THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Epidémiologie clinique

École doctorale CBS2

Unité de recherche UMR 1058 pathogenesis & control of chronic infections

Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B: état des lieux et nouvelles stratégies

Présentée par Nanelin Alice GUINGANÉ
Le 14 Décembre 2021

Sous la direction de Edouard TUAILLON et Philippe VANDE PERRE

Devant le jury composé de

Françoise Lunel FABIANI, Professeur, Université d'Angers	Rapporteur
Mounerou SALOU, Professeur, Université de Lomé	Rapporteur
Eric Jeziorski, Professeur, Université de Montpellier	Président
Maud LEMOINE, Professeur, Imperial college London	Examinateur
Sylvie BOYER VAN AUSLOOS, PHD, Université d'Aix Marseille	Examinateur
Edouard TUAILLON, Professeur, Université de Montpellier	Directeur de thèse
Philippe VANDE PERRE, Professeur, Université de Montpellier	Co-directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Dédicaces

Je dédie cette thèse à :

- ✓ mon époux et mon fils David Motoula
- ✓ ma famille : Mon défunt père, ma mère, mon frère et ma sœur

Réaliser ce travail sans votre soutien n'aurait pas été possible, merci pour tous ces encouragements et sacrifices pour me permettre de poursuivre ce rêve.

Remerciements

À mon directeur de thèse, Mr Edouard TUAILLON, avec vous j'ai beaucoup appris à la fois sur les plans professionnel et personnel. Cette rencontre avec votre équipe a impacté positivement ma vie et je me suis sentie soutenue, encouragée, écoutée tout en gardant une certaine rigueur dans le travail. Vous avez été disponible malgré vos multiples occupations tout au long de ces trois années, vous formez des chercheurs capables d'autonomie tout en sachant leur tenir la main quand il est nécessaire. Au-delà de ce travail, ce fut un réel plaisir pour moi de découvrir cette nouvelle forme d'encadrement. Recevez mes sentiments de profonde gratitude.

À mon co-directeur de thèse, Mr Philippe VANDE PERRE, vous avez cru en moi au point de faciliter mon inscription en thèse. Vous m'avez accompagnée, encadrée et malgré vos multiples occupations vous avez toujours gardé un œil protecteur sur l'évolution de cette thèse en sachant quand attirer notre attention sur certains faits tout en nous laissant la capacité d'innover. J'ai beaucoup appris et je continuerai à apprendre de vous sur les plans humain et professionnel. Sachez que vous avez planté en moi une graine qui est celle de l'amour du travail bien fait dans l'humilité et le respect des autres. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Aux membres du jury

À Françoise LUNEL FABIANI. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur malgré vos multiples occupations. Vos critiques constructives seront d'un grand apport pour l'amélioration de ce travail de thèse, qui je l'espère, sera le début d'une collaboration fructueuse.

À Mounerou SALOU. Merci de l'intérêt que vous accordez à mon travail en acceptant de participer à mon comité de thèse en tant que rapporteur. Vos critiques permettront sans doute l'amélioration de ce travail de thèse, qui je l'espère, sera le début d'une collaboration fructueuse. Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

À Eric JEZIORSKI. Merci d'accepter de présider mon jury de thèse. Votre expérience en pédiatrie générale, infectiologie et immunologie clinique aidera sans doute à l'amélioration de ce travail qui concerne la mère-enfant. Ce travail je l'espère sera le début d'une collaboration fructueuse.

À Maud LEMOINE. Votre expertise dans le domaine n'est plus à démontrer, aussi bien dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

À Sylvie Boyer VAN AUSLOOS, vous avez été ma directrice de mémoire pour le master 2 à Marseille et vous avez vu naitre cette idée de travailler sur la thématique des femmes enceintes infectées par le virus de l'hépatite B au Burkina Faso. Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Aux équipes, institutions et organismes qui m'ont accompagne

À toutes les femmes enceintes qui ont participé au Projet ANRS 12359, puisse ce travail contribué à l'amélioration de votre prise en charge.

À l'équipe des soignants: hépatogastro-entérologues du CHU-YO, sages-femmes/maïeuticiens des formations sanitaires de Baskuy merci d'avoir cru en ce projet et de vous être autant investi pour sa réussite.

À l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales, merci pour votre soutien financier lors du contrat d'initiation (ANRS12359) ayant permis de mettre en exergue la cohorte de femmes enceintes infectées de Ouagadougou et d'aboutir à ce travail de thèse.

À la fondation PIERRE FABRE, merci pour votre financement (bourse) ayant permis d'effectuer cette thèse en toute sérénité.

À l'équipe de l'UMR 1058 – Pathogenesis & Control of Chronic & Emerging Infections INSERM. Merci pour la disponibilité et l'accompagnement tout au long de cette thèse.

Table des matières

Dédicaces 2
Remerciements…….….3
Table des matières…….....5
Liste des sigles et abréviations…….....……..……...…..7
Liste des tableaux…….……..……..8
Liste des figures…….....……..……...……8
Résumé 9
Summary 11
Introduction 13
1. Problématique 17
2. Objectifs d'élimination de l'hépatite B.....19
3. Transmission mère-enfant de l'hépatite B 22
4. Vaccination à la naissance 24
I. Revue de la littérature 25
I.1 Epidémiologie de l'hépatite B et impact des interventions dans le monde 25
I.2 Epidémiologie de l'hépatite B en Afrique Sub-Saharienne et au Burkina Faso 28
I.3 Différentes stratégies de PTME existantes aux niveaux international et national et leurs limites....30
I.3.1 Vaccination des nouveau-nés 30
I.3.2. Administration des immunoglobulines à la naissance 34
I.3.3 Traitement au cours de la grossesse par inhibiteurs de la polymérase. 35
II. Cadre de réalisation de la thèse 36
III. Objectifs.....37
1. Objectif général 37
2. Objectifs spécifiques.....37
VI- Etapes de la thèse ……...…38

V. Volet 1: la cascade de soins des femmes enceintes infectées par le VHB et dépistées en consultation prénatale. 38
VI. Volet 2: la faisabilité d'une stratégie de dépistage du VHB à partir de la femme enceinte comme cas index, partant des données de la cohorte de femmes infectées reçues au CHU-YO 51
VII- Volet 3 : Études complémentaires non publiées.....79

VII-1 La performance du test (AgHBe), en tant qu'alternative à la quantification de l'ADN du VHB, pour évaluer l'éligibilité au traitement antiviral en cours de grossesse afin de prévenir la Transmission mère-enfant du VHB. 79
VII-2 Le taux de transmission résiduelle mère-enfant dans une cohorte de femmes enceintes AgHBs+ avec traitement maternel et vaccination à la naissance sans immunoglobulines partant des données de la cohorte de femmes infectées reçues au CHU-YO. 81
VII-3 L'efficacité vaccinale post exposition chez les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B, dans la cohorte à Ouagadougou au Burkina Faso. 89

VIII.Synthèse et discussion générale 91
VIII-1 Implications de nos résultats pour la prise en charge clinique et pour la santé publique 91
VIII-2 Perspectives pour la recherche 92
Conclusion générale 80
Références 81
Suggestions 89
Annexes 91

Liste des sigles et abréviations

- PMTCT: prevention mother-to-child transmission
- OMS: Organisation Mondiale de la santé
- VHB: virus de l'hépatite B
- TME: Transmission Mère-enfant
- PTME: Prévention de la transmission mère-enfant
- AgHBs : antigène de surface de l'hépatite B
- ADN: Acide désoxyribonucléique
- OR: odds ratio
- IQR: *Interquartile range*
- AgHBe: antigène HBe
- WHO: World Health Organization
- PMTCT: prevention of mother to child transmission
- HBV: virus de l'hépatite B
- MTCT: mother to child transmission
- HBsAg: HBs antigène
- HBeAg :HBe antigène
- CHC: carcinome hépato-cellulaire
- ASS: Afrique sub-saharienne
- ODD: objectifs de developpement durables
- HIBG: Immunoglobulines de l'hépatite B
- VIH: Virus de l'immunodéficience humaine
- IST: Infections sexuellement transmissibles
- PNLH: Programme national de lutte contre les hépatites
- CAMEG: Centrale d'achat des médicaments essentiels génériques
- DTC-HepBHib3: vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-hépatite B- Haemophilus influenza
- OAFLAD: Organization of African First Ladies for Development
- GHSS: global health sector strategy
- PEV: programme élargi de vaccination
- GAVI: Alliance mondiale pour les vaccins et les vaccinations
- TDF: tenofovir disoproxil fumarate
- AFRAVIH: Conférence Internationale Francophone VIH, Hépatites et Santé sexuelle
- CHU-YO: Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo
- CPN: Consultation prénatale
- PCR: polymerase chain reaction
- COVID-19: Coronavirus disease
- GeneXpert: Méthode de quantification du materiel génétique
- ANRS : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

Liste des tableaux

Tableau 1: indicateurs de couverture des interventions clés de la stratégie mondiale du secteur de la santé (GHSS)……19

Tableau 2 : modes de transmission du VHB……23

Tableau 3: comparaison entre l'Asie et l'Afrique sub-saharienne du risque de transmission mère-enfant du VHB en fontion des interventions et du statut AgHBe……32

Tableau 4: suivi de la cohorte de 1000 femmes enceintes infectés par le VHB avec traitement des femmes à haut risque et vaccination à la naissance

Liste des figures

Figure 1 : décès liés au VIH, Hépatites, IST parmi tous les décès liés aux infections et maladies parasitaires, digestives et cancers, 2019……13

Figure 2 : A = Ère pré-vaccinale (qui, selon l'année d'introduction peut aller des années 1980 au début des années 2000) et B= 2015, la proportion d'enfants de moins de 5 ans qui ont contracté une infection chronique est passée de 4,7 % à 1,3 % au niveau mondial…….14

Figure 3 : Fréquence de l'évolution de l'hépatite B vers la chronicité selon l'âge à l'infection……..14

Figure 4 : Stratégies de vaccination contre l'hépatite B à la naissance dans les programmes nationaux de vaccination, avril 2021……21

Figure 5 : Nouvelles infections et mortalité liées à l'hépatite B et C par région de l'OMS, 2019……..23

Figure 6 : estimation de décès par cancer attribués à l'hépatite B est plus importante que l'hépatite C et plus importante chez les hommes, 2018……23

Figure 7: séroprévalence de l'hépatite B au Burkina Faso, 2010-2011……25

Figure 8 : différentes étapes de la thèse**……..**38

Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B: état des lieux et nouvelles stratégies

Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Burkina Faso: current situation and new strategies

Résumé

La stratégie mondiale de l'OMS pour lutter contre l'hépatite, approuvée par tous les États Membres de l'OMS, vise à réduire les nouvelles infections par le virus de l'hépatite de 90% et les décès de 65% entre 2016 et 2030. La réalisation de cet objectif passe en particulier par le dépistage de personnes exposées au VHB et par l'élimination de la transmission de l'hépatite B de la mère à l'enfant. L'OMS recommande ainsi de séro-vacciner les nouveau-nés dans les 24 premières heures de vie et de traiter les femmes enceintes à risque de transmission de la mère à l'enfant (TME) (charge virale > 200 000 UI/ml) par du ténofovir disoproxyl fumarate pour éviter la transmission périnatale du VHB. Le but de ce travail était: i) d'évaluer la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant (PTME) en fonction des pratiques actuelles à Ouagadougou; ii) de proposer des pistes d'amélioration en tenant compte des possibilités médico-économiques et des réalités socio culturelles, iii) d'évaluer une stratégie de dépistage familial du VHB à partir de l'identification des femmes enceintes infectées par le VHB. Ce travail de thèse s'est déroulé en deux phases.

La première étude consistait en une analyse de la cascade de soins de l'hépatite B des femmes enceintes infectées par le virus de l'hépatite B. Cette cascade de soins allait du dépistage lors de la consultation prénatale dans les formations sanitaires périphériques à Ouagadougou jusqu'au traitement des femmes à risque de TME et la vaccination à la naissance des nouveau-nés. Résultats: après la mise en place de ces 3 interventions précédentes, en 2014 dans le district sanitaire de Baskuy, sur 5200 femmes enceintes consultant pour la visite prénatale, 2261 (43,5%) se sont vues proposer un counseling pré-test et un dépistage de l'Ag HBs et 2220 (98,2%) ont accepté le dépistage. Parmi les 1580 (71,2%) femmes qui sont revenues pour le counseling post-test, 75 étaient positives pour l'Ag HBs (4,8%). Soixante-

treize (97,3% des femmes ayant eu Ag HBs+) ont consenti à une consultation médicale avec des hépatogastroentérologues et 53 (72,6%) ont effectué le test ADN du VHB. Quarante-sept sur 60 (78,3 % ; 65,8-87,9) enfants ont été vaccinés contre le VHB dans les 24 heures suivant la naissance. Le maintien dans les soins était notamment associé au niveau d'éducation du père de l'enfant.

La deuxième étude évaluait une stratégie de dépistage familial du virus de l'hépatite B dans les foyers où une femme avait été identifiée comme porteuse de l'AgHBs lors de la consultation prénatale. Ce travail nous a permis d'évaluer les freins et leviers à la réalisation du dépistage familial à partir d'un cas index.

Résultats: au total, 1000 femmes enceintes, porteuses de l'AgHBs, ont été recrutées de manière consécutive et ont accepté de participer à cette étude. Sur 2 281 conjoints et enfants éligibles au dépistage familial, 651 (28,5%) ont été testés pour l'AgHBs, dont 436/1000 (43,6%) conjoints et 215 /1281 (16,8%) enfants. L'Ag HBs a été détecté chez 55 (12,6 %) conjoints (âge médian [IQR] : 33 ans [29-38]) et 24 enfants (11,2 %) (âge médian [IQR] : 7 ans [4 -12]). Le portage de l'AgHBs était plus élevé chez les enfants nés avant l'introduction de la vaccination universelle contre l'hépatite B au Burkina Faso en 2006 (4,4 [1,47-13,15] ; p=0,008), chez les enfants dont les mères étaient porteuses de l'antigène HBe (AgHBe) (11,47 [4,41-29,81] ; p = 0,0001) ou avaient un taux d'ADN du VHB ≥ 200 000 UI/mL (14,04 [4,89-40,28] ; p = 0,001).

Conclusion: la PTME constitue une stratégie majeure et indispensable à l'atteinte de l'objectif de l'OMS qui est d'éliminer les hépatites virales comme menace de santé publique d'ici 2030. Plusieurs méthodes complémentaires de PTME existent et il faut les choisir en fonction des réalités socio-économiques de notre pays. Dans ce travail nous avons utilisé une stratégie double faite de séro-immunisation des nouveau-nés (vaccination à la naissance + 3 doses du programme élargi de vaccination (PEV)) et traitement des femmes à risque de transmission (ADN viral ≥ 200 000 UI/mL).

SUMMARY

WHO recommends the sero-vaccination of newborns within the first 24 hours of life and treating pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus (HBV) (viral load> 200,000 IU / ml) with tenofovir to prevent perinatal transmission of HBV.

The aim of this work was: i) to assess the prevention of mother-to-child transmission of the hepatitis B virus (PMTCT) as it is now practiced in Ouagadougou; ii) improve it, taking into account the medico-economic possibilities and socio-cultural realities, iii) evaluate a family screening strategy for HBV based on the identification of pregnant women infected with HBV. This thesis work took place in two phases.

