs, il existe au sein des populations asiatiques ou africaines une antigénémie HBs massive chez les sujets ayant une infection chronique, susceptible d'induire un état d'immunotolérance chez le receveur et donc entraînant la transmission du statut de porteur chronique en l'absence de sérovaccination (127).

Concernant la réalisation de geste invasif pendant la grossesse, deux femmes dans notre étude, antigène HBs positif et antigène HBe négatif ont eu une amniocentèse : une à 19 semaines d'aménorrhée pour réalisation d'un caryotype fœtal, l'autre à 18 semaines d'aménorrhée pour séroconversion toxoplasmique. Les deux enfants ont reçu une sérovaccination complète. La sérologie de contrôle après la sérovaccination réalisée respectivement à 5 mois et un an excluait une infection.

Ces résultats sont en accord avec les études de Grosheide et al. (58) et Ko et al. (73) qui ont montré que la réalisation d'une amniocentèse n'entraîne pas de risque accru de transmission de l'hépatite B.

Concernant les modalités d'accouchement, dans notre étude, l'enfant ayant présenté une hépatite aiguë est né par voie basse et l'enfant ayant présentant une hépatite chronique est né par césarienne, mais dans un contexte de rupture prolongée de la poche des eaux de plus de 12 heures. Dans cette dernière observation, l'effet théorique « protecteur » de la césarienne est annulé par la rupture prolongée de la poche des eaux pouvant favoriser une contamination du fœtus par voie ascendante, les sécrétions vaginales contenant les virions.

Cinq autres enfants sont nés après une rupture prolongée de la poche des eaux de plus de 12 heures, dont quatre de plus de 24 heures, sans être contaminés.

Dans la littérature, les études sont controversées quant au risque de transmission de l'hépatite B en l'absence de sérovaccination. Beasley et Stevens (9) n'ont pas trouvé d'effet protecteur de la césarienne, contrairement à Lee et al. (82) où les enfants de mères antigène HBe positif étaient contaminés dans 24,9% des cas si l'accouchement avait lieu par voie basse, et seulement dans 10% des cas si une césarienne était réalisée. Cependant, aucune étude n'a évaluée de façon spécifique les taux de contamination des enfants en fonction du mode d'accouchement lorsque la sérovaccination est réalisée.

Concernant l'allaitement maternel, il est actuellement démontré que l'incidence de transmission du virus à l'enfant n'est pas majoré que ce soit chez l'enfant sérovacciné ou non (10, 42, 65). Même la présence de marqueurs d'infectiosité chez la mère ne majore pas ce risque lorsque l'enfant a reçu une sérovaccination (139).

Dans notre étude, 73,3% de la population a bénéficié d'un allaitement maternel, pendant 116 jours en moyenne [30 - 540 jours]. Parmi les deux enfants contaminés, l'enfant ayant présenté une hépatite aiguë asymptomatique a reçu un allaitement artificiel et l'autre atteint d'une hépatite chronique a reçu un allaitement maternel.

Enfin, l'échec de la sérovaccination peut s'expliquer en cas de contamination anténatale. Ces cas sont rares, évalués à 5% (43, 128), mais ils existent néanmoins.

Dans notre étude, une transmission in utero de l'hépatite B peut être évoquée pour l'enfant présentant une hépatite chronique car la sérologie au sang de cordon retrouve l'antigène HBs et HBe, sans les anticorps anti-HBs et anti-HBe, de même que la sérologie réalisée à un mois de vie. Cependant, la sérologie au sang de cordon est peu contributive car il peut s'agir d'une contamination par le sang maternel. Par contre, le résultat sérologique à l'âge de un mois serait plutôt en faveur d'une contamination anténatale, puisque le délai habituel d'incubation est en moyenne de trois mois, même si parfois on peut observer de courtes durées d'incubation (trois semaines). Cette hypothèse est compatible avec l'échec de la sérovaccination à la naissance et l'évolution vers une hépatite chronique car il est démontré que plus l'enfant est contaminé tôt dans la vie, plus l'évolution se fait vers une hépatite chronique (126).

Concernant l'enfant ayant présenté une hépatite aiguë asymptomatique, une contamination anténatale ne peut être certaine car nous ne disposons pas de sérologie entre le cinquième jour de vie où l'antigène HBs est négatif, et le cinquième mois où l'antigène HBs devient positif, sans anticorps anti-HBs. Ce cas ne nous permet pas de trancher entre une contamination anténatale tardive ou une contamination périnatale verticale, bien que l'évolution favorable de l'hépatite serait plutôt en faveur de la deuxième hypothèse.

IV EVOLUTION DES PATIENTS CONTAMINES ET INFECTES

Le principal risque évolutif d'un enfant contaminé en période néonatale est de devenir porteur chronique de l'antigène HBs. Les complications surviennent le plus souvent à long terme et sont dominées chez l'enfant par la cirrhose post-hépatitique et le carcinome hépatocellulaire (25, 60, 127, 128).

Dans notre étude, un enfant présente une hépatite chronique depuis 26 mois au terme de notre étude. De plus, il présente des signes d'infectiosité importants et persistants car l'antigène HBe est toujours présent et le taux d'ADN viral est très élevé supérieur à 4000 picogrammes/ml. Cet enfant est donc à risque à l'âge adulte de présenter des complications, à moins d'une guérison sérologique dans l'intervalle.

Même si la plupart des enfants contaminés en période néonatale deviennent porteurs chroniques de l'antigène HBs, certains enfants contaminés peuvent présenter une infection aiguë, symptomatique ou non évoluant vers la guérison.