The first part consisted of an analysis of the hepatitis B care cascade from screening during the prenatal consultation in peripheral health facilities in Ouagadougou to treatment of women at risk of MTCT and vaccination at birth. Résults: of 5200 pregnant women consulting for the antenatal visit, 2261 (43.5%) were proposed pre-test counselling and HBsAg screening and 2220 (98.2%) have agreed to screening. Among 1580 (71.2%) women who came back for the post-counselling interview, 75 were positive for HBsAg (4.8%), 73 (97.3% of the women provided HBsAg result) consented to medical consultation with hepatogastroenterologists and 53 (72.6%); performed the HBV DNA testing. Forty-seven out of 60 (78.3%; 65.8-87.9) children born alive were immunized for HBV within 24 hours of life. Retention in care was associated with the level of education of the infant's father, secondary school or higher was associated with a better retention in care of the women (OR: 6.6; $P = .03$).

In the second part we evaluated a family screening strategy for HBV by choosing the antenatal consultation as an entry point. This last part allows us to assess the obstacles and levers to carrying out screening around an index case such as pregnant women. Results: one thousand pregnant women, found to carry HBsAg, accepted to participate in this study. Of 2,281 spouses and children eligible for the family screening, 651 (28.5%) were successfully tested for HBsAg, including 436/1000 (43.6%) spouses and 215 /1281 (16.8%) children. HBsAg was detected in 55 (12.6%) spouses (median age [IQR]: 33 years [29-38]) and 24

(11.2%) (median age [IQR]: 7 years [4 -12]). HBsAg carriage was higher in those child born before the introduction of hepatitis B vaccination in Burkina Faso in 2006 (4.4 [1.47- 13.15]; p=0.008), among those whose mothers tested positive for hepatitis B e antigen (HBeAg) (11.47 [4.41-29.81]; p=0.0001) and had HBV DNA levels ≥ 200,000 IU/mL (14.04 [4.89-40.28]; p=0.001).

Conclusion: PMTCT is a major and essential strategy for achieving the WHO goal of eliminating viral hepatitis as a public health threat by 2030. Several complementary methods of PMTCT exist and they must be chosen by according to the socio-economic realities of our country. In this work, we used a dual strategy consisting of sero-immunization of newborns (vaccination at birth + 3 doses of EPI) and treatment of women at risk of transmission (viral DNA ≥ 200,000 IU / mL).

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en 2015 que la prévalence mondiale de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) dans la population générale était de 3,5 % (environ 2 milliards de personnes). Parmi ces derniers, environ 257 millions de personnes résidant principalement dans des pays à revenu faible ou moyen, souffraient d'une hépatite B chronique. En effet, environ 65 millions de personnes chroniquement infectées par le VHB vivent en Afrique [1]. Les principales complications de l'hépatite B chronique sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) et concernent 20 à 30% des personnes infectées. En 2019 environ 80 000 [47 000–110 000] personnes sont décédées d'une infection par le virus de l'hépatite B (figure1) [2,3].

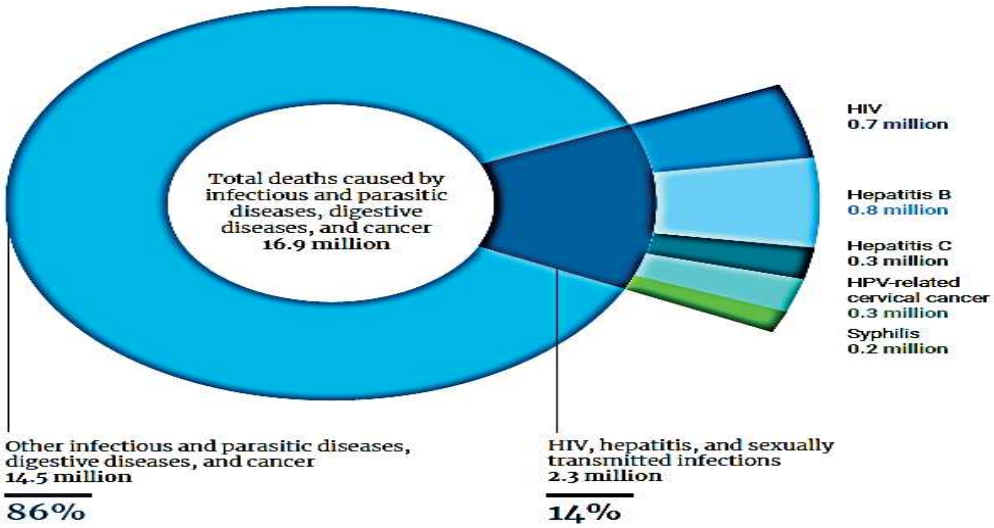
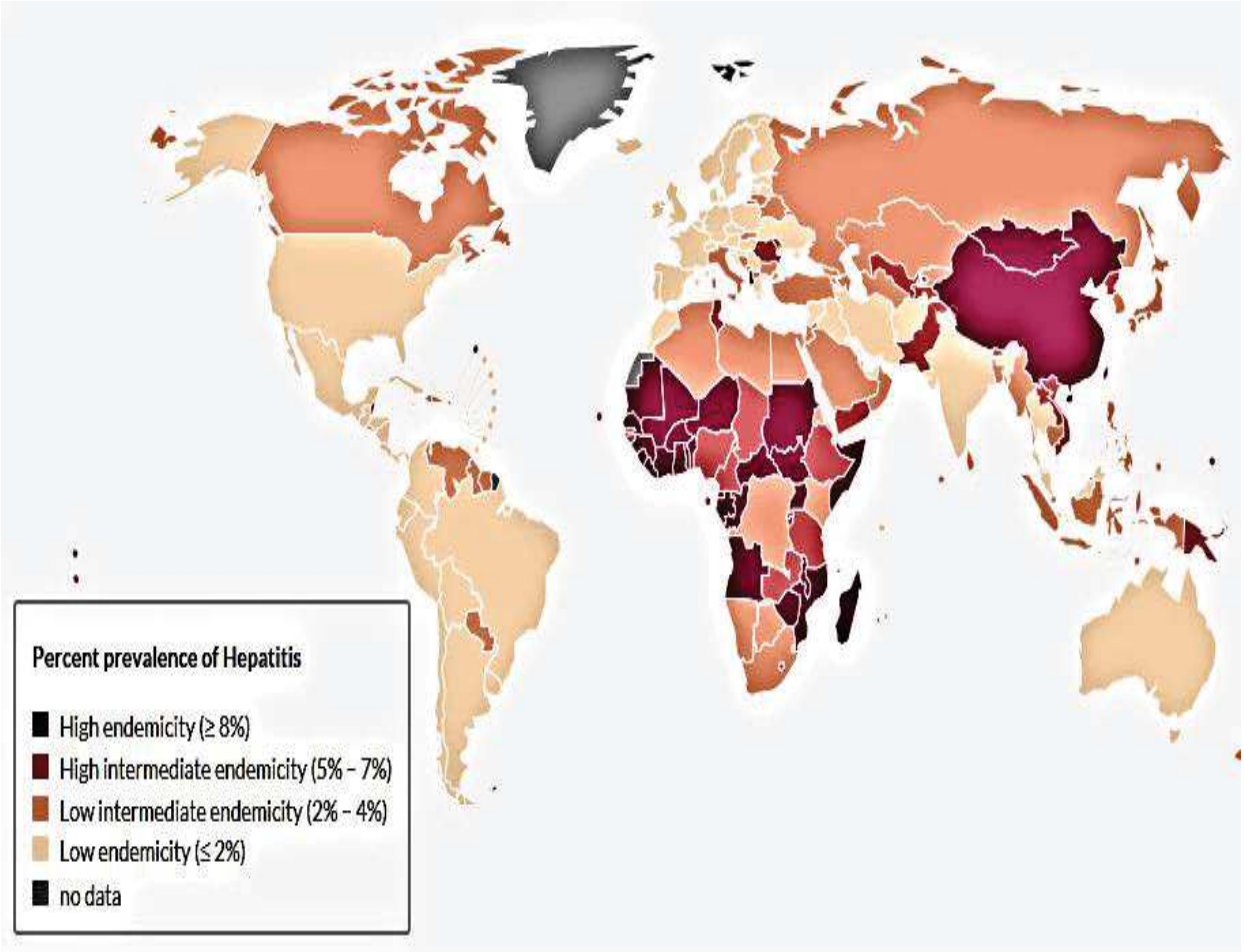


Figure 1 : décès liés au VIH, Hépatites, IST parmi tous les décès liés aux infections et maladies parasitaires, digestives et cancers, 2019 [4].

L'impact de la maladie chronique du foie est très majeur au niveau mondial, puisque le cancer du foie est la troisième cause la plus fréquente de décès par cancer [5]. La transmission mère-enfant (TME) est une des principales voies de transmission du VHB dans le monde, malgré l'efficacité démontrée d'immunoprophylaxies efficaces [2]. Avant

l'introduction du vaccin contre l'hépatite B, les principaux modes de transmission en Afrique sub-saharienne (ASS) étaient la transmission périnatale de la mère à l'enfant (TME) (représentant 10% de l'ensemble) et la transmission horizontale pendant la petite enfance (représentant 90% de l'ensemble) contrairement à l'Asie ou nous retrouvons de plus fort taux de (TME) (40%) et la transmission horizontale pendant la petite enfance (60%) [6]. Grâce à la vaccination, un des succès majeurs obtenu en termes de santé publique, une réduction de nouvelles infections chez les enfants de moins de 5 ans a été obtenue, avec une prévalence mondiale en 2015 de 1,3% comparativement aux 4,7% rapportés en 2000 pour cette population (figure 2) [2,7].

A



B

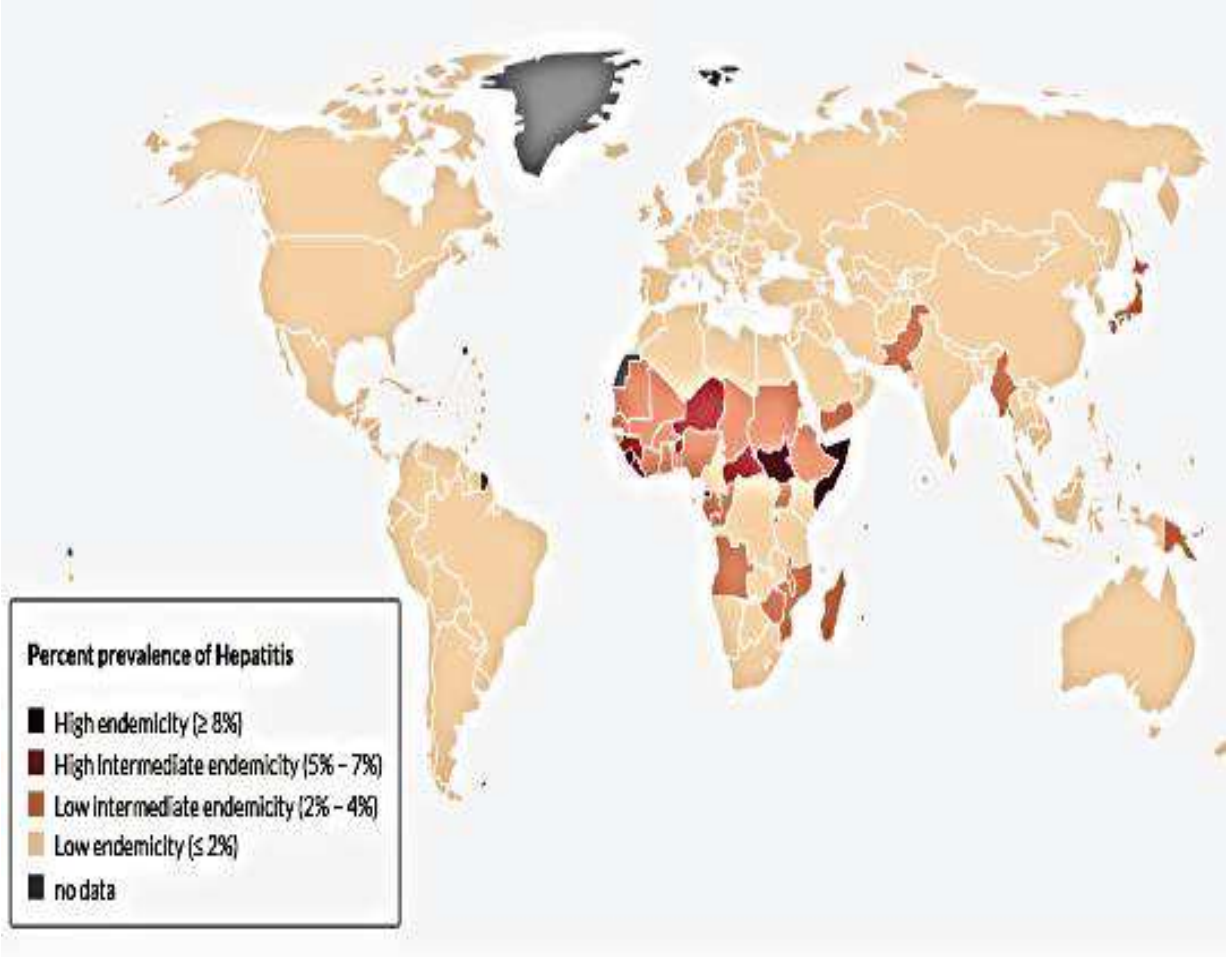


Figure 2 : A = Ère pré-vaccinale (qui, selon l'année d'introduction peut aller des années 1980 au début des années 2000) et B= 2015, la proportion d'enfants de moins de 5 ans qui ont contracté une infection chronique est passée de 4,7 % à 1,3 % au niveau mondial [2].

Cette étape marque la réalisation de l'une des cibles pour l'élimination de l'hépatite virale figurant dans les Objectifs de développement durable (ODD) et consistant à ramener la prévalence des infections à l'hépatite B chez les enfants de moins de cinq ans à moins de 1% d'ici 2020 [8] .

Ainsi, grâce à la vaccination, une réduction importante de la transmission horizontale a pu être constatée avec une réduction partielle de TME périnatale. La TME devient donc un des

principaux modes de transmission de l'infection à VHB contre lequel de meilleures stratégies doivent être utilisées. La TME se produit par le contact avec les fluides maternels lors du passage dans la filière génitale, la transmission trans-placentaire, « in utero » étant rare et la transmission par l'allaitement non démontrée [6]. L'impact en santé de la transmission périnatale en ASS est considérable, puisque l'immense majorité des nouveau-nés infectés (>90%) vont développer une infection chronique avec un risque majoré par rapport aux sujets infectés plus tardivement de complications tardives redoutables telles que l'insuffisance hépatique, la cirrhose et le cancer hépato-cellulaire (CHC) [9, 10, 11]. En effet, la fréquence de passage à l'infection chronique diminue à 1-6% lorsque l'infection se fait chez les adultes jeunes (Figure 3).

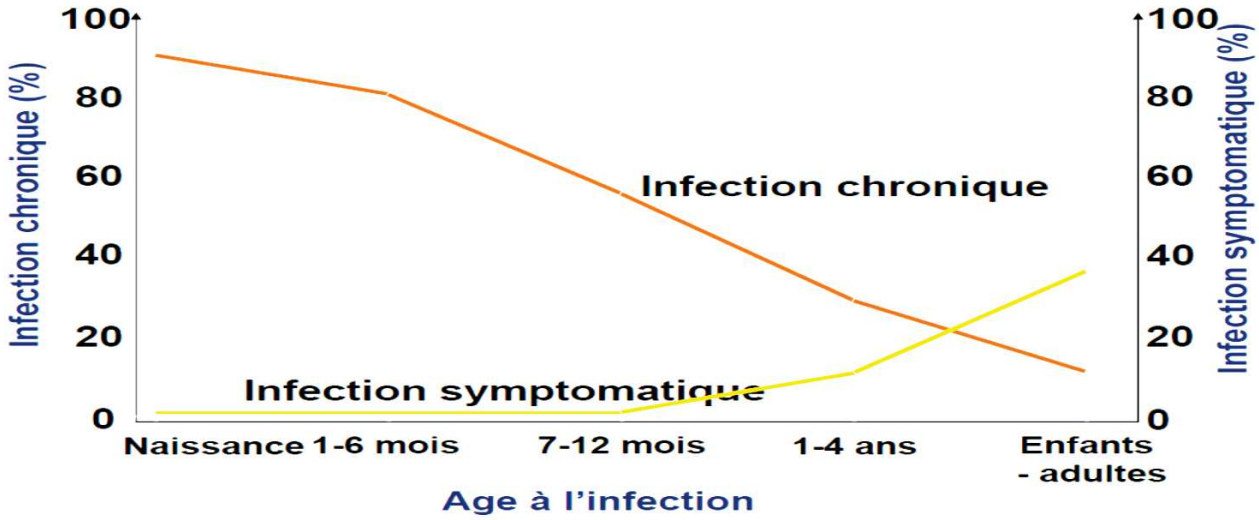


Figure 3 : Fréquence de l'évolution de l'hépatite B vers la chronicité selon l'âge à l'infection [12]

Plusieurs stratégies complémentaires de prévention de la transmission mère enfant du VHB existent et sont recommandées par l'OMS [1], elles reposent sur :

- le dépistage systématique de l'hépatite B chez toutes les femmes enceintes et leur maintien dans le système de soins ;
- la prophylaxie antivirale avec le traitement des mères fortement réplicantes (charge virale >200 000 UI/ml) à haut à risque de TME du VHB ;
- Les immunoprophylaxies active et passive (sérovaccination) précoce des nouveaux nés combinant vaccin à la naissance (« birth dose ») et immunoprophylaxie passive par administration d'immunoglobuline anti-HBs (HIBG).

Contexte et justification scientifique de la recherche au Burkina Faso et en Afrique

1. Problématique

Au Burkina Faso, des avancées importantes sur les plans politique et stratégique ont été réalisées dans la lutte contre les hépatites virales ces dernières années, telles que :

- la création du programme national de lutte contre les hépatites virales (PNLH) en octobre 2018 avec pour rôle de coordonner la mise en œuvre des activités de lutte contre les hépatites virales, promouvoir la prévention et le dépistage des hépatites virales, faciliter l'accès à des soins de qualité pour les patients atteints d'hépatites virales, promouvoir la recherche scientifique dans le domaine des hépatites virales en collaboration avec les structures de suivi évaluation et les autres structures compétentes.
- la mise en place d'un plan stratégique de lutte contre les hépatites virales 2017-2021.
- l'adoption en septembre 2019 par le ministère de la santé des normes et protocoles de prise en charge des hépatites virales au Burkina Faso.
- la disponibilité du ténofovir disoproxyl fumarate à coût réduit dans toutes les 8 agences de la centrale d'achat des médicaments essentiels génériques (CAMEG) du pays,
- l'augmentation progressive du nombre de personnes sous traitement: en 2017 (21336), 2018 (38761), 2019 (51 266), 2020 (59 192) [13].
- l'augmentation des accouchements assistés par du personnel qualifié, estimé à 77,2% dans l'annuaire statistique de 2020 (ce taux a augmenté pour toutes les catégories socioéconomiques après l'initiation en 2007 d'une politique de subvention des frais d'utilisation des services de santé maternelle au Burkina Faso) [14].
- le succès de la couverture vaccinale pour le pentavalent DTC-HepBHib3 (estimée à 98,7% au Burkina Faso en 2020), qui contient une valence hépatite B.
- L'annonce d'une introduction prochaine dans le PEV de la vaccination à la naissance contre l'hépatite B (Annexe 1).
- l'engagement fort de Madame Sika Kaboré (épouse du président du Burkina Faso) depuis 2019 dans le plaidoyer en matière de PTME du VHB avec la participation à l'OAFLAD (Organization of African First Ladies for Development).

Malgré ces avancées, on constate que les femmes enceintes et les nouveau-nés ne bénéficient que très rarement d'une prévention et d'une prise en charge adéquates.

- Premièrement, les femmes enceintes sont insuffisamment dépistées pour l'hépatite B dans le cadre de leur grossesse, du fait notamment des connaissances insuffisantes des professionnels de santé impliqués dans le suivi des femmes enceintes (accoucheuses auxiliaires, sages-femmes/maïeuticiens) en matière de prévention et de traitement de l'hépatite B.
- Deuxièmement, le système de prise en charge actuellement en vigueur pour les femmes enceintes porteuses de l'antigène de surface du VHB (AgHBs) est complexe : dans un premier temps, des sages-femmes/maïeuticiens orientent les patientes vers les gynécologues puis ces derniers les orientent vers les hépato-gastro-entérologues. Ce long itinéraire thérapeutique aboutit au fait que de nombreuses femmes, déjà épuisées physiquement et économiquement par la grossesse et les nombreuses dépenses que celle-ci occasionne, ne consultent pas au final les hépato-gastro-entérologues. Ces derniers sont pourtant les seuls dans le contexte actuel du pays à pouvoir assurer une prise en charge adéquate à la fois de la mère et de l'enfant vis-à-vis de la prophylaxie et de la prise en charge du VHB.
- Troisièmement, la pratique vaccinale en vigueur actuellement dans le pays n'est pas conforme aux recommandations internationales. L'OMS recommande en effet de vacciner les nouveau-nés à la naissance par le vaccin HBV monovalent, de préférence dans les 24 premières heures de vie ; mais au Burkina Faso, la vaccination contre l'hépatite B n'est généralement réalisée qu'à la huitième semaine de vie à l'aide du vaccin pentavalent (DTP-HepBHib3), exposant ainsi les nourrissons à un risque de contamination au cours de leurs deux premiers mois de vie.
- Quatrièmement, l'absence de mise en œuvre du plan stratégique de lutte contre les hépatites virales 2017- 2021 par manque de moyens humains, logistiques et financiers a pour conséquence l'inexistence d'actions à l'échelle nationale. En 2017 le gouvernement du Burkina Faso a mis en place un programme de gratuité des soins pour la mère et l'enfant de moins de 5 ans, cependant les hépatites virales ne font pas parties des maladies incluses dans la gratuité.

- Cinquièmement, la loi instituant un régime d'assurance maladie universelle adopté en 2015 au Burkina Faso avec un début de quelques actions en 2021 pourrait aider à réduire les inégalités en matière de santé à l'échelle nationale. Cependant l'opérationnalisation et la pérennité de cette initiative est aujourd'hui fortement compromise en raison d'une pluralité de difficultés dont le financement (interne et externe), l'organisation peu efficiente du dispositif sanitaire, la faible intériorisation des principes assuranciels par les futurs assurés sociaux, la méfiance des acteurs, l'opposition des principales structures syndicales etc.
- En plus des coûts des services, pouvant impacter la prise en charge adéquate de ces femmes et de leurs nouveau-nés ; la pandémie à COVID-19 a également ralenti sur certains aspects, les efforts dans la lutte contre les hépatites de plusieurs pays africains.
- Par exemple au Burkina Faso, le taux d'accouchements assistés par du personnel qualifié qui était de 79,0% en 2019 est passé à 77,2 % en 2020 [15, 16,17].

2. Objectifs d'élimination de l'hépatite B

L'élimination du VHB comme problème de santé publique est l'un des objectifs clés à l'ordre du jour de l'OMS d'ici 2030[7]. Pour atteindre cet objectif, il faudrait diminuer l'incidence des infections chroniques de 90% et la mortalité de 65% par rapport à 2015. En 2016, les états membres de l'OMS dont le Burkina Faso ont approuvé trois stratégies mondiales du secteur de la santé pour guider les actions contre le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles [18]. En 2019, dans la région Africaine, des succès majeurs ont été obtenus dans la lutte contre le VIH avec trois pays qui ont réussi à éliminer la transmission mère-enfant du VIH et/ou de la syphilis et 11 pays qui sont sur la voie de l'élimination. En juin 2020, 82 % des pays du monde disposaient d'un plan national pour éliminer la transmission mère-enfant du VIH. Les avancées sont moins importantes pour les hépatites virales, avec seulement vingt-huit pays dans le monde qui avaient des plans stratégiques de lutte contre l'hépatite en 2018 [18].

Le Burkina Faso est un pays à forte prévalence du VHB (>8% de portage HBsAg). La prévalence (IC 95%) estimée en population générale de l'hépatite B est de 7,8% (7.1% - 8.6%) chez les femmes contre 10,5% (9.6% - 11.4%) chez les hommes. Entre 19 et 35 ans,

période durant laquelle surviennent la majorité des grossesses, la prévalence dépasse 8% chez les femmes, contre moins de 6% après 45 ans [19]. La population Burkinabè en 2020 était estimée à 21 063 059 habitants et sur la base de la prévalence, l'estimation du nombre de personnes infectées chroniquement par le VHB s'élève donc à 1 916 738. La natalité reste forte au Burkina Faso, qui est un des pays du monde où la transition démographique n'en est encore qu'à ses débuts. En 2020 le nombre de grossesses attendues était de 1 194 065, les accouchements attendus au nombre de 995 052 et les naissances vivantes attendues au nombre de 958 006 dans le pays. Le taux d'accouchement assisté par du personnel qualifié a été estimé à 77,2% [14].

Au Burkina Faso en 2015, la proportion d'enfants de moins de 5 ans qui ont contracté une infection VHB chronique a été estimée à 4,3%, chiffre nettement supérieur aux résultats au niveau mondial [2] et au-dessus de l'un des objectifs d'élimination de l'OMS consistant à ramener la prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants de moins de cinq ans à moins de 1% d'ici 2020.

Concernant le dépistage, selon l'OMS en 2016, 257 millions de personnes étaient chroniquement infectées par le VHB au niveau mondial et seulement 10,5 % d'entre elles étaient au courant de leur infection [20] ; d'où la nécessite d'intensifier le dépistage en population générale dans les pays ayant une prévalence élevée ou moyenne. Pour le traitement, sur les 257 millions de personnes vivant avec une infection chronique par le VHB, seulement 1,7 millions étaient sous traitement [18]. En Afrique subsaharienne, où environ 80 millions [21] de personnes sont infectées par le VHB, seulement 2 % sont diagnostiquées, et 0,1 % sont traitées en 2019 [11].

Bien que l'infection par le VHB demeure un problème mondial de santé publique, et qu'en zone endémique comme le Burkina Faso la transmission périnatale soit le principal mode de transmission du virus de l'hépatite B, peu d'actions sont entreprises pour lutter contre cette pandémie. Pourtant les cibles de l'OMS (indicateurs de couverture des services pour les interventions de base de la stratégie mondiale du secteur de la santé (GHSS)) à atteindre en 2030 pour la réalisation des objectifs de lutte contre les hépatites virales sont connues, ce sont : l'amélioration de la couverture vaccinale par les 3 doses, la vaccination à la naissance, la sécurité transfusionnelle et des injections, ainsi que le dépistage et le traitement des populations (tableau 1). Parmi ces cinq intervention-clés pour atteindre l'élimination du

VHB, en 2014, l'Assemblée mondiale de la santé a identifié la prévention de la TME comme un élément-clé à réaliser [7]. L'atteinte des objectifs de PTME du VHB dans notre contexte nécessite la synergie de l'intensification du dépistage chez les femmes enceintes, de la séro-immunisation à la naissance dans les premières 24 heures de vie et du traitement antiviral initié pendant la grossesse chez les femmes fortement virémiques [7].

Tableau 1 : indicateurs de couverture des interventions clés de la stratégie mondiale du secteur de la santé (GHSS) [2].

			Cibles	
Interventions	**Indicateurs**	**2015**	**2020**	**2030**
1. Vaccination contre l'hépatite B	Couverture des 3 doses du PEV	84%	90%	90%
2. PTME VHB *	Couverture de la « birth dose »	39%	50%	90%
3. Sécurité transfusionnelle	Dépistage de qualité des poches de dons de sang	97%	95%	100%
Sécurité des injections	Proportion des injections non sécurisées	5%	0%	0%
4. Réduction des préjudices	Distribution de seringues et aiguilles /Personnes s'injectant des drogues/par an	27	200	300
5. Services de dépistage	% de personnes infectées par le VHB diagnostiquées	9%	30%	90%
	% de personnes infectées par le VHC diagnostiquées	20%	30%	90%
Traitement	% de personnes diagnostiquées avec le VHB sous traitement	8%	**	80%***
	% de personnes diagnostiquées avec le VHC sous traitement	7%	**	80%***

*Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B

**5 millions traités pour l'infection à VHB et 3 millions pour l'infection à VHC (objectifs cumulés)

*** De ceux éligibles au traitement

Source: WHO, including commissioned work, United Nations, UNICEF and one published study

3. Transmission mère-enfant de l'hépatite B

Deux raisons principales justifient la poursuite des efforts de PTME du VHB en Afrique sub-saharienne. Premièrement, ce mode de transmission représente un risque plus élevé de développer des complications [8,9]; par exemple en Gambie, en Afrique de l'Ouest, on estime à 54% la proportion de sujets porteurs chroniques de VHB attribuable à la TME ayant une fibrose hépatique significative [10]. Deuxièmement, depuis les succès engrangés grâce à la vaccination universelle dans les programmes élargis de vaccination des pays africains, la transmission horizontale est devenue moins importante faisant ainsi de la TME à partir des femmes porteuses de l'AgHBe un mode de contamination d'importance croissante. Au niveau mondial, la région Afrique conserve le taux le plus élevé de prévalence de l'infection chez les enfants de moins de 5 ans, estimé à 2,34 % en 2017 [11] malgré l'arrivée de la vaccination contre le VHB dans les Programmes Elargis de Vaccination (PEV) des pays africains.

Mécanismes de transmissions de la mère à l'enfant: in utéro, pendant l'accouchement et en post partum [22, 23]

La transmission verticale du VHB est définie comme une transmission survenant pendant la grossesse et pendant la période périnatale (allaitement y compris) de la mère infectée par le VHB au fœtus ou à l'enfant, entraînant une positivité à 6-12 mois de vie de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ou ADN du VHB chez les nourrissons [24]. La plupart des transmissions verticales se produisent au moment de la naissance ou à proximité [25]. Le VHB est relativement thermostable (il demeure infectieux pendant au moins une semaine dans l'environnement) et fortement contagieux. [26, 27]

- Transmission in utero ou transplacentaire: ce mode de transmission a surtout été observé chez des femmes AgHBe positives ayant une charge virale VHB très élevée. La fréquence et le mécanisme de la transmission in utero du VHB ne sont pas clairement établis, mais les principales hypothèses sont le passage du virus via les cellules endothéliales capillaires villeuses grâce au sérum ou fluides corporels à la faveur de lésions placentaires, transmissions cellulaires ou génétiques (sperme et oocytes infectés et à l'origine de la

contamination de l'embryon) [28]. Ce mode de transmission ne semble pas jouer un rôle prépondérant, moins de 2 % des transmissions périnatales [22,23, 29].

- Transmission verticale pendant l'accouchement, la plus importante, se produit à la faveur de l'exposition au sang ou aux sécrétions de la filière génitale maternelle infectée pendant le travail, par le biais d'un traumatisme obstétrical (les électrodes sur le cuir chevelu, l'utilisation de la ventouse, les épisiotomies). Les abrasions épidermiques mineures ou l'ingestion des liquides infectés. L'AgHBs a été détecté dans 26% des liquides amniotiques et 96% des sécrétions vaginales [22].

  → Transmission dans le post-partum : elle est favorisée par le proche contact avec des lésions cutanées du sein maternel [23]. Les objets souillés entre la mère et le nouveau-né font partie de la transmission horizontale.