Dans la plupart des études testant l'efficacité de la sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif, ces cas d'infections transitoires ne sont le plus souvent pas comptabilisées pour le calcul du taux d'échec de la sérovaccination. Elles sont dénommées infections silencieuses ou transitoires.

Elles peuvent correspondre à plusieurs profils sérologiques :

- persistance de l'anticorps anti-HBc depuis la naissance,
- réapparition de l'anticorps anti-HBc qui s'était négativé après la naissance, associée ou non à une augmentation du taux d'anticorps anti-HBs,

- présence de l'antigène HBs sur un prélèvement sanguin, disparaissant sur les prélèvements suivants.

Dans l'étude de Ip et al. (65) testant la sérovaccination chez 235 nouveau-nés de mères antigène HBs et antigène HBe positif, 73 ont présenté une infection transitoire et 8 ont présenté une infection chronique résolutive, survenant entre 6 et 36 mois.

Dans l'étude de Poovorawan et al. (113) testant la sérovaccination chez 254 nouveau-nés de mères antigène HBs positif et antigène HBe positif, vingt enfants ont présenté une infection silencieuse durant les huit années de l'étude.

Dans notre étude, un enfant sur les deux contaminés a présenté une infection aiguë asymptomatique, et transitoire guérissant dans un délai de trois mois. En effet, l'enfant A lors de la sérologie de contrôle après la sérovaccination à l'âge de cinq mois a un antigène HBs positif associé à l'absence d'anticorps correspondants. Il est alors totalement asymptomatique. A l'âge de huit mois, une nouvelle sérologie montre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs à taux protecteur (158 mUI/ml), associé à des anticorps anti-HBc et anti-HBe.

V. CONCLUSION DE LA DISCUSSION

Les résultats de notre étude sont très satisfaisants car deux enfants sur 61 seulement ont été contaminés par voie verticale, soit un taux d'échec de 3,28%, ce qui est sensiblement identique à d'autres études. De plus, parmi ces deux enfants, un seul est devenu porteur chronique de l'antigène HBs, et l'autre est guéri donc au total, le taux de porteur chronique de l'antigène HBs dans notre étude malgré la sérovaccination est de 1,64%.

Les principaux facteurs de risque de transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant que nous avons mis en évidence sont :

- la présence de l'antigène HBe chez la mère
- une administration d'immunoglobulines à dose insuffisante.

Concernant la réponse au vaccin (taux d'anticorps anti-HBs après trois injections), qui permet également d'évaluer le risque de transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant, nous avons relevé plusieurs facteurs pouvant être à l'origine d'une moindre réponse au vaccin :

- un âge gestationnel inférieur à 38 semaines d'aménorrhée
- un poids de naissance inférieur à 3000 grammes
- la réalisation d'un autre vaccin lors de la troisième injection.

Cette étude nous a également permis de mettre en évidence la difficulté d'interprétation des sérologies des enfants en période néonatale car il faut tenir compte des anticorps ou antigènes transmis passivement par la mère, et des effets de la sérovaccination. La réalisation d'une sérologie développée dans ce contexte est donc indispensable.

Par ailleurs, il nous a été impossible d'infirmier une contamination pour deux enfants de notre étude, compte tenu d'un défaut de suivi.

Aussi, au terme de cette étude et de la revue de la littérature, nous souhaitons proposer des modifications au protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif, et de la surveillance associée.

proposition de protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif					
Injecter Ig ≠ HBs et vaccin en deux points différents (faces antérieures de cuisse)					
nouveau-né de mère antigène HBe positif			nouveau-né de mère antigène HBe négatif		
Traitement		Sérologie	Traitement		
J0	Ig ≠ HBs 0,6 ml/kg en salle de travail vaccin HBV IM (10 µg)	J5	J0	Ig ≠ HBs 0,3 ml/kg en salle de travail vaccin HBV IM (5 ou 10 µg)*	
J21	Ig ≠ HBs 0,6 ml/kg vaccin HBV IM (10 µg)	J21/J30	J30	vaccin HBV IM (5 ou 10 µg)*	
J60	vaccin HBV IM (10 µg)		J60	vaccin HBV IM (5 ou 10 µg)*	
		J90			
	 si titre anti-HBs inférieur à 100 mUI/ml: vaccin HBV IM				
12 mois	vaccin HBV IM (10 µg)	13 mois	12 mois	vaccin HBV IM (5 ou 10 µg)*	

Tableau XV : nouveau protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif.

* : 10 µg chez les enfants prématurés ou de faible poids de naissance

Les modalités de sérovaccination des enfants de mères antigène HBs positif et antigène HBe négatif n'ont pas été modifiées.

Les modifications apportées concernent principalement les enfants de mères antigènes HBs et HBe positifs : nous préconisons de réaliser conformément aux recommandations de Goudeau et Brossard (26) des doses plus importantes d'immunoglobulines spécifiques : une première injection à la naissance de 0,6 ml/kg et une deuxième injection à trois semaines de vie à la même dose. En effet, il semble plus conforme aux données de la cinétique des immunoglobulines de proposer la deuxième injection à trois semaines de vie plutôt qu'à un mois.

Concernant les doses vaccinales, nous préconisons d'utiliser une posologie minimale de 10 µg chez les sujets à haut risque de contamination (enfants de mères antigène HBe positif) ou chez les enfants répondant moins bien au vaccin (enfants prématurés ou de faible poids de naissance).

En effet, bien que nous n'ayons pas démontré dans notre étude de différence significative de réponse vaccinale en fonction de la posologie du vaccin, d'autres études ont montré que le taux d'anticorps anti-HBs produits était directement lié à la dose de vaccin reçue (81, 131).