Tableau 2 : modes de transmission du VHB [30]

Modes de transmission	**Moment de l'exposition virale**	**Moment de la détection de l'AgHBs**	**Taux d'enfants infectés (nés de mères AgHBs/AgHBe)**	**Risque pour les enfants infectés de devenir porteurs chroniques**
Transmission mère-enfant (verticale)				
Infection intra-utérine	1er au 3ème trimestre de grossesse	A la naissance ou 1 mois après la naissance	~2,4% des transmissions materno-fœtales avec immunoprophylaxie	~100%
Infection péri-partum	Pendant l'accouchement ou peu après	Après la période d'incubation. 1-6 mois d'âge	90% sans immunoprophylaxie 10% avec immunoprophylaxie	90%
Infection post natale	Après la naissance	Variable, après la période d'incubation 6 mois	57% de 1-3ans sans immunoprophylaxie Peu fréquent avec immunoprophylaxie	50-90% (décroit avec l'âge de l'infection)
Transmission horizontale				
Transfusion de sang/ aiguilles/ procédures médicales	Au moment de l'évènement	Après une période d'incubation (1-6 mois)	Variable	Dépend de l'âge et de l'immunité

4. Vaccination à la naissance

En 2009, l'OMS a recommandé l'administration du vaccin contre l'hépatite B à tous les nouveau-nés dans les 24h après la naissance pour prévenir les transmissions périnatale et horizontale précoces [31]. Cette recommandation a été reconfirmée dans les recommandations de l'OMS publiées en mars 2015 pour la prévention et la prise en charge de l'infection par l'hépatite B [32]. Si tous les pays africains ont intégré le vaccin anti-VHB dans leur PEV, la vaccination à la naissance a été très peu mise en place. Pourtant 33 des 47 pays de la région AFRO de l'OMS ont une prévalence de l'hépatite B chronique > 5% en population générale. En 2020, à l'exception de 14 pays ayant introduit la vaccination à la naissance [Angola, Botswana, Cap-Vert, Gambie, Namibie, Nigeria, Sao Tome et Principe, Sénégal, Maroc, Algérie, Mauritanie, Côte d'Ivoire, Bénin, Guinée équatoriale (annexe 2)], les pays d'Afrique subsaharienne disposent du vaccin anti VHB sous la forme d'un vaccin pentavalent/hexavalent dont la première dose est administrée 6-8 semaines après la naissance [1]. En effet, le vaccin pentavalent (DTP-HepB-Hib) fourni par GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunizations) ne peut pas être administré à la naissance exposant ainsi les nouveau-nés, surtout ceux nés de mères infectées par le VHB, à un risque de contamination dès leurs deux premiers mois de vie (Figure 4). Le vaccin monovalent administré à la naissance offre pourtant une efficacité rapportée contre le portage chronique de l'AgHBs > 95% et l'efficacité contre toute infection par le VHB > 80% [1]. Chez les nourrissons en bonne santé, une dose offre une protection d'environ 30 à 50 %, deux doses une protection de 50 à 75 % et trois doses une protection de plus de 90 % contre l'infection par le VHB, éliminant ainsi le besoin de doses de rappel [33].

Les causes d'échec de la vaccination ont été décrites dans la littérature et des analyses rétrospectives suggèrent que la charge virale sérique du VHB et l'expression de l'AgHBe sont les principaux facteurs de risque de persistance de la contamination [34–37]. La présence d'ADN du VHB dans le sang du cordon [36,38] le retard à la vaccination, [39] la co-infection VHB-VIH [40,41] et l'hétérogénéité génétique du VHB [42] ont été récemment proposées comme facteurs pouvant être associés à une probabilité accrue d'échec de l'immunoprophylaxie ; cependant, les preuves pertinentes sont incohérentes pour certains de ces facteurs. Une charge virale élevée en VHB (> 10^6 UI/mL) est un facteur de risque de

transmission materno-fœtale [34, 43,44] conduisant à l'hypothèse que certains les enfants sont infectés in utero [45] D'autres auteurs évoquent, le sexe masculin, le schéma vaccinal incomplet et les faibles pics de réponses en anticorps comme étant les facteurs de risque indépendants d'infection par le VHB [46,47]. La qualité des vaccins utilisés, la perte d'activité due à une congélation accidentelle ou une rupture de la chaine de froid des vaccins ont également été évoqués dans d'autres études avec le besoin d'être confirmée par des études ultérieures [48]. Cependant d'autres facteurs pouvant influencer l'efficacité du vaccin, tels que le statut VIH, la malnutrition, le moment de la vaccination, les doses et le nombre de doses reçues mériteraient également d'être pris en compte dans ces études [49].

L'absence d'administration de la birth dose dans certains pays d'Afrique sub-saharienne est liée selon les données de l'OMS à des contraintes financières et logistiques. Pourtant le besoin reste réel. Il demeure important d'évaluer plus en détail les freins à la mise en place de la vaccination à la naissance dans les pays d'Afrique Subsaharienne.

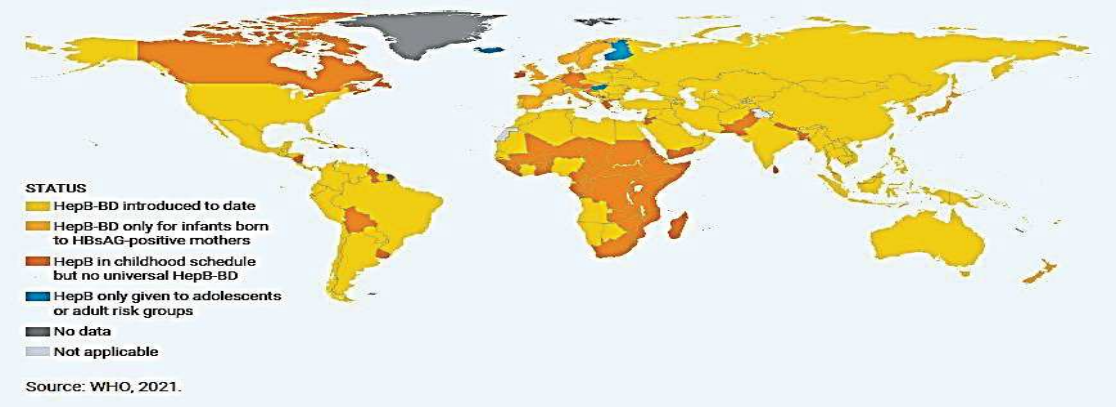


Figure 4 : Stratégies de vaccination contre l'hépatite B à la naissance dans les programmes nationaux de vaccination, avril 2021 [4]

I. Revue de la littérature

I.1 Epidémiologie de l'hépatite B et impact des interventions dans le monde

La région de l'Afrique reste l'une des plus touchées au monde par le virus de l'hépatite B (figure

5).

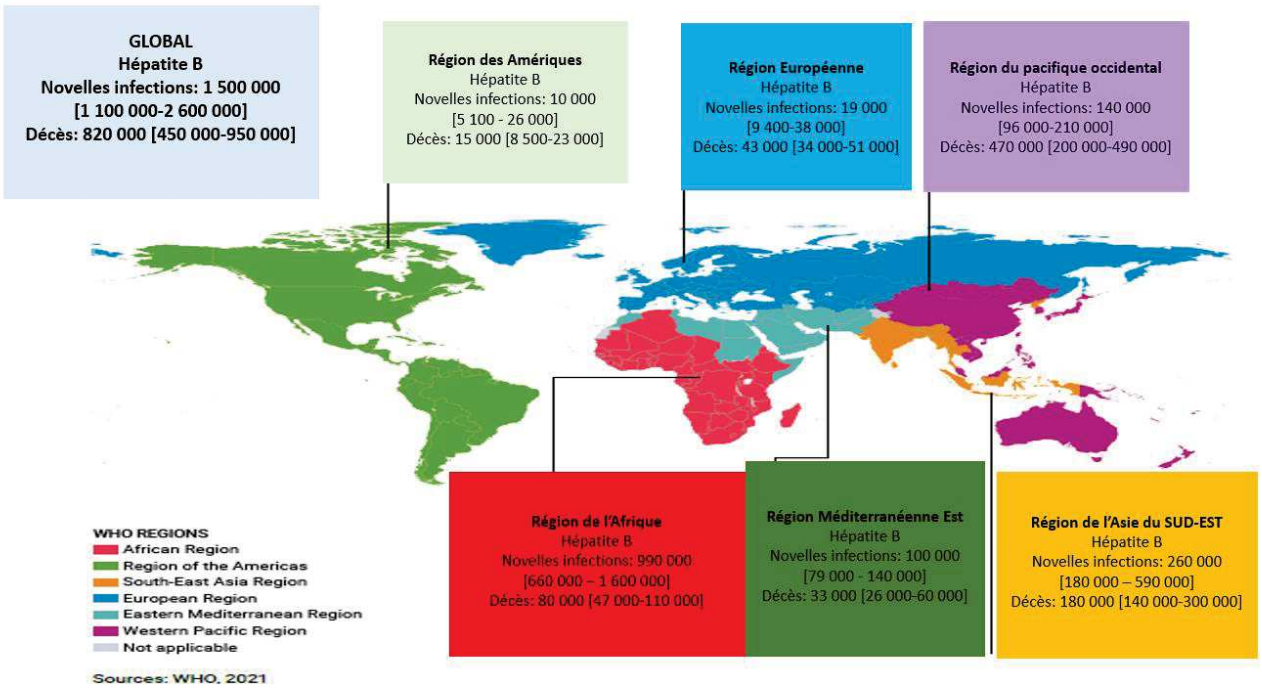


Figure 5 : Nouvelles infections et mortalité liées à l'hépatite B et C par région de l'OMS, 2019 [4].

En considérant que les femmes en âge de procréer constituent 25,3 % de la population mondiale (données des Nations Unies), les adultes infectés de manière chronique par le VHB inclus 65 millions de femmes en âge de procréer qui peuvent potentiellement transmettre le VHB à leurs bébés. Cependant, l'utilisation généralisée du vaccin contre l'hépatite B chez les nourrissons a considérablement réduit l'incidence des nouvelles infections chroniques par le VHB [2].

Les objectifs mondiaux visent à réduire le nombre de personnes nouvellement infectées par les virus des hépatites B et C de respectivement 30 % d'ici 2020 et 90 % d'ici 2030. En 2019, 296 millions de personnes dans le monde avaient une infection chronique de l'hépatite B. De nouvelles estimations montrent qu'environ 1,5 millions de personnes contractent une infection par l'hépatite B chaque année, plus d'hommes que de femmes et ceci malgré la disponibilité d'un vaccin hautement efficace. Les hépatites virales ont causé 1,1 millions de décès en 2019, dont 96 % ont été attribués aux virus des hépatites B et C [4]. (Figure 6)

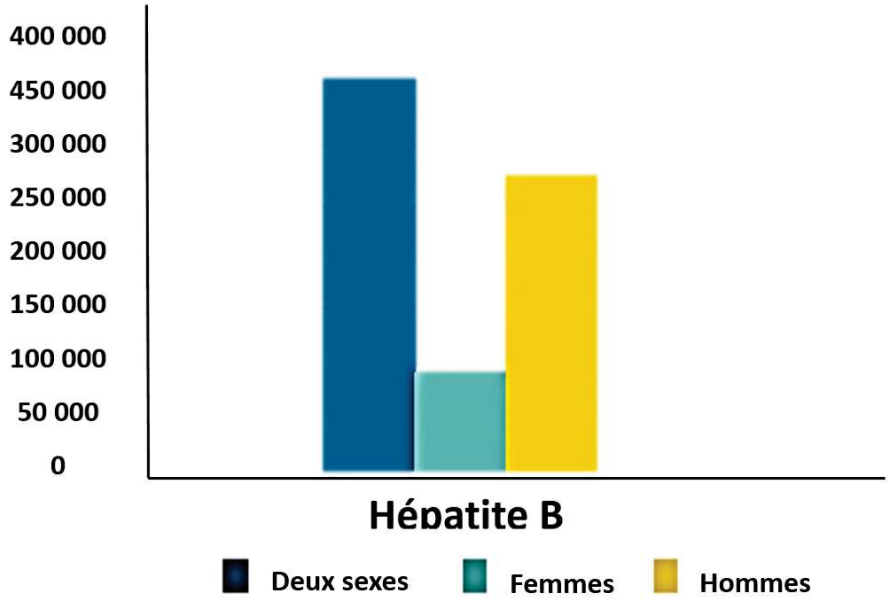


Figure 6 : estimation de décès par cancer attribués à l'hépatite B, plus importante chez les hommes, 2018 [4].

L'élan mondial pour lutter contre l'hépatite virale est en pleine croissance. En effet, le nombre de personnes développant de nouvelles infections chroniques dues à l'hépatite B a diminué, soutenu par une augmentation de la couverture du vaccin hautement efficace contre l'hépatite B chez les nourrissons. Globalement, 85 % de tous les nourrissons avaient reçu les trois doses recommandées du vaccin contre l'hépatite B en 2019, contre seulement 30 % en 2000, et la cible mondiale des objectifs de développement durable du secteur de la santé pour réduire la B prévalence de l'AgHBs à moins de 1% chez les enfants de moins de cinq ans d'ici 2020 a été atteinte. Cependant, des lacunes importantes subsistent dans certaines régions, dont l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est. Seulement 17 pays au niveau mondial avaient des plans stratégiques nationaux contre l'hépatite en 2012, mais ce chiffre était passé à 124 en 2019.

La disponibilité de vaccins efficaces contre l'infection par le VHB et le traitement pour l'infection chronique par l'hépatite B offrent un excellent potentiel d'élimination de ces maladies en tant que menaces de santé publique d'ici 2030. Un effort collectif est nécessaire pour combler les lacunes dans la couverture du dépistage et du traitement des hépatites B afin d'atteindre les objectifs mondiaux.

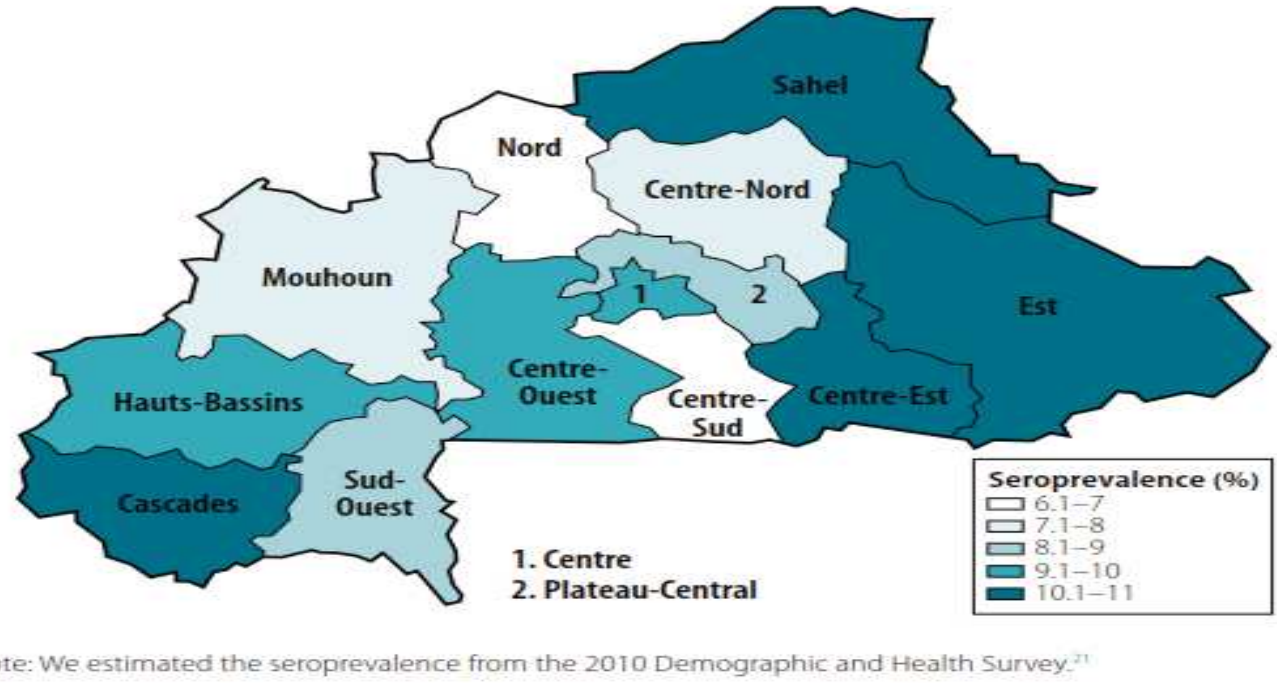
I.2 Epidémiologie de l'hépatite B en Afrique Sub-Saharienne et au Burkina Faso

La prévalence de l'infection par le VHB est particulièrement élevée en Afrique sub-saharienne où le VHB constitue une cause importante de décès prématurés de jeunes adultes. Les taux les plus élevés de prévalence du portage de l'AgHBs sont atteints en Afrique de l'Ouest et Centrale. Plusieurs études ont concernées les femmes enceintes infectées par le VHB en Afrique. Cependant il s'agit généralement d'études parcellaires ou concernant des sous populations tels que les patientes co-infectées par le VIH [50-53]. Parmi celles-ci, l'étude de Parakou retrouvait une prévalence de 14,02% (30/214) et les facteurs associés à ce portage étaient la pratique des scarifications, l'antécédent personnel d'ictère et les antécédents familiaux d'hépatite virale B [54].