Modalités de surveillance :

Comme nous l'avons vu dans notre étude et dans la revue de la littérature, l'examen clinique est insuffisant pour rechercher des signes d'atteinte hépatique dans le cadre d'une contamination puisque dans la plupart des cas, les enfants infectés sont totalement asymptomatiques.

Concernant la surveillance du bilan biologique hépatique, la réalisation d'un dosage de la bilirubine totale et directe en cas d'ictère néonatal doit être couplée au dosage des transaminases afin de différencier une éventuelle atteinte hépatique précoce et un ictère physiologique du nouveau-né.

Par ailleurs, concernant la surveillance sérologique de nos patients :

- Il convient de privilégier la sérologie réalisée entre le troisième et le cinquième jour de vie plutôt que la sérologie au sang de cordon dans la mesure où cette dernière est le plus souvent difficile à interpréter en cas de présence de l'antigène HBs du fait d'une possible contamination par le sang maternel.
- Si la sérologie réalisée en période néonatale ne montre pas d'antigène HBs, le contrôle sérologique suivant sera réalisé à un mois et un mois après la fin de la sérovaccination initiale c'est à dire vers l'âge de trois mois.

Par contre, la présence de l'antigène HBs au cinquième jour de vie impose le dosage des transaminases et une sérologie développée à un mois de vie. La conduite ultérieure sera fonction des résultats de ces examens.

- Une sérologie à l'âge de un mois sera d'autant plus réalisée qu'il y a eu un retard de traitement à la naissance occasionnant un risque majoré de contamination de l'enfant.
- Une sérologie développée paraît préférable afin de faciliter l'interprétation des résultats.

En résumé :

- En période néonatale : bilirubine totale et directe, transaminases si ictère
sérologie développée entre J3 et J5
- A un mois de vie : antigène HBs et anticorps anti-HBs ou sérologie développée si antigène HBs positif à J5.
- Un mois après la sérovaccination : sérologie développée

Durée de suivi nécessaire pour exclure une contamination de l'enfant par voie verticale :

Dans la mesure où la sérovaccination a été correctement administrée, la sérologie réalisée un mois après la troisième injection de vaccin permet d'exclure une contamination par voie verticale car l'âge moyen lors de cette consultation est supérieur à la durée moyenne d'incubation de l'hépatite B.

CONCLUSION

CONCLUSION

La transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant par voie verticale est bien prévenue actuellement grâce à l'application de la sérovaccination, comme nous avons pu le constater à travers notre étude.

Toutefois, malgré une sérovaccination bien conduite, certains enfants sont tout de même contaminés. Nous avons pu souligner le rôle majeur de l'antigène HBe chez la mère dans la genèse de l'infection de l'enfant. C'est pourquoi nous proposons d'administrer une double dose d'immunoglobulines spécifiques à la naissance et à trois semaines de vie chez les enfants de mères antigène HBe positif pour tenter d'être plus efficace en attendant une réponse immunitaire active par le vaccin. Par ailleurs, nous préconisons d'utiliser des doses vaccinales de 10 µg chez les nouveau-nés prématurés ou de faible poids de naissance, compte tenu du fait qu'ils répondent moins bien au vaccin. Il serait intéressant d'évaluer ces nouvelles modalités de sérovaccination à l'avenir de façon prospective.

La sérovaccination n'assurant pas une protection dans 100% des cas, il est nécessaire de réaliser une surveillance systématique des enfants de mères antigène HBs positif, par des contrôles sérologiques. L'absence de signes sérologiques de contamination après la troisième injection vaccinale permet d'éliminer une transmission verticale de l'hépatite B. Il n'en demeure pas moins qu'après ce délai, une transmission par voie horizontale est toujours possible si la réponse au vaccin n'est pas suffisante ou si les rappels ne sont pas réalisés, ce qui justifie une surveillance attentive de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Ajjan N.**
Associations vaccinales.
In : La vaccination. Lyon, Institut Mérieux, 1985 : 29-33.
- 2. Alagille D, Odievre M.**
Les hépatites du nouveau-né.
In : Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1978 : 43-59.
- 3. Armstrong GL, Mast EE, Wojczynski M, Margolis HS.**
Childhood hepatitis B infections in the United States before hepatitis B immunization.
Pediatrics 2001 ; 108 : 1123-8.
- 4. Assateerawatt A, Suvatte V, Tanphaichitr VS.**
Long term efficacy of hepatitis B immunoprophylaxis in neonates at risk: using different vaccine and schedule.
J Med Assoc Thai 1992 ; 75 : 328-36.
- 5. Barin F, Goudeau A, Denis F, Yvonnet B, Chiron JP, Coursaget P, Mar ID.**
Immune response in neonates to hepatitis B vaccine.
Lancet 1982 ; 1 : 251-3.
- 6. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CG, Roan CH, Huang FY et al.**
Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine.
Lancet 1983 ; 12 : 1099-102.
- 7. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, et al.**
Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial.
Lancet 1981 ; 2 : 388-93.
- 8. Beasley RP, Lin CC.**
Hepatoma risk among HbsAg carriers.
Am J Epidemiol 1978 ; 108 : 247.
- 9. Beasley RP, Stevens CE.**
Vertical transmission of HBV and interruption with globulin.
In Vyas GN, Cohen SN, Schmid R. *Viral hepatitis* . Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978 : 333-45.
- 10. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC.**
Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B.
Lancet 1975 ; 2 : 740-1.