Une différence significative a été notée dans le risque de transmission des mères AgHBe-négatives entre l'Afrique de l'Ouest et l'Afrique de l'Est. Ceci peut être lié à une variation du génotype prédominant : E en Afrique de l'Ouest et A en Afrique de l'Est [55]. Il existe 10 génotypes différents du VHB (A à J), avec une variation de >8% de l'ADN d'un génotype à l'autre avec de nombreux sous-génotypes, présentant des divergences >4%. Leur distribution varie d'une zone géographique à l'autre. Chaque génotype du VHB présente des caractéristiques différentes en termes de progression de la maladie, de gravité de l'affection hépatique et d'issue thérapeutique [56]. Au Burkina Faso, une étude sur l'épidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite B en 2017 retrouvait circulation du génotype A du VHB dans 25 échantillons (25 %), le génotype E dans 73 échantillons (72 %) et trois échantillons sont resté non classifiés (3 %) [57]. Plusieurs facteurs viraux, dont le génotype du VHB, la charge virale et des mutations virales spécifiques, ont été associés à la progression de la maladie chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite B. Parmi ceux-ci, le génotype du VHB n'est pas seulement prédictif des résultats cliniques, mais a également été associé à la réponse au traitement par interféron. Le génotypage des infections chroniques par le VHB peut aider les médecins praticiens à identifier les personnes à risque de progression de la maladie et à déterminer le traitement antiviral optimal [58].

L'ASS, particulièrement l'Afrique de l'Ouest, a pris un retard considérable dans la mise en

œuvre d'interventions pour la PTME du VHB. En effet, elle est quasi-inexistante en ASS [6]. Pourtant la prévalence du VHB en Afrique de l'Ouest (8%) est la plus élevée au monde [59] et le nombre de nouveau-nés infectés par le VHB en ASS chaque année est deux fois plus élevé que celui par le VIH [48]. L'élimination de la TME du VHB est donc urgente car moins de 10% des nouveau-nés reçoivent une dose de vaccin VHB à la naissance [60,61] et moins de 1% des femmes enceintes sont dépistées et traitées en ASS [21]. Au Burkina Faso, bien que les données soient vieilles de 10 ans et nécessiteraient d'être actualisées (figure 7), la répartition de l'infection par le VHB n'est pas uniforme dans les 13 provinces, les provinces les plus touchées étant le sahel, l'Est, le centre-Est et les cascades (prévalences 10,1-11%). Il n'existe pas de données nationales sur le dépistage et la mise sous traitement des patients. Dans un tel contexte, les meilleures stratégies tenant compte du contexte local doivent être évaluées isolément ou de façon combinée afin d'atteindre les objectifs fixés par l'OMS.



Note: We estimated the seroprevalence from the 2010 Demographic and Health Survey.[21]

Figure 7: séroprévalence de l'hépatite B au Burkina Faso, 2010-2011 [19].

I.3 Différentes stratégies de PTME existantes aux niveaux international et national et leurs limites

I.3.1 Vaccination des nouveau-nés

❖ Répartition géographique et taux de couverture vaccinale

Plusieurs pays africains ont intégré le vaccin anti-VHB dans leur PEV, via l'administration du vaccin pentavalent (DTP-HepB-Hib) fourni par la GAVI (Alliance mondiale pour les vaccins et les vaccinations). Depuis 2006, la vaccination du nouveau-né a été introduite dans le PEV du Burkina Faso, sous la forme d'un vaccin combiné à 4 autres immunogènes (vaccin pentavalent) administré gratuitement à deux mois de vie. En revanche, le schéma vaccinal recommandé depuis 2009 par l'OMS dans les pays à prévalence élevée ou moyenne du VHB n'est toujours pas appliqué de manière systématique en Afrique [2]. Ce schéma vaccinal est basé sur l'administration à tous les nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance d'une dose de 10µg d'AgHBs dans une formulation de vaccin monovalent. En 2016, seulement neuf pays étaient concernés mais en 2020, environ 14 pays ont pu intégrer la « birth dose » dans le PEV. Selon l'OMS la couverture vaccinale des trois doses du vaccin contre l'hépatite B est estimée au niveau mondial à 82% [6] et celle de la vaccination à la naissance à 43% [59]. En Afrique la situation est également relativement satisfaisante pour les trois doses vaccinales avec une estimation de couverture vaccinale à 79% [59] tandis qu'au Burkina Faso, le taux global de couverture vaccinale des enfants se rapproche progressivement de l'objectif de 90% de couverture vaccinale fixé par l'OMS. En cas de vaccination commençant à la naissance, le taux de réponse au seuil de 10 UI/l d'anticorps anti-HBs est estimé à 30-50% après une injection, 50-75% après deux injections et >90% après trois injections [33].

❖ Efficacité du vaccin dans la PTME du VHB.

Le vaccin disponible depuis le début des années 80 est constitué d'AgHBs [62].

Les vaccins recombinants, disponibles depuis 1986, contiennent des protéines de surface de petite taille et sont le plus souvent produits sur levure. Les particules AgHBs recombinantes se distinguent des particules naturelles par l'absence du domaine préS de l'AgHBs et l'absence de glycosylation en raison de leur production sur levure [56]. Les vaccins de troisième génération

avec des soumissions réglementaires aux États-Unis, en Europe et au Canada depuis le second semestre 2020 sont homologués pour la prévention de l'hépatite B et imitent les trois antigènes de surface, pré-S1, pré-S2 et S, du virus de l'hépatite B [63].

L'OMS recommande la vaccination universelle anti-VHB depuis 1992, et la vaccination à la naissance depuis 2009 [31]. Le vaccin anti-VHB est relativement peu immunogène, justifiant un schéma avec au moins trois injections. Les données récentes obtenues avec un vaccin de nouvelle génération disponible montre qu'une immunogénicité supérieure peut être obtenue avec une formulation trivalente [64]. L'intérêt de développer des vaccins plus efficaces est né du fait que la vaccination universelle des enfants avait montré un impact minimal sur la diminution de la prévalence globale du VHB, car il faudra des décennies aux cohortes de naissance vaccinées pour réduire la transmission horizontale du VHB dans les groupes à risque adultes [63]. De plus le taux de séroprotection de la vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte est sous-optimal. Ainsi, deux d'essais comparatifs de phase 3 CONSTANT et PROTECT a révélé que le vaccin tri-antigénique contre le virus de l'hépatite B (VHB) (TAV = Sci-B-Vac de VBI Vaccines) est capable d'induire des titres d'anticorps jusqu'à huit fois plus élevés que le vaccin mono-antigénique contre le VHB (MAV) standard, dans toutes les populations de patients observées, pouvant ainsi améliorer la prévention du VHB dans la population mondiale [65].

Pour tous les vaccins obtenus par recombinaison génétique, il existe un haut degré de protection croisée entre les génotypes de l'AgHBs au nombre de 10 [66,67]. L'immunité à l'infection à VHB après la vaccination se caractérise par la présence des seuls anticorps anti-HBs [56]. Une fois la réponse immune établie celle-ci est prolongée et sa persistance via les lymphocytes B mémoire anti-AgHBs permet d'éviter les rappels au cours de la vie car une réponse immune secondaire sera efficace pour empêcher l'infection VHB de s'établir en cas d'exposition [64].

- **Efficacité vaccinale chez les enfants nés de mères négatives pour l'AgHBe.**

Lorsque la vaccination est initiée dans le cadre PEV, c'est-à-dire entre 6 à 8 semaines après la naissance, l'efficacité pour la PTME VHB demeure élevée en l'absence d'AgHBe maternel [48]. Toutefois, l'efficacité du vaccin contre la transmission périnatale diminue significativement à mesure qu'augmente le délai entre la naissance et l'administration de la

première dose [31]. Ainsi, le risque est de 5 à 30% chez les enfants de mères avec une charge virale faible, généralement AgHBe negatives [48].

- **Efficacité vaccinale chez les enfants nés de mère AgHBe positive.**

L'efficacité de la vaccination VHB des nourrissons dans la prévention la transmission verticale du VHB a également été confirmée dans plusieurs études menées en Afrique, avec une efficacité signalée contre le portage chronique de l'AgHBs > 95 % et efficacité contre toute infection par le VHB > 80 % [68–72]. Dans ces études, la première dose du vaccin contre le VHB a été administrée à 4 à 6 semaines d'âge, pas dans les 24 heures suivant la naissance. Les résultats d'études préliminaires suggèrent que le portage de l'AgHBe réduit la réponse vaccinale [73]. En plus d'être un marqueur de réplication virale et un élément de signature de la phase de tolérance immune, l'AgHBe présenterait des capacités immunosuppressives limitant la réponse adaptative vis-à-vis du VHB [74] ce qui pourrait contribuer à la moindre efficacité vaccinale chez les enfants exposés à l'AgHBe. En effet, le dysfonctionnement des cellules T effectrices spécifiques du VHB est associé au statut AgHBe circulant (la réponse immunitaire des cellules T spécifiques du noyau du VHB était plus faible chez les patients AgHBe+ que chez les patients AgHBe− (% de répondeurs : 3% vs 23%, P=.00008). Ainsi le VHB persiste à la faveur de ce dysfonctionnement des cellules T spécifique au virus et d'un phénomène global médié par de multiples mécanismes de régulation, y compris l'AgHBe circulant [74].

Le risque de TME VHB en cas de portage de l'AgHBe ou d'exposition à des charges virales ADN VHB supérieures à un million d'UI/mL a été estimé entre 70 et 90% en l'absence d'immunoprophylaxie vaccinale, 20% chez les enfants vaccinés à la naissance et <7% si la vaccination est associée aux immunoglobulines [75]. Cette fréquence élevée est cependant au moins trois fois plus faible que celle observée chez les enfants non vaccinés [75].

Il existe très peu de données issues d'études réalisées en Afrique, mais une revue de la littérature réalisée par Yusuke Shimakawa a rapporté une transmission VHB de la mère à l'enfant supérieure à 30% même lorsque la vaccination est débutée à la naissance sans immunoglobulines à la naissance [48]. Il n'existe qu'un essai non randomisé ayant évalué la

stratégie recommandée c'est-à-dire l'efficacité du vaccin à la naissance par rapport au vaccin à 6 semaines sans immunoglobulines [76]. L'étude réalisée en Côte d'Ivoire a observé un taux de TME VHB de 58,8% chez les enfants fortement exposés dont la vaccination est débutée à 6 semaines et de 37,5% en cas de vaccination débutée à la naissance. Ces travaux prouvent que le risque de TME du VHB reste important en phase de tolérance immune même lorsque la vaccination VHB est initiée immédiatement à la naissance (Tableau 2, Figure 8).

Dans cette méta-analyse concernant l'ASS, Il a été constaté que : (i) en l'absence de mesures préventives, le risque de transmission combiné des mères AgHBe positives en Afrique subsaharienne était significativement inférieur à ceux signalés en Asie (38,3 % contre 70-90 %) et ceci a été attribué à une prévalence plus faible de l'HBeAg chez les mères africaines HBsAg-positives.[77]; (ii) le risque de transmission des mères AgHBe-négatives en Afrique subsaharienne était similaire aux estimations asiatiques (4,8 % contre 5 à 30 %) ; (iii) l'administration du vaccin contre l'hépatite B à la naissance et à > 1 semaine était associée à une réduction du risque de transmission chez les mères AgHBe-négatives mais pas chez les mères AgHBe-positives [48]

Ainsi jusqu'à ce que de nouvelles données sur l'efficacité d'une dose de vaccin à la naissance soient disponibles en Afrique, il est plus prudent de supposer que la dose de vaccin à elle seule ne suffira peut-être pas à prévenir la transmission par les mères AgHBe positives en Afrique subsaharienne [48]. Cependant Bien que la vaccination seule soit moins protectrice que la vaccination plus les injections multiples d'HBIg ($p = 0,03$), le degré de protection reste remarquable [78].

Tableau 3: comparaison entre l'Asie et l'Afrique sub-saharienne du risque de transmission mère-enfant du VHB en fontion des interventions et du statut AgHBe [48, 75,76, 79]

	Risque de transmission des mères Ag HBs-positive AgHBe-positive		**Risque de transmission des mères Ag HBs-positive AgHBe-négative**	
	Asie	Afrique sub-saharienne *	Asie	Afrique sub-saharienne*
Aucune prophylaxie	70–90%	38%	5–30%	5%
Vaccin à la naissance uniquement	20%	32%	<0.5%	0%
Vaccin à la naissance & HBIG* **	5–10%	No data	<0.5%	0%
Vaccin à la naissance & HBIG & traitement antiviral durant la grossesse	<2%**	No data	No data	No data

⋆Estimations de l'analyse actuelle.
**Utilisation du ténofovir comme traitement antiviral.
***HBIG: Immunoglobulines contre l'hépatite B

I.3.2. Administration des immunoglobulines à la naissance

Dès les années 1980, des essais cliniques pionniers ont démontré que le risque de TME peut être réduit à environ 26% par l'administration à l'enfant d'une immunoprophylaxie passive (anticorps humains anti-HBs - HBIG) [38] et à 3 à 7% si l'immunoprophylaxie passive est combinée à la vaccination du nouveau-né, à condition que la première dose de vaccin VHB soit administrée dès la naissance [80]. Alors que le déploiement de cette stratégie a démontré son efficacité en particulier dans les régions à haute prévalence (définies par l'OMS par une prévalence de l'AgHBs+>8%) telles que l'Asie (Taiwan, Chine), de nombreux obstacles économiques et logistiques (chaine de froid) ont empêché celui-ci dans de nombreux pays du Sud, en particulier en Afrique. L'administration à la naissance d'une dose d'HBIG dans les pays en développement n'est plus actuellement recommandée par l'OMS et n'est probablement pas réalisable dans un avenir proche en raison des limites telles que le coût, la disponibilité, et l'obligation du respect de la chaîne de froid qui demeurent très problématiques. Au Burkina

Faso, le coût des HIBG pour la sérovaccination à la naissance est à la charge de la mère, il est d'environ 50 000 francs CFA soit 76,3 euros. Ce montant est inaccessible pour la majeure partie de la population et rend la disponibilité des HIBG rare dans les pharmacies et leur utilisation très sélective (surtout dans les CHU de Ouagadougou).