11. **Benhamou Y, Berrebi W, Cargot D, Marchand JP.**
Hépatites virales aiguës A,B et D.
In Hépatogastro-entérologie. Paris : éditions med-line, 1992 : 17-31.
12. **Bernard O.**
L'hépatite chez la femme enceinte.
In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1980 : 51-60.
13. **Bernard O.**
Attitude pratique dans les hépatites aiguës de l'enfant.
Arch Fr Pediatr 1988 ; 45 : 379-80.
14. **Bernuau J, Bourliere M, Poynard T.**
Can a decision for emergency liver transplantation be made before coma in patients with fulminant hepatitis B?
Hepatology 1987 ; 35 : 230-41.
15. **Blumberg BS.**
Australia antigen and the biology of hepatitis B.
Science 1977 ; 197 : 17-25.
16. **Blumberg BS.**
Hépatite B et prévention du carcinome hépatocellulaire.
Nouv Presse Med 1982 ; 11 : 903-5.
17. **Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI.**
A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.
Ann Intern Med 1967 ; 66 : 924-31.
18. **Blumberg BS, London WT.**
Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma.
N Engl J Med 1981 ; 304 : 782-4.
19. **Boichard D, Estavoyer JM, Schirrer J, Folschweiller B, Baufle GH, Raffi A.**
Hépatite grave à virus B chez un nourrisson de trois mois.
Ann Pediatr 1981 ; 28 : 505-8.
20. **Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C.**
Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood.
Gastroenterology 1990 ; 99 : 805-10.
21. **Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Amigliato M et al.**
Liver cirrhosis associated with hepatitis B virus infection in childhood.
J Pediatr 1986 ; 108 : 224-7.

22. **Bortolotti F, Crivellaro C, Brunetto MR, Cadrobbi P, Bertolini A, Alberti A.**
Selection of a precore mutant of hepatitis B virus and reactivation of chronic hepatitis B acquired in childhood.
J Pediatr 1993 ; 123 : 583-5.
23. **Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al.**
Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children.
J Pediatr 1993 ; 122 : 736-8.
24. **Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais P.**
Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma.
Nature 1980 ; 286 : 533-5.
25. **Brossard Y.**
La transmission des virus de l'hépatite de la mère à son fœtus ou à son nouveau-né. Possibilités actuelles de prévention.
Ann Pediatr 1982 ; 29, n°7 : 457-66.
26. **Brossard Y, Goudeau A, Dhumeaux D, Roudot-Thoraval F.**
Vers un dépistage systématique de l'antigène HBs chez la femme enceinte.
Sérologie 1989 ; 2 : 9-15.
27. **Brunetto MR, Giarin M, Olivieri F, Sarraco G, Barbera C, Parella T et al.**
'e' antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection.
J Hepatol 1991 ; 13 (suppl 4): S82-6.
28. **Burk RD, Hwang LY, Ho GYF, Shafritz DA, Beasley RP.**
Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load.
J Infect Dis 1994 ; 170 : 1418-23.
29. **Callum MC.**
Historical perspectives.
C.M.A.Journal 1972 ;106 : 423-6.
30. **Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A et al.**
Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection.
Lancet 1989 ; 2 : 588-91.
31. **Catterall AP, Murray-Lyon IM.**
Strategies for hepatitis B immunisation.
Gut 1992 ; 33 : 576-9.
32. **Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, King MS et al.**
Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and incidence of hepatocellular carcinoma in children.
N Engl J Med 1997 ; 336 : 1855-9.

33. **Chang MH, Hsu HY, Huang LM, Lee PI, Lin HH, Lee CY.**
The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother to infant transmission of hepatitis B virus.
J Hepatol 1996 ; 24 : 674-9.
34. **Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY.**
Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus.
J Pediatr 1987 ; 111 : 34-9.
35. **Chen DS, Sung JL, Lai MY, Sheu JC, Yang PM, Lee SC et al.**
Inadequacy of immunoglobulin M hepatitis B core antibody in detecting acute hepatitis B infection in infants of HbsAg carrier mothers.
J Med Virol 1985 ; 16 : 309-14.
36. **Chin J.**
Prevention of chronic hepatitis B virus infection from mothers to infants in the United States.
Pediatrics 1983 ; 71 : 289-92.
37. **Chisari FV, Ferrari C.**
Hepatitis B virus immunopathology.
Springer Semin Immunopathol 1995 ; 17 : 261-81.
38. **Coursaget P, Bourdil C, Adamovicz P.**
HbsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus.
Lancet 1987 ; 2 : 1354-8
39. **Dane DS, Cameron CH, Briggs M.**
Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis.
Lancet 1970 ; 1 : 695-8.
40. **Delaplane D, Yogev R, Crussi F, Shulman ST.**
Fatal hepatitis B in early infancy: the importance of identifying HbsAg-positive pregnant women and providing immunoprophylaxis to their newborns.
Pediatrics 1983 ; 72 : 176-80.
41. **del Canho R, Grosheide PM, Schwalm SW, De Vries RR, Heijtink RA.**
Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates.
J Hepatol 1994 ; 20 : 483-6.
42. **De Martino M, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, Vierucci A.**
Should hepatitis B surface antigen mothers breast feed?
Arch Dis Child 1985 ; 60 : 972-4.
43. **Denis F, Ranger-Rogez S, Nicot T.**
Modalités de transmission des virus dans le cadre de la reproduction et de procréation médicalement assistée(PMA).
In : Journées de techniques avancées en gynécologie obstétrique PMA et pédiatrie.
Paris: éditions AGPA, 1996 : 91-8.

44. **Dhumeaux D, Mavier P, Métreau JM, Zafrani ES.**
Hépatite chronique active.
Sem Hop Paris 1990 ; 66 : 307-10.
45. **Dulac O, Dupuy JM, Hadchouel M, Alagille D.**
Hépatites virales sévères de l'enfant : évolution et pronostic.
Arch Fr Pédiatr 1978 ; 35 : 230-41.
46. **Dupuy JM, Giraud P, Dupuy C, Drouet J, Hoofnagle J.**
Hepatitis B in children. II. Study of children born to chronic HbsAg carrier mothers.
J Pediatr 1978 ; 92 : 200-4.
47. **Dupuy JM, Kostewicz E, Alagille D.**
Hepatitis B in children. I. Analysis of 80 cases of acute and chronic hepatitis B.
J Pediatr 1978 ; 92 : 17-20.
48. **Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N et al.**
Infection with the delta agent in children.
Gut 1985 ; 26 : 4-7.
49. **Foster GR, Ackrill AM, Goldin RD.**
Expression of the terminal protein region of hepatitis B virus inhibits cellular response to interferon α and γ and double-stranded RNA.
Proc Natl Acad Sci USA 1991 ; 88 : 2888-92.
50. **Frommel D.**
Transmission du virus HB de la mère à l'enfant. Epidémiologie et modalités.
In: Journées parisiennes de Pédiatrie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1980 : 61-72.
51. **Ganem D, Varmus HE.**
The molecular biology of the hepatitis B viruses.
Annu Rev Biochem 1987 ; 56 : 651-93.
52. **Gerety RJ, Schweitzer IL.**
Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period, and infancy.
J Pediatr 1977 ; 90 : 368-74.
53. **Gerlich WH, Lu X, Heermann KH.**
Studies on the attachment and penetration of hepatitis B virus.
J Hepatol 1993 ; 17 : S10-4.
54. **Goertz J, Williams R.**
Histological appearances in fulminant hepatic failure with reference to aetiology, time of survival and role of immunological processes.
Digestion 1973 ; 8 : 68-79.

55. **Goudeau A.**
Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B. Perspectives de prévention de l'infection néonatale.
Nouv Presse Med 1982 ; 11 : 3051-4.
56. **Goudeau A, and the European Regional Study Group.**
Epidemiology and eradication for hepatitis B in Europe.
Vaccine 1990 ; 8 : S113-6.
57. **Goudeau A, Yvonnet B, Lesage G, Barin F, Denis F, Coursaget P, et al.**
Lack of anti-HBc IgM in neonates with HbsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection.
Lancet 1983 ; 2 : 1103-4.
58. **Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC.**
Early invasive prenatal diagnosis in HbsAg-positive women.
Prenat Diagn 1994 ; 14 : 553-8.
59. **Hadchouel M.**
Les virus des hépatites.
Ann Pediatr 1987 ; 34 : 509-16.
60. **Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL.**
Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B. Etat du problème et prévention.
Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 879-82.
61. **Heathcote J, Kim YI, Yim CK, Lebrocq J, Read SE.**
Interferon-associated lymphocyte 2'5'-oligoadenylate synthetase in acute and chronic viral hepatitis.
Hepatology 1989 ; 9 : 105-9.
62. **Hilleman MR, Bertland AU, Buynak EB.**
Clinical laboratory studies of HbsAg vaccine.
In : Vyas G, Cohen SN, Schmid R. Viral hepatitis. Philadelphia : Franklin Institute Press, 1978 : 525-37.
63. **Huraux JM, Nicolas JC, Agut H.**
Virologie : de la biologie à la clinique. Examens biologiques en pratique médicale.
Paris, Flammarion Médecine Sciences 1985.
64. **Ikeda T, Lever AM, Thomas HC.**
Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic hepatitis B virus infection acquired in adult life.
Hepatology 1986 ; 5 : 962-5.
65. **Ip HM, Lelie PN, Wong VC, Kuhns MC, Reesink HW.**
Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA.
Lancet 1989 ; 1 : 406-10.

66. **Ishimaru Y, Ishimaru H, Toda G.**
An epidemic of infantile popular acrodermatitis (Gianotti's disease) in Japan associated with hepatitis B surface antigen subtype ayw.
Lancet 1976 ; 1 : 707-9.
67. **Iwarson S.**
Why the Scandinavian countries have not implemented universal vaccination against hepatitis B.
Vaccine 1998 ; 16 (suppl) : S56-7.
68. **Iwarson S.**
Report from Working Group 3 (the Czech Republic, Denmark, Finland, Norway, the Netherlands, Slovakia, Sweden and the UK).
Vaccine 1998 ; 16 (suppl) : S63-4.
69. **Journées de biologie clinique, Necker- institut Pasteur.**
Paris, Janvier 1980.
70. **Jung MC, Diepolder HM, Pape GR.**
T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens.
Eur J Clin Invest 1994 ; 24 : 641-50.
71. **Kane MA.**
Progress on the control of hepatitis B infection through immunisation.
Gut 1993 ; 34 : S10-2.
72. **Karvountzis G, Redeker AG, Peters RL.**
Long term follow-up studies of patients surviving fulminant viral hepatitis.
Gastroenterology 1974 ; 67 : 870-7.
73. **Ko TM, Tseng LH, Chang MH, Chen DS, Hsieh FJ, Chuang SM, Lee TY.**
Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection.
Arch Gynecol Obstet 1994 ; 255 : 25-30.
74. **Kohler PF, Dubois RS, Merrill DA, Bowes WA.**
Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen.
N Engl J Med 1974 ; 291 : 1378-80.
75. **Köksal N, Altikaya N, Perk Y.**
Transient hepatitis B surface antigenemia after neonatal hepatitis B immunization.
Acta Paediatr 1996 ; 85 : 1501-2.
76. **Larouze B, Lustbader ED, Saimot G.**
Host-responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families: a case-control study in Senegal, West Africa.
Lancet 1975 ; 2 : 534-8.