L'administration adéquate d'immunoglobulines et de vaccin contre l'hépatite B à la naissance s'est avérée être le moyen le plus efficace de prévenir la transmission mère-enfant du VHB [81-83]. En l'absence de données robustes en Afrique, nous savons que dans une population chinoise, bien que l'administration d'immunoglobulines et de vaccin contre l'hépatite B à la naissance ait considérablement réduit les taux de porteurs du VHB, environ 0 à 16 % des transmissions verticales du VHB ne sont pas éliminées par ces interventions [84-87]

I.3.3 Traitement au cours de la grossesse par inhibiteurs de la polymérase.

Il existe désormais d'assez nombreuses études en Asie (mais très peu en Afrique) ayant démontré l'efficacité de la lamivudine, du TDF et la telbivudine initiés au cours des 2e ou début de 3e trimestres de la grossesse pour réduire la TME du VHB en cas de portage maternel de l'AgHBe ou de charges virales élevées [1,32]. Une méta-analyse, récente rapporte une réduction moyenne de 2/3 du risque de TME du VHB grâce à l'initiation d'un traitement antiviral pendant la grossesse [43]. Il y a peu de données sur le TDF et l'allaitement maternel chez la femme mono-infectée par le VHB et le nourrisson exposé. Cependant, on sait que le niveau d'exposition au TDF in-utero est significativement plus élevé que pendant l'allaitement maternel, les concentrations du TDF dans le lait maternel étant faibles [88] ceci permet d'envisager donc la poursuite du traitement même après l'accouchement.

En juillet 2020 les nouvelles recommandations de l'OMS sont que les femmes enceintes testées positives pour l'infection par le VHB avec un ADN du VHB $\geq$ 5.3 log10 IU/mL (200 000 UI/mL) prennent une prophylaxie par le TDF à partir de la 28e semaine de grossesse jusqu' au moins la naissance, pour prévenir la transmission mère-enfant du VHB. Ceci bien sûr en plus des trois doses de vaccin contre l'hépatite B chez tous les nourrissons, y compris la dose à la naissance [89].

Depuis septembre 2019, les recommandations nationales du programme national de lutte contre les hépatites au Burkina Faso sont de traiter par TDF toutes les femmes enceintes infectées

ayant une charge virale ≥ 2000 UI/ml, quel que soit le statut HBe. Le TDF sera débuté à 6-7 mois de grossesse (mais plus tôt si la patiente ne peut être revue avant le terme), et poursuivi jusqu'à 3 mois après l'accouchement [90]. Ces recommandations reposent sur l'expérience pratique des hépatogastro entérologues et mériteraient d'être confirmées par des études scientifiques.

Cette stratégie de prévention commence à être mise en place en Afrique de l'Ouest dans le cadre de programme pilote même si de nombreuses questions restent posées par cette approche dans le contexte africain. La faible disponibilité des tests de dépistage en consultation prénatale, la première consultation prénatale souvent très tardive (30-32^{ème}semaine), le faible accès au traitement pour les mono-infectés par le VHB dans plusieurs régions de l'Afrique, les difficultés de surveillance du traitement pendant et après la grossesse, la durée incertaine pendant laquelle le traitement doit être maintenu après la naissance, le risque de « flare up» (rebond de réplication virale et cytolyse) à l'arrêt du traitement[43], demeurent des obstacles à la mise en place à large échelle de cette stratégie dans les pays à faibles revenus. Enfin, l'expérience acquise avec la PTME VIH montre que l'observance au traitement et le taux de rétention chez les mères totalement asymptomatiques nécessitent des mesures de renforcement et un suivi régulier [91]. Aujourd'hui, le traitement maternel par TDF n'est envisageable que dans les grandes villes du Burkina Faso via la centrale d'achat des médicaments essentiels génériques à un coût de 2900F CFA la boite soit 4,5 euros. Depuis les recommandations nationales de juin 2019, la tendance est à l'application des normes et protocoles de prise en charge des femmes enceintes infectées par le VHB dans l'ensemble du pays (annexe 3).

II. Cadre de réalisation de la thèse

Le travail de thèse s'est construit sur les résultats du suivi en soins courants, au CHU-YO, d'une cohorte de femmes enceintes infectées par le VHB. Initialement niché au sein du projet ANRS 12359 (contrat d'initiation), le travail a débuté le 17/07/2018 à temps partiel sans allocation de recherche. En mars 2020, j'ai bénéficié d'une bourse de la Fondation Pierre Fabre, financement prévu de 2020 – 2023. Je suis également praticienne hospitalière en Hépatogastro-entérologie et, depuis 2019, assistante hospitalo-universitaire en Hépatogastro-entérologie. La carte du district de Baskuy comprenant le CHU-YO est présentée en annexe 4 et 5.

III. Objectifs

1. Objectif général

Faire un état des lieux des méthodes de prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B dans le district de Baskuy à Ouagadougou.

2. Objectifs spécifiques

- Décrire la PTME du VHB en situation réelle dans le district sanitaire de Baskuy la cascade de prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B
- Identifier les principales lacunes existantes dans la cascade de prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B.
- Évaluer la performance de l'AgHBe chez la femme enceinte comme alternative à la PCR pour l'identification des femmes à risque de TME du VHB.
- Estimer le taux de transmission résiduelle mère-enfant dans une cohorte de femmes enceintes AgHBs+ avec traitement maternel et vaccination à la naissance sans immunoglobulines.
- Évaluer l'efficacité d'une stratégie de dépistage familial du VHB à partir de la femme enceinte comme cas index.
- Évaluer de nouvelles stratégies permettant la PTME du VHB et adaptées au contexte socio-économique du Burkina Faso

IV. Etapes de la thèse

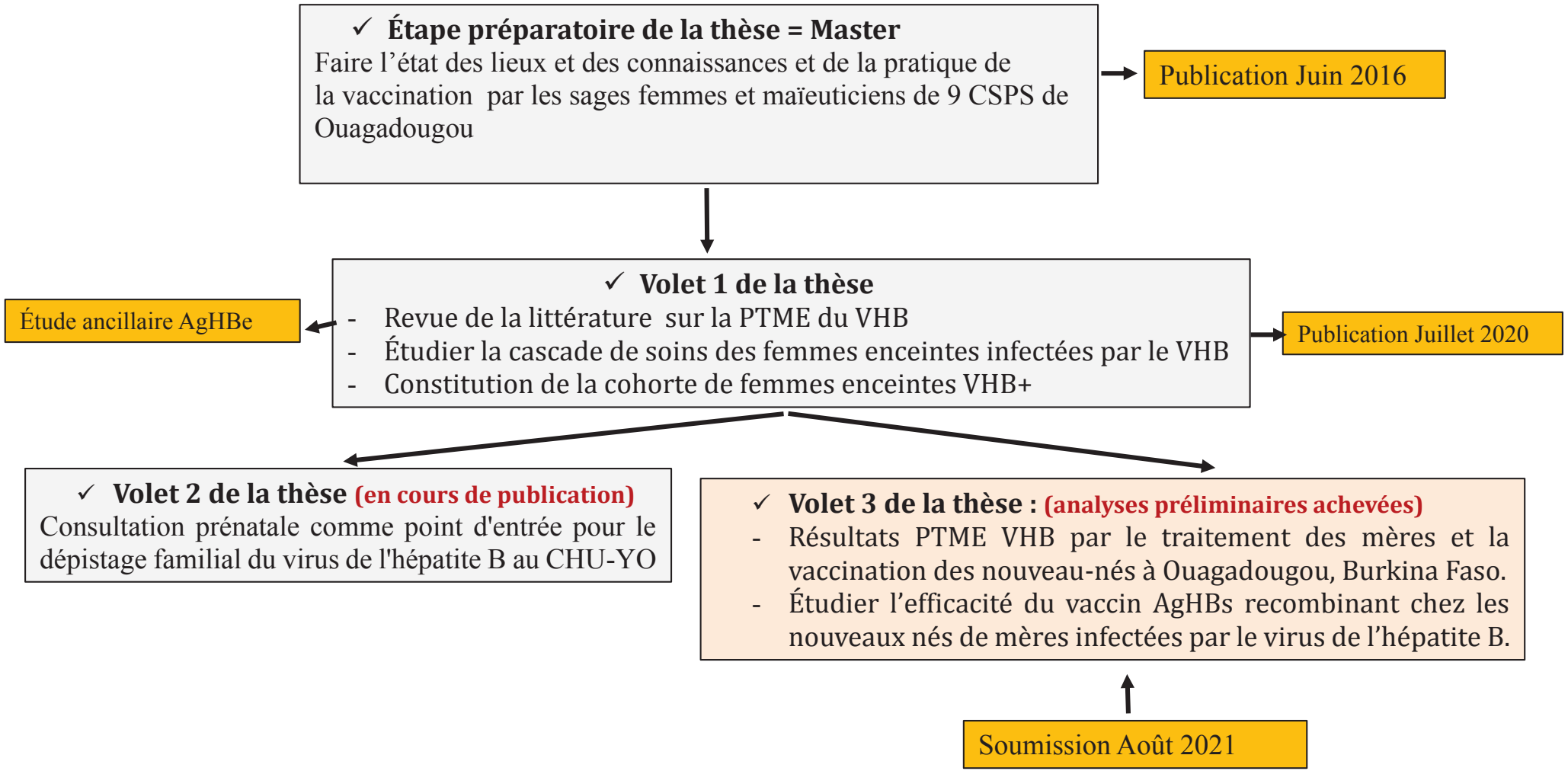


Figure 8 : différentes étapes de la thèse

V. Volet 1: la cascade de soins des femmes enceintes infectées par le VHB et dépistées en consultation prénatale.

- Les résultats de cette étude ont été présentés en communication affichée à l'AFRAVIH du 8 au 11 novembre 2020 sous le titre: Identifier les insuffisances dans la cascade de soins de la transmission mère-enfant du VHB au Burkina Faso: résultats du monde réel (Annexe 6).

- Puis publiés dans le journal Liver International en 2020.

- Received: 11 November 2019 | Revised: 1 January 2020 | Accepted: 1 July 2020

DOI: 10.1111/liv.14592

ORIGINAL ARTICLE

Liver INTERNATIONAL WILEY

Identifying gaps across the cascade of care for the prevention of HBV mother-to-child transmission in Burkina Faso: Findingsfrom the real world

Alice N. Guingané[1] | Alain Bougouma[1] | Roger Sombié[1] | Rachel King[2] | Nicolas Nagot[2] | Nicolas Meda[3] | Philippe Van de Perre[2] | Edouard Tuaillon[2]

[1]Hepatogastroenterology Department, Yalgado Ouedraogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso

[2]Pathogenesis and Control of Chronic Infections, INSERM/EFS, University of Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier,France

[3]Centre MURAZ, Bobo Dioulasso, BurkinaFaso

Correspondence
Alice N. Guingané, Hepatogastroenterology Department, Yalgado Ouedraogo UniversityHospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso.
Email: aliceguingane@yahoo.fr

Funding information
This work was partially supported by the French National Research Agency on HIVand Viral Hepatitis (ANRS).

Handling Editor: Gregory Dore

Abstract

Background: Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) is a challenge forcontrolling the hepatitis B epidemic. In Sub-Saharan countries, pilot interventions including the screening of pregnant women for HBsAg, implementation of anti-HBV therapy and infant immunization within 24 hours of life are initiated and need tobe evaluated. This pilot study aimed to describe the cascade of care for hepatitis B PMTCT in a real life situation, and to identify sociodemographic factors associated with adequate management of pregnant women and infants.

Method: The study was conducted from October 1st, 2014 to February 28th, 2016 inthe antenatal clinics (ANCV) of Baskuy district which comprises nine first-level publichealth centres. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to identify sociodemographic factors associated with the likelihood of retention in the cohort, HBV DNA testing, birth dose delivery and HBsAg testing of the children at6 months of age; $P < .05$ was selected as cut off for significance.

Results: In this prospective cohort study, of 5200 pregnant women consulting for theantenatal visit, 2261 (43.5%) were proposed pre-test counselling and HBsAg screen-ing and 2220 (98.2%) have agreed to screening. Among 1580 (71.2%) women that came back for the post-counselling interview, 75 were positive for HBsAg (4.8%),73 (97.3% of the women provided HBsAg result) consented to medical consultation with hepatogastroenterologists and 53 (72.6%); performed the HBV DNA testing. Forty-seven out of 60 (78.3%; 65.8-87.9) children born alive were immunized for HBV within 24 hours of life. Retention in care was associated with the level of educa-tion of the infant's father, secondary school or higher was associated with a better retention in care of the women (OR: 6.6; $P = .03$).

Conclusion: Our study shows large gaps in HBV PMTCT. Resources for hepatitis B screening, care and prevention including universal access to the vaccine birth dose should be allocated to reduce infection in HBV exposed infants born in Burkina Faso.

KEYWORDS

Mother-to-child transmission, Prenatal consultation, tenofovir, vaccination, viral hepatitis B

Abbreviations: ANCV, antenatal clinics visits; Anti-HBs, hepatitis B virus anti HBs antibodies; CHU-YO, University Hospital Yalgado Ouedraogo; EPI, expanded program on immunization; F2, stage 2 fibrosis metavir score;

© 2020 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

1 | INTRODUCTION

Worldwide, two billion people are estimated to be infected by the hepatitis B virus (HBV) during their lifetime.[1] Despite the availability of an effective vaccine, about 248 million people have de- veloped a chronic infection and an estimated of 780 000 peopledie annually from complications related to HBV.[1] HBV prevalenceis particularly high in sub-Saharan Africa accounting for 60 000 deaths related to hepatocellular carcinoma or hepatic cirrhosis.[1] In sub-Saharan Africa, transmission occurs mainly in the perinatal period and during infancy.[2–4] In 2016, the WHO Member States including Burkina Faso endorsed three global health sector strate- gies to guide actions against HIV, viral hepatitis and sexually trans- mitted infections.[5] Eliminating HBV is one of the key objectives inthe agenda of the World Health Organization.[6] Access to antenatal HBV screening and scale-up of sero-immunization at birth are criti- cal to achieving this aim.[6] Antiviral therapy initiated during preg- nancy combined with hepatitis B vaccine delivered within the first24 hours of life have proven efficacy for the prevention of HBV mother-to-child transmission (PMTCT).[7] In the event of maternal carriage of HBeAg associated with an immune-tolerant phase and high replication level of HBV in chronic hepatitis phase, a significant risk of mother to child transmission (MTCT) persists despite HBV immunization.[8] In sub-Saharan Africa, an estimated residual transmission of 30% has been reported in children exposed to HBeAg, even when immunization is started at birth.[9] In a study from Ivory Coast, 58.8% of children exposed to maternal HBeAg were in-fected with HBV when immunization was started at six weeks, and 37.5% when immunization was initiated at birth.[10] Although limited data are available, these studies suggest that the risk of vaccine failure is high in African children born from mothers with immune tolerant hepatitis B. International guidelines from expert societieslike European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)recommend peripartum antiviral therapy in highly viraemic mothers to prevent HBV MTCT.[11] A modelling of HBV MTCT under multiple prevention programmes underlined the need for implementation of the research priorities and innovationsto avoid the 17 million cumulative HBV-related deaths expected in the period 2015-2030.[12]

With an estimated prevalence of 9.8% in the general population,[13] Burkina Faso is a country of high prevalence for HBV. In the national policy framework, Burkina Faso achieved significant results in confronting HIV with a number of newly infected persons falling 46% from 2010 to 2017,[14] and an action programme initiated againstsexually transmitted infections.[15] Knowledge and recognition of hepatitis B as an important public health concern remain insufficient in the general population of Burkina Faso.[16] One of the major health programmes launched in 2017 in Burkina Faso consists of the imple-mentation of free healthcare for pregnant women and children under 5 years old. However, at present, screening, vaccination againstHBV started at birth and anti-HBV therapies are not included in this programme. The vaccination at birth is recommended by WHO but generally not done in Burkina Faso since the birth dose is not yet in-clude in the national Expanded Vaccination Program (EPI). Recently, programmes including hepatitis B vaccine birth dose and treatment of highly viraemic mothers have been initiated in Ouagadougou to strengthen the prevention of HBV MTCT based on WHO and inter- national guidelines.