77. **Lau JY, Wright TL.**
Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B.
Lancet 1993 ; 342 : 1335-40.
78. **Lear JT, English JS.**
Anaphylaxis after hepatitis B vaccination (letter).
Lancet 1995 ; 345 : 1249.
79. **Lee A, Ip HM, Wong VC.**
Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus.
J Infect Dis 1978 ; 138 : 668-71.
80. **Lee CL, Ko YC.**
Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan.
Pediatrics 1997 ; 99 : 351-3.
81. **Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH.**
Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen.
J Pediatr 1995 ; 126 : 716-21.
82. **Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, Ng HT.**
Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus.
Lancet 1988 ; 2 : 833-4.
83. **Le Luyer B, Bastard C, Devaux AM, Ensel P.**
Hépatite virale à virus B avec issue fatale chez un nourrisson de trois mois né de mère porteuse saine chronique.
Pédiatrie 1983 ; 38 : 47-56.
84. **Lenette EH, Halonen P, Murphy FA.**
Laboratory diagnosis of infectious diseases, principles and practices.
Springer-Verlag éditions 1988, Vol II. Section I.II : 1-152.
85. **Li L, Sheng MH, Tong SP, Chen HZ, Wen YM.**
Transplacental transmission of hepatitis B virus.
Lancet 1986 ; 2 : 872.
86. **Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M.**
Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B.
J Pediatr 1987 ; 111 : 877-81.
87. **Linder N, Vishne TH, Levin E, Hansher R, Fink-Kremer I, Waldman D et al.**
Hepatitis B vaccination : long term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols.
Infection 2002 ; 30 : 136-9.

- 88. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumper K et al.**
Hepatitis B vaccination of premature infants : a reassessment of current recommendations for delayed immunization.
Pediatrics 1999 ; 103 : 487.
- 89. Luke B.**
The pathology of fatal epidemic hepatitis.
Am J Path 1944 ; 194 : 471.
- 90. Maggiore G, Hadchouel M, Sessa F, Vinci M, Crazi A, Marzani MD et al.**
A retrospective study of the role of delta agent infection in children with HbsAg-positive chronic hepatitis.
Hepatology 1985 ; 5 : 7-9.
- 91. Mahoney FJ, Kane MA.**
Hepatitis B vaccine.
In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders company, 1999 : 158-209.
- 92. Mamette A.**
Le virus de l'hépatite B et le virus Delta.
In Virologie Médicale. Editions C et R 1992 : 175-89.
- 93. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC.**
Viral hepatitis.
In: Evans AS, Kaslow RA, editors. Viral infections in humans: epidemiology and control , 4th edition. New York: Plenum, 1997 : 363-418.
- 94. Mason WS, Seal G, Summers J.**
Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus.
J Virol 1981; 38 : 393-7.
- 95. Maupas P, Chiron JP, Barin F, Coursaget P, Goudeau A, Perrin J, et al.**
Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HbsAg carrier state in children.
Lancet 1981 ; 1 : 289-92.
- 96. Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J, Barin F, Andre M.**
Immunization against hepatitis B in man. A pilot study of two year's duration.
In: Vyas N, Cohen SN, Chmid R. Viral Hepatitis. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1980 : 539-56.
- 97. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC.**
Global control of hepatitis B through vaccination: role of hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization.
Rev Infect Dis 1989 ; 11 (suppl 3) : S574-8.

- 98. McCarty JW.**
Hepatitis B antigen positive aggressive hepatitis and cirrhosis in a 8 month old infant : a case report.
J Pediatr 1973 ; 83 : 638-9.
- 99. Meheus A.**
Control of hepatitis B in central and eastern Europe (CEE) and the Newly Independent States (NIS): recommendations of the October 1996 meeting in Siofok, Hungary.
Vaccine 1998 ; 16 (suppl) : S99-103.
- 100. Merle P, Trepo C.**
Vaccination contre l'hépatite B.
Arch Pédiatr 1998 ; 5 : 326-32.
- 101. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, Mc Lacklan A.**
Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero?
Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 6599-603.
- 102. Mitsuda T, Yokota S, Mori T, Ibe M, Ookawa N, Shimizu H et al.**
Demonstration of mother to infant transmission of hepatitis B virus by means of polymerase chain reaction.
Lancet 1989 ; 2 : 886-8.
- 103. Modapour D, Wands JR.**
Understanding hepatitis B virus infection.
N Engl J Med 1995 ; 332 : 1092-3.
- 104. Mollica F, Musumeli S, Rugolo S, Mattina T.**
A prospective study of 18 infants of chronic HbsAg mothers.
Arch Dis Child 1979 ; 54 : 750-4.
- 105. Mutchnick MG.**
Acute and chronic hepatitis B.
In: Feldman M, Madrey WC. The liver. Philadelphia: Current Medecine, 1996: 4.1-4.24.
- 106. Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T, Jung MC, Miska S, Pape GR et al.**
Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease.
Gastroenterology 1992 ; 102 : 538-43.
- 107. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG.**
Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors.
Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 100-6.
- 108. Ngui SL, O'Connell S, Eglin RP, Heptonstall J, Teo CG.**
Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales.
J Infect Dis 1997 ; 176 : 1360-5.

- 109. Niu MT, Salive ME, Ellenberg SS.**
Neonatal deaths after hepatitis B vaccine. The vaccine adverse event reporting system, 1991-1998.
Arch Pediatr Adolesc Med 1999 ; 153 : 1279-82.
- 110. Nouri-Aria KT, Arnold J, Davison F, Portmann BC, Meager A, Morris AG et al.**
Hepatic interferon-alpha gene transcripts and products in liver specimens from acute and chronic hepatitis B virus infection.
Hepatology 1991 ; 13 : 1029-34.
- 111. OMS. Rapport sur la santé dans le monde.**
Genève : OMS ; 1998 : 59.
- 112. Onji M, Lever AM, Saito I, Thomas HC.**
Defective response to interferons in cells transfected with the hepatitis B virus genome.
Hepatology 1989 ; 9 : 92-6.
- 113. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A.**
Long-term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 ; 77 : F47-F51.
- 114. Popper H, Schaffner F.**
Hepatic injury from infectious agents: acute viral hepatitis.
In Liver structure and function. Ed Blakiston; McGraw-Hill Book Company 1957 : 430.
- 115. Purcell RH.**
The discovery of the hepatitis viruses.
Gastroenterology 1993 ; 104 : 955-63.
- 116. Reesink HW, Reerink-Brongers E, Lafeber-Chut BJT, Kalshoven-Benschop J, Brummelhuis HG.**
Prevention of chronic HbsAg carrier state in infants of HbsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin.
Lancet 1979 ; 2 : 436-7.
- 117. Rosendahl C, Kochen MM, Kretschmer R, Wegscheider K, Kaiser D.**
Avoidance of perinatal transmission of hepatitis B virus: is passive immunisation always necessary?
Lancet 1983 ; 1 : 1127-9.
- 118. Schweitzer IL.**
Infection of neonates and infants with the hepatitis B virus.
Prog Med Virol 1975 ; 20 : 27-48.
- 119. Schweitzer IL, Dunn AE, Peters RL, Spears RL.**
Viral hepatitis B in neonates and infants.
Am J Med 1973 ; 55 : 762-71.

- 120. Scotto J, Hadchouel M, Hery C, Yvart J, Tiollais P, Brechot C.**
 Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridation technique: comparaison with results for other viral markers.
 Hepatology 1983 ; 3 : 279-84.
- 121. Shimizu H, Mitsuda T, Fujita S, Yokota S.**
 Perinatal hepatitis B virus infection caused by antihepatitis Be positive maternal mononuclear cells.
 Arch Dis Child 1991 ; 66 : 718-21.
- 122. Shinozaki T, Saito K, Shiraki K.**
 HbsAg-positive giant cell hepatitis with cirrhosis in a 10-month-old infant.
 Arch Dis Child 1981 ; 56 : 64-6.
- 123. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Etot T, Kawana T.**
 Acute hepatitis in enfant born to carrier mothers with the antibody to hepatitis Be antigen. J Pediatr 1980 ; 97 : 768-70.
- 124. Sinatra FR, Shah P, Weissman JY, Thomas DW, Merritt RJ, Tong MJ.**
 Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen-positive and anti-hepatitis Be-positive carrier mothers.
 Pediatrics 1982 ; 70 : 557-9.
- 125. Slusarczyk J, Magdzik W.**
 Introduction to the regional work shops.
 Vaccine 2000 ; 18 (suppl) : S97-114.
- 126. Snyder JD, Pickering LK.**
 Viral hepatitis. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia 16th edition : 768-76.
- 127. Soulie JC.**
 Transmission de la mère à son enfant du virus de l'hépatite B. Dépistage et prévention en Seine-Saint-Denis.
 Rev Ped 1984 ; 20 : 133-40.
- 128. Soulie JC.**
 Infection précoce par le virus de l'hépatite B. I. la trasmission du VHB et ses conséquences.
 Concours médical 1992 ; 114: 656-9.
- 129. Soulie JC, Uzan M.**
 L'allaitement accroît-il le risque de transmission de l'état de porteur chronique du virus de l'hépatite B?
 Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 : 197-9.
- 130. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC.**
 Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.
 N Engl J Med 1975 ; 292 : 771-4.

- 131. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY.**
Prospects for control of hepatitis B virus infection : implications of childhood vaccination and long-term protection.
Pediatrics 1992 ; 90 : 170-3.
- 132. Summers J, Mason WS.**
Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate.
Cell 1982 ; 29 : 403-15.
- 133. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Olesko WR, William DC, et al.**
Hepatitis B vaccine : demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States.
N Engl J Med 1980 ; 303 : 833-41.
- 134. Tang SX, Yu GL.**
Intrauterine infection with hepatitis B virus.
Lancet 1990 ; 335 : 302.
- 135. Terazawa S, Kojima M, Yamanaka T, Yotsumoto S, Okamoto H, Tsuda F et al.**
Hepatitis B virus mutants with pre-core region defects in two babies with fulminant hepatitis B and their mother positive for antibody to hepatitis B e antigen.
Pediatr Res 1991 ; 29 : 5-9.
- 136. Tong MJ.**
Perinatal transmission of hepatitis B and its sequelae.
In: 1986 Asian symposium on strategies for large scale hepatitis B immunisation. El Goulli N Ed. Pasteur vaccins édition, 13-20.
- 137. Tong MJ, Co RL.**
Hepatitis virus markers in Asian families.
Ann Intern Med 1985 ; 103 : 307-8.
- 138. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak C, Edwards VM, Mosley JW.**
Studies on the maternal infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis.
Gastroenterology 1981 ; 80 : 999-1004.
- 139. Tseng RY, Lam CW, Tam J.**
Breastfeeding babies of HbsAg positive mothers.
Lancet 1988 ; 2 : 1032.
- 140. Twu JS, Lee CH, Lin PM, Schloemer RH.**
Hepatitis B virus suppresses expression of human beta-interferon.
Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 252-6.
- 141. Uy A, Bruss V, Gerlich WH.**
Precore sequence of hepatitis B virus inducing e antigen and membrane association of the viral core protein.
Virology 1986 ; 155 : 89-96.