This study aimed at evaluating in a real life situation, the gaps inthe cascade of care for the prevention of mother-to-child transmis- sion (PMTCT) of Hepatitis B virus and to identify sociodemographic factors associated with adequate management of pregnant women.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Population and scope of the study

The study was conducted from October 1st, 2014 to February 28th, 2016 in the antenatal clinics (ANCV) of Baskuy, one of the five health

Key points

Our study aimed to assess in real life conditions the gapsin the cascade of care for the prevention of mother-to- child transmission (PMTCT) of Hepatitis B virus based on HBsAg screening, treatment of mothers with tenofovir in the third trimester of pregnancy, and vaccination at birth (first 24 hours of life). The second endpoint was to iden- tify sociodemographic factors associated with adequate management of pregnant women and infants. HBsAg test- ing was well accepted after pre-test counselling and the post-test visit was done for more than two thirds of the women. A majority of HBsAg-positive women referred to the university teaching hospital actually consult the hepatogastroenterologist. For HBsAg-positive women whovisited the hospital, neonatal administration of the birth dose was possible for a significant proportion of children, but universal access to the monovalent dose of hepatitis B vaccine was necessary to improve the effectiveness of PMTCT. Treatment uptake was 100% among pregnant women who were HBsAg-positive with HBV DNA load over 10^6 IU/ml. Younger people with lower education level were at increased risk of non-retention in the cascade of care for HBV PMTCT.

districts of the city of Ouagadougou. The district of Baskuy is composed of neighbourhoods of the downtown of Ouagadougou and comprises nine first-level public health centres, whose administra- tive boundaries include the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center (CHU-YO) facilitating the referral of the patients. There is easy geographic accessibility of the population to health facilities because the average radius of distance throughout the health dis- trict is less than 2 km from homes to health facilities.

The pilot programme for HBV PMTCT includes four successive steps (Figure 1):

1. Training in HBV prophylaxis and screening counselling for healthcare workers.
2. Initiation of HBV screening for pregnant women during the first antenatal consultation in primary care services.
3. Simplified process to refer women screened positive for the hepatitis B surface antigen (HBsAg) to hepatogastroenterology department of the CHU-YO (direct appointment with the hepato-gastroenterologist by phone without going through the gynaecol-ogist or a general practitioner), and to initiate anti-HBV treatment in women with HBV DNA load over 10^6 IU/ml.[17]
4. Initiation of hepatitis B vaccine within the first 24 hours of life (10μg HBsAg, Euvax-B®) proposed for all HBV-exposed newborns.

The primary endpoint was the completion of the HBV infection screening (post-counselling visit), the secondary endpoint was the identification of HBsAg-positive women at risk of HBV MTCT (HBV DNA>10^6 IU/ml), and the last endpoint was the delivery of hepati-tis B vaccine within 24 hours of birth in children born from HBsAg- positive women.

The study population was composed of all pregnant women seenin antenatal consultations, during the period of the study. Women tested positive for HBsAg were referred to the CHU-YO and in- cluded in a cohort of HBsAg carriers after having provided a written informed consent. In this study, no exclusion criteria were applied implicitly or explicitly.

Antiviral treatment with generic tenofovir disoproxil fumarate (TDF, TENVIR® 300 mg) was proposed in the third trimester of pregnancy when HBV viraemia was over 10^6 IU/ml.[12,17,18] Treatment was also proposed in case of fibrosis ≥ F2 or cirrhosis irrespectiveof the level of HBV replication. Fibrosis assessment using transient elastography (FibroScan®compact 530) was proposed to all women included in the cohort.

Child's statuses for HBV and vaccine response were measured at7 months by testing HBsAg and quantification of anti-HBs antibod- ies respectively.

The study was approved by the national Ethics Committee of Burkina Faso (Reference n ° 2017-11-164).

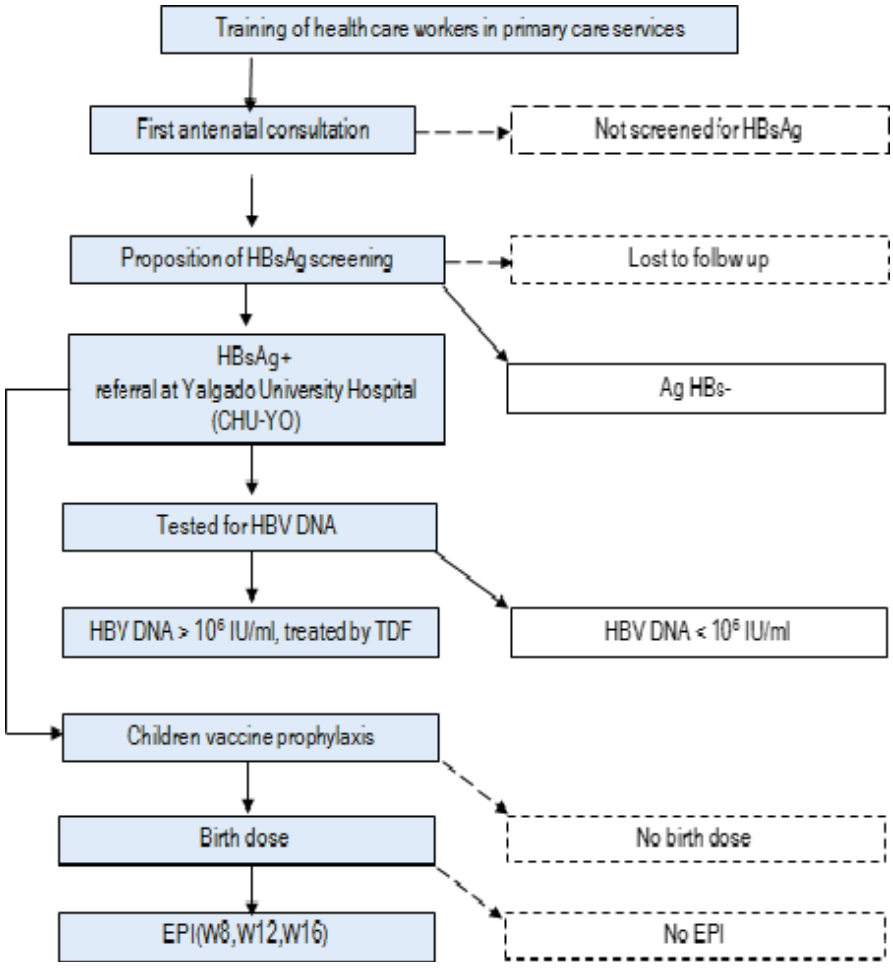
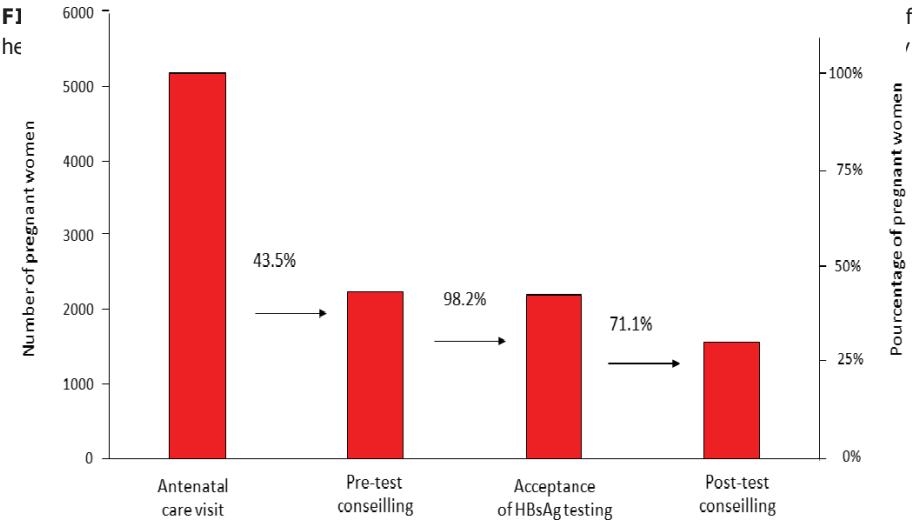


FIGURE 1 Program for HBV PMTCT in nine first-level public health centers of the Baskuy district, Ouagadougou, Burkina Faso, october 1st, 2014 to February 28 th,2016

F1 he



first-level public
28th, 2016

2.2 | Laboratory assays

Three out of nine peripheral health centres had laboratory facilities for HBsAg testing. In the other health centres, women went to private laboratories in the city of Ouagadougou for HBsAg screening. HBsAgand anti-HBs antibodies were tested using Vidas® Ag HBs Ultra and anti-HBs total assays respectively (bioMérieux). HBsAg result was re-corded at the post-counselling visit. The quantification of HBV DNA was performed at the Cerba laboratory of Ouagadougou using the CobasTaqMan HBV test (Roche) having a lower limit of detection of 15 IU/ml and a linearity ranging from 54 to 170 000 000 IU/ml.

2.3 | Cost of the screening and care

The costs of laboratory tests, consultations, monovalent hepatitis B vaccine, antiviral therapy and elastometry were paid by the patients: $ 3.88 for HBsAg testing, $ 3.88 for outpatient consultation, $ 37.02for HBV DNA quantification, $ 5.47 monthly for TDF treatment, $ 7.76 for the birth dose and $ 52.14 for elastometry.

2.4 | Statistics

Statistical analyses were performed on the entire population (co- hort) of pregnant women received at the CHU-YO (including those having financial difficulties in carrying out the various biologicaltests) to understand the sociodemographic factors associated with adequate care pregnant women. The proportion of women who pro- ceeded across the cascade of HBV PMTCT were calculated through the specific steps on the basis of the number of women for whom relevant outcomes took place, divided by the number who had at- tained the preceding step. Specifically, we defined the proportionof participants transferred to care as the total number who reached event two, divided by the number who were recruited (at event one).Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to identify sociodemographic factors associated with the likelihood of retention in the cohort, HBV DNA testing, birth dose delivery and HBsAg testing of the children at 6 months of age: $P < .05$.

Sociodemographic data were collected including mother and father age, education level, marital status, profession. The sociode- mographic adjustment variables used were selected among factors included in the 2010 Demographic and Health Survey programme in Burkina Faso and generally used for studies in sub-Saharan Africa.[19]These data were included in the initial model and with R software; stepwise regression in 'both' directions was carried out result- ing in the final model which was the one with the smallest Akaike Information Criterion. All analyses were done only on observations without missing data.

3 | RESULTS

3.1 | Screening for HBV infection during pregnancy

Over the study period, a total of 5200 pregnant women consulted in the nine peripheral antenatal clinics of the Baskuy district. Among them, 2261 women (43.5%; 95% CI: 42.1-44.8) were offered HBsAgscreening by the healthcare personnel, and 2220 women (98.2%; 97.5-98.7) accepted to be tested. Among women who agreed to screening, 1580 (71.2%; 69.2-73.0) undertook the post-test counsel-ling. Of these, 75 women (4.8%; 3.8-5.9) tested positive for HBsAg (Figure 2).

3.2 | Linkage to care for women tested positive for HBsAg

HBsAg-positive pregnant women were referred to the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center (CHU-YO) for specialty con- sultation. Seventy three of 75 HBsAg-positive women (97.3%; 90.7-99.7) who visited the clinic accepted to be included in the cohort study for a period of 20 months (Figure 3). The demographic and clini- cal characteristics of HBsAg-positive women are presented in Table 1.

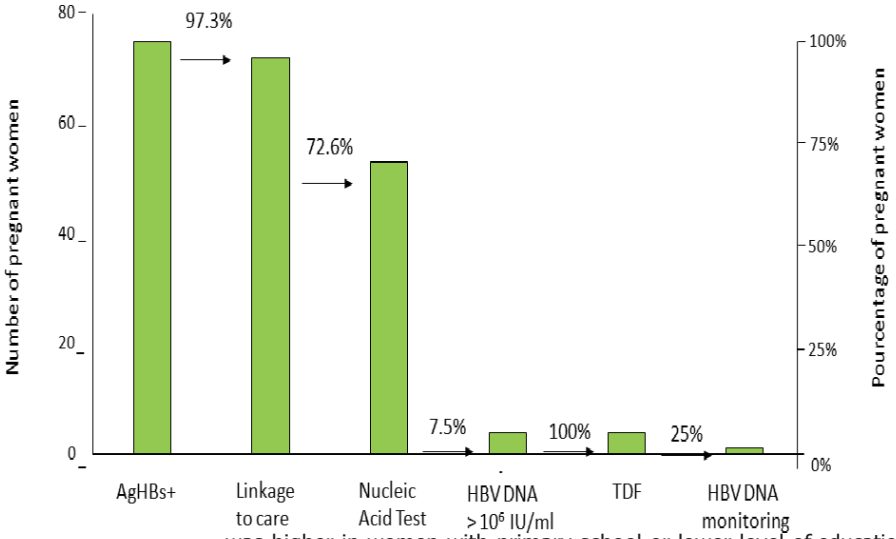


FIGURE 3 Cascade of care of HBsAg carrier pregnant women consulting at the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

Fifty-three out of 73 women (72.6%; 60.9-82.4) were tested for HBV DNA levels, and four (7.5%; 2.1-18.2) had HBV DNA concen- trations over 10^6IU/ml. Seven out of 61 women (11.5%; 4.7-22.2) were tested positive for HBeAg, and three of them had HBV DNA concentration over 10^6 IU/ml (7.3×10^6 IU/ml, 110×10^6 IU/ml, and $> 170 \times 10^6$ IU/ml). According to the national guidelines recommen- dations, these four women initiated treatment with TDF 300 mg daily. None of the 11 women tested by FibroScan required treatmentinitiation because of advances liver fibrosis (>F2).

3.3 | Hepatitis B vaccine immunization of newborns at birth

Sixty livebirths (82.2%), four cases of miscarriage/ stillbirth (5.5%), and nine cases of lost to follow up (12.3%), were recorded (Table 1). The HBV vaccine schedule included, in addition to birth dose within the first 24 hours of life, three doses of immunization againstHBsAg included in the multivalent EPI vaccine at weeks 8, 12 and16 (Figure 4). Among 60 live births, 47 children (78.3%; 65.8-87.9) received the hepatitis B vaccine within the first 24 hours of life. Immunization against HBsAg included in the EPI was administeredat 8 weeks to 59 infants (98.3%; 91.1-100).

Assessment of the vaccine efficacy was done by testing HBsAg and anti-HBs antibodies at 7 months of age. Forty (66.7%; 53.3- 78.3) children were tested, all were negative to HBsAg. All chil-dren had anti-HBs over 10 mIU/ml and 32 out of 42 children (76%) had anti-HBs Abs level over 100 mIU/ml(median [IQR]: 489 IU/ml; [73.5-1000]).

3.4 | Factors associated with retention in HBV cascade of care

The proportion of HBsAg-positive mothers not tested for HBV DNA was higher in women with primary school or lower level of education compared with secondary or higher education levels (OR:5.83; *P* = .016; Table 2). HBV DNA testing was also associated with secondary/ higher education levels of the infant's father (OR: 5.37;*P* = .014; Table 2). The increased odds of HBV DNA testing among women with infant's father of secondary or higher levels of educa- tion, remained significant after controlling for: age, profession when compared with infant's father with a low level of education (OR: 10.04; *P* = .004; Table 3). Additionally, age and being educated for the father, were associated with HBsAg testing at 7 months of agein the multivariate analysis (Table 3). Retention in care was also as- sociated with the level of education of the infant's father, secondary school or higher school were associated with a better retention in care of the women (OR: 6.6; *P* = .03; Table 3).