- 142. Van Steenberghe JE, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, Dukers HT, Van Doornum GJ, Van Den Hoek JA et al.**
Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998.
Vaccine 2001 ; 20 : 7-11.
- 143. Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, Baldi M, Forzani B, Piantino P et al.**
Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma.
Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 1134-6.
- 144. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S.**
Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview.
Vaccine 2000 ; 19 : 1026-37.
- 145. Wands JR, Ben-Porath E, Wong MA.**
Monoclonal antibodies and hepatitis B: a new perspective using highly sensitive and specific radioimmunoassays.
In Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH. *Viral hepatitis and liver disease*. New York, Grune and Stratton, Inc., 1984 : 543-59.
- 146. Wheeler P, Burkitt G, Stevens A, Lowe J.**
Foie voies biliaires et pancréas.
In *Anatomie pathologique générale et spéciale*. 2^o édition Arnette 1992 : 134-45.
- 147. William M, Lee MD.**
Hepatitis B virus infection.
N Engl J Med 1997 ; 337 : 1733-45.
- 148. World Health Organization.**
WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System, 1999 Global Summary.
Geneva: World Health Organization, 1999 : 36-40.
- 149. Zarski JP, Barlet V, Cohard M, Seigneurin JM.**
Les mutants du virus de l'hépatite B. Description et intérêt pour une meilleure compréhension de cette maladie.
Rev Prat 1993 ; 43 : 1550-1552.
- 150. Zeldis JB, Crumpacker CS.**
Hepatitis. In : Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the fetus and the newborn infant*. Third ed WB Saunders Company 1990 : 574-600.



RECAPITULATIF DES TABLEAUX ET FIGURES

RECAPITULATIF DES TABLEAUX

Tableau A : Corrélation entre la sérologie maternelle et la transmission de l'infection à l'enfant	71
Tableau B : Proposition de protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif d'après Brossard et Goudeau	97
Tableau C : Estimation de la date du deuxième rappel	98
Tableau I : Informations concernant la mère	108
Tableau II : Sérologie de l'hépatite B maternelle pendant la grossesse	109
Tableau III : Sérologies de la mère pendant la grossesse	109
Tableau IV : Caractéristiques générales du nouveau-né	110
Tableau V : Pathologie présentée par le nouveau-né en période néonatale	110
Tableau VI : Bilan biologique hépatique en période néonatale	111
Tableau VII : Sérologie de l'hépatite B au sang de cordon	112
Tableau VIII : Sérologie de l'hépatite B avant la sortie de la maternité	112
Tableau IX : Caractéristiques de l'enfant lors de la deuxième injection vaccinale	113
Tableau X : Sérologie de l'hépatite B lors de la deuxième injection vaccinale	114
Tableau XI : Taux moyen d'anticorps anti-HBs un mois après les trois injections vaccinales	117
Tableau XII : Tableau comparatif des données maternelles entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin	117
Tableau XIII : Tableau comparatif des données de l'enfant entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin	118
Tableau XIV : Tableau comparatif concernant le protocole de sérovaccination entre les sujets bons et mauvais répondeurs au vaccin	118
Tableau XV : Proposition de protocole de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif	143

RECAPITULATIF DES FIGURES

Figure 1 : Représentation du génome du virus de l'hépatite B	33
Figure 2 : Réplication du virus de l'hépatite B	35
Figure 3 : Evolution du risque de portage chronique du virus de l'hépatite B en fonction de l'âge de contamination	80
Figure 4 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite aiguë	87

ANNEXES

VU

NANCY, le 1^{er} octobre 2002

Le Président de Thèse

NANCY, le 02 octobre 2002

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **J.M. HASCOET**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 14 octobre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Les modalités de sérovaccination des nouveau-nés de mères antigène HBs positif sont établies en France depuis les recommandations légales du décret du 14 février 1992. Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la sérovaccination sur la population de nouveau-nés de mères antigène HBs positif à la Maternité Régionale de Nancy.

Après un rappel de l'historique, de la virologie, de physiopathologie et de l'anatomopathologie suivi d'une analyse de la littérature concernant l'épidémiologie, les complications, la transmission du virus de la mère à l'enfant, les aspects cliniques, le diagnostic biologique et la prévention de la transmission du virus par voie verticale, nous présentons une étude rétrospective portant sur 61 observations. Ces observations concernent les nouveau-nés de mères antigène HBs positif, nés à la Maternité Régionale de Nancy entre le premier janvier 1993 et le 31 décembre 2001, ayant reçu la sérovaccination contre l'hépatite B à la naissance et ayant été suivis à la Maternité. Des résultats, nous retiendrons essentiellement, dans la genèse de l'échec de la sérovaccination, la présence de l'antigène HBe chez la mère ; et le rôle d'un âge gestationnel inférieur à 38 semaines d'aménorrhée dans la mauvaise réponse au vaccin.

TITRE EN ANGLAIS

Passive-active immunoprophylaxis efficacy in newborns of HbsAg-positive mothers : about 61 cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2002

MOTS CLEFS :

Transmission verticale de l'hépatite B – Sérovaccination des nouveau-nés – Echec sérovaccination – Mauvaise réponse vaccinale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