4 | DISCUSSION

Access to HBV screening during pregnancy remains largely insuffi- cient in Africa[1,2] and pilot intervention programmes aimed to pre-vent mother-to-child transmission of HBV has only recently begunin some African countries. Data from clinical cohorts are needed to assess the opportunities and barriers to implementation of HBVPMTCT in sub-Saharan Africa.

Our study reveals that the first obstacle in strengthening the PMTCT of HBV remains the lack of screening for HBsAg. We ob- served that more than half of the women who attended antenatal clinics were not offered hepatitis B testing and counselling. Health workers may choose not to systematically offer HBV screen-ing because the counselling for hepatitis B infection increasedthe workload in perinatal care services or because HBV testing seemed to be financially inaccessible for some women. As previ- ously reported, motivation factors of health workers include social interaction and recognition, and an economic dimension.[20] The lack of national guidelines for the care of patients infected with HBV in 2015 may have contributed to the insufficient proposal to test the mother for HBV. These missed opportunities to offer HBV

TABLE 1 Characteristics of HBsAg positive (n = 73) pregnant women and newborns (n = 60), Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

Socio-demographic characteristics of pregnant women (n = 73)			
Age (years)		Occupation	
16-22	19 (26.03%)	Housewife	34 (46.57%)
23-29	30 (41.09%)	Saleswoman	15 (20.55%)
30-36	17 (23.29%)	Informal sector	11 (15.07%)
37-43	7 (9.59%)	Civil servant	4 (5.48%)
		Pupil/student	9 (12.33%)
Number of pregnancies		Marital status	
Primigravida (1)	23 (31.51%)	Married	58 (79.45%)
Multiparous (2–4)	45 (61.64%)	Common-law	14 (19.18%)
Large	5 (6.85%)	Single	1 (1.37%)
Gestational age		Level of education	
First trimester	9 (12.33%)	Unschooled	26 (35.61%)
Second trimester	43 (58.90%)	Primary	16 (21.92%)
Third trimester	21 (28.77%)	Secondary	27 (36.99%)
		Higher education	4 (5.48%)
Characteristics of newborns (n = 60)			
Birth outcome		Delivery method	
Prematurity	3 (4.11%)	Vaginal birth	51 (85.00%)
Miscarriage/ Abortion	4 (5.48%)	Caesarean section	9 (15.00%)
Lost to follow-up	9 (12.33%)		
No complications	57 (78.08%)		
Sex		Birth weight	
Female	32 (53.33%)	<2500 g	8 (13.33%)
Male	28 (46.67%)	2500-3000 g	27 (45.00%)
		>3000 g	25 (41.67%)

screening in antenatal care services needs to be further explored. In contrast, we do not believe that a lack of awareness by health workers about the importance of HBV testing during pregnancy was a main cause of the insufficient rate of HBV screening pro- posal, since health care workers were trained for HBV counselling before starting the study and they had good knowledge and under- standing of HBV MTCT.[21] Barriers to maternal healthcare remain another critical issue affecting PMTCT. In Basuky Health District,an estimate of 62% of pregnant women sought the prenatal med- ical consultation in 2015. In the urban context of Ouagadougou,this rate was considered insufficient because the national rate was 72% at that time.[22]

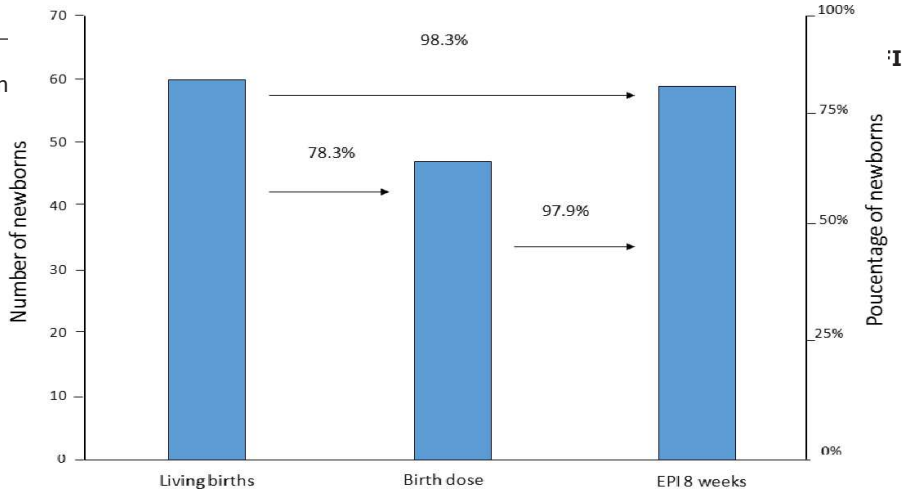
It was not possible in this study to explore the causes of test-ing refusal because the AgHBs testing was done in routine practicewithout additional resources. Further study in needed to addressthis issue in depth. Based on the prevalence of HBsAg observed inour study, we can estimate that a total of 247 women were theoret-ically infected by HBV and that only a third of them were tested and informed about HBV infection during the post-counselling interview. In our study, the acceptance rate of HBV testing was high.

However, a possible triage of women based on the level of out of the pocket financial capacity estimated by health care workers may have biased this result. More than two-thirds of women consulted for the post-test counselling interview. We estimate this rate of effective testing and post-counselling was high and reflects high acceptance of HBV testing by pregnant women as previously reported in South Africa.[23] A widespread screening for hepatitis B is possible in ante- natal care services through a wider access to HBV counselling and if very low or no cost-sharing is applied. Implementation of HBsAg point of care tests may reduce loss to follow-up, and increase the proportion of persons informed of their status.[1,24,25] Text messaging has also demonstrated efficacy in this area and should be evaluated to improve the cascade of detection and management.[26]

Among HBsAg-positive women referred to a liver diseases specialist, we observed a high rate of women having actually consulted at the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center. Although, anti-HBV treatment was not yet universally recommended by the WHO for prevention of MTCT it is considered as an efficient prophy- ment of the HBV replication was an important gap in the cascade of care, with nearly a third of women who did not perform HBV mo- lecular test. Once again, the cost of the nucleic acid test most likely presented an important obstacle to HBV PMTCT. In our study, thecost of the assay - $ 37 -, was rather low compared to the prices of HBV nucleic acid tests in low income settings that frequently exceed $ 100.[28] However, this cost must be considered in relation to the in- come levels in Burkina Faso, with gross domestic product per inhabitant amounting to $ 1810 in 2017.[29] In our study, the achievement of HBV DNA analysis among women who consulted was significantly associated with secondary- and higher-education levels.

Subsidized nucleic acid tests, preferably by point of care testing (POCT) and lowering prices are important in low-income countries, since HBV DNA quantification is essential for therapeutic initiation and monitoring. The use of HBeAg as a surrogate and low cost bio- logical marker typically associated with high HBV replication should be considered for TDF initiation in pregnant women.[30]

The last objectives of our study aimed to report HBV vaccine coverage and initiation of HBV vaccine by the birth dose. Abouttwo thirds of newborns exposed to HBV, benefited from the HBV monovalent vaccine administered within the first 24 hours of life. The hepatitis B containing combination vaccine included in the EPI was administered at eight weeks in almost all children, as coverage of the EPI visit 2 approaches 100%. Currently only a small numberof sub-Sahara African countries offered the birth dose monovalent vaccine that is currently not provided by the Global Alliance for



G U R E 4 Cascade of hepatitis B vaccine delivery in October1st, 2014 to February 28th, 2016

Vaccines and Immunization. In countries where the birth dose pol- icy has not been implemented universally, such as in Burkina Faso, a personalized immunization proposal with a vaccine delivery at birth may be proposed for children exposed to HBV or born from a motherwith unknown status of HBV. Although this strategy is not entirely satisfactory and does not allow for an optimal immunization cov- erage, our results indicate moderate efficacy in implementing the birth dose until the universal adoption of the birth dose policy. In Burkina Faso, reinforcement of HBV PMTCT policy could benefitfrom the addition of viral hepatitis to the list of diseases that are free of charge for pregnant women and children under 5 years old, as wellas cross-cutting joint HIV and viral hepatitis programmes that are well established in this country.

The prevalence of HBsAg carriage observed in our study appearslower than expected based on a previous study carried out on the samples collected during the 2010 Demographic Health Survey.[13] In this nationwide study, a prevalence of 8% was estimated in women of childbearing age in the Ouagadougou region that is higher than the HBsAg prevalence observed in the Baskuy district located in the centre of the city. Our results cannot be extrapolated to the whole country since we did not implement the study in different cities of Burkina Faso using a random selection of pregnant women. The difference cannot be explained by a direct effect of routine immu- nization that was only implemented in Burkina Faso in 2006, after the birth of the generations of women currently of childbearingage. On the other hand, young vaccinated children are probably lessfrequently carriers of HBsAg, which may help reduce intra-familial transmission. It is also possible that the prevalence observed amongwomen who consulted with their results is not representative ofthe prevalence of all women screened, as some of the women who refused the screening or were lost before the post-test counselling may know their seropositivity for HBsAg and/or may be of lower socioeconomic and educational status. The frequency of womenwith an HBV DNA viral load >1 000 000 IU/ml was also lower than expected, but the numbers do not provide a reliable estimate of the prevalence of high viral loads. A carrier rate of HBeAg associated with the immune tolerance phase and high viral load has been re- ported in approximately 20% of pregnant women in the region,[31] a value fairly close to the estimation for young women living in West Africa.[32]

In the context of a country where the cost of HBV prophy- laxis was paid by the patients, younger people with lower educa- tion level were probably at increased risk of non-retention in the cascade of HBV PMTCT. In our study, higher education levels of the mother and infant's father were associated with higher rateof HBV DNA testing in HBsAg-positive mothers and retention in care. These findings suggest that education level may be a main factor for maternal capacity and motivation to commit towards HBV prophylaxis in their infants.

Our study has several limitations. Firstly, the district of Baskuy waschosen for practical and pragmatic reasons but this urban district lo-cated in the capital city of Ouagadougou is not representative of thegeneral population of Burkina Faso. Secondly, missed opportunities tooffer HBV screening in antenatal care services and causes of testing refusal needs to be further explored. Finally, data on financial resourceof participants were not recorded in the study while the impact of fi-nancial resources on the cascade of care is probably very significant.

5 | CONCLUSION

Our study has shown that HBsAg testing during pregnancy and vac- cine initiated at birth are feasible in a routine clinic setting of an urban area. The intervention was feasible for a significant proportion of mothers and children but the universal access to the AgHBs testing, HBV molecular test and hepatitis B vaccine monovalent dose are nec- essary to improve the HBV PMTCT. Measures to support counselling and allocate resources to HBV testing and care in antenatal services are required for this purpose; as well as universal access to the birthdose is essential to control the hepatitis B epidemic in Burkina Faso.

ACKNOWLEDG EMENTS

We thank all pregnant women who voluntarily participated in this study. We also thank the entire Hepatogastroenterology depart- ment at the University Hospital Yalgado Ouedraogo (CHU-YO) where the study was conducte

TABLE 2 Association between the socio-demographic characteristics of pregnant women and the achievement of HBV DNA, birth dose, screening of infants at 7 months and retention in the cascade of care (Univariate analysis), Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

	Assessment of HBV DNA			Birth dose			HBsAg testing at 7 months			Retention in the cascade of care		
Characteristics	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**
Age												
<26 years	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mother (≥26 years)	1.75	(0.59-5.19)	.311	1.98	(0.75-5.26)	.17	2.59	(1.01-6.68)	**0.048**	1.47	(0.58-3.69)	.416
Father (≥26 years)	1.07	(0.98-1.17)	.128	1.07	(0.99-1.16)	.094	1.1	(1.01-1.19)	**0.023**	1.04	(0.97-1.13)	.255
Marital status												
Single/Common-law	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Married	1.73	(0.5-5.97)	.385	1.27	(0.39- 4.07)	.691	1.31	(0.42-4.09)	.64	1.14	(0.32-4.09)	.84
Educationlevel of the mother												
Unschooled	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primary	1.37	(0.37-5.15)	.636	1.1	(0.31-3.86)	.879	.62	(0.17-2.3)	.475	.77	(0.16-3.63)	.74
Secondary/Higher education	5.83	(1.4-24.35)	**.016**	2.94	(0.94-9.2)	.064	3.33	(1.11-10)	**.032**	2.11	(0.66-6.74)	.21
Education level of the father												
Unschooled	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primary	1.52	(0.39-5.91)	.543	3	(0.73-12.25)	.126	2.67	(0.69-10.36)	.157	1.5	(0.31-7.19)	.612
Secondary/ Higher education	5.37	(1.4-20.57)	**.014**	2.18	(0.73-6.55)	.164	5.82	(1.79-18.91)	**.003**	2.66	(0.74-9.58)	.135
Profession of the mother												
Pupil/student Housewife	-	-	-	- 0.36	-	-	-	-	-	-	-	-
Women with income	0.41	(0.04-3.76)	.427	0.67	(0.07-2)	.244	.5	(0.11-2.33)	.378	.1	(0.33-2.17)	**.011**
	0.29	(0.03-2.69)	.277		(0.12-3.85)	.651	.5	(0.11-2.38)	.384	.06	(0.01-0.36)	**.002**
Profession of the father												
Former official	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informal sector	0.24	(0.03-1.96)	.181	0.13	(0.02-1.08)	.059	.17	(0.03-0.84)	**.03**	.77	(0.21-2.91)	.703

Note: Bold values are those statistically significant.

TABLE 3 Association between the socio-demographic characteristics of pregnant women and the achievement of HBV DNA, birth dose, screening of infants at 7 months and retention in the cascade of care (Multivariate analysis), Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

	Assessment of HBV DNA			**Birth dose**			**HBsAg testing at 7 months**			**Retention in the cascade of care**		
Characteristics	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**	**OR**	**(IC 95%)**	***P*-value**
Age												
Mother	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Father	1.12	(1.01-1.25)	**.035**	1 .05	(0.96-1.14)	.299	1.17	(1.05-1.31)	**.004**	1.05	(0.95-1.17)	.329
Education level of the father												
Unschooled	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primary	3.75	(0.68-20.82)	.131	-	-	-	9.81	(1.6-60.14)	**.014**	5.58	(0.71-43.71)	.102
Secondary/ Higher education	10.04	(2.05-49.06)	**0.004**	-	-	-	12.01	(2.73-52.9)	**0.001**	6.6	(1.2-36.27)	**.03**
Profession of the mother												
Pupil/student	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Housewife	.31	(0.03-3.29)	.331	-	-	-	.25	(0.04-1.61)	.146	.06	(0.01-0.44)	**.006**
Women with income	.07	(0.01-0.95)	**.046**	-	-	-	.09	(0.01-0.72)	**.024**	.02	(0-0.2)	**.001**
Profession of the father												
Former official	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Informal sector	-	-	-	0.16	(0.02-1.4)	.098	-	-	-	-	-	-

Note: Bold values are those statistically significant.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Alice N Guingané https://orcid.org/0000-0003-1003-440X

REFERENCES

1. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251330/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?sequence=1.
2. Howell J, Lemoine M, Thursz M. Prevention of materno-foetal transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa: The evidence, current practice and future challenges. *J Viral Hepat*. 2014;21:381–396.
3. Shimakawa Y, Toure-Kane C, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Mother-to-child transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:19–20.
4. Thio CL, Guo N, Xie C, Nelson KE, Ehrhardt S. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: Revisiting the current strategy. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:981–985.
5. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019;https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19.7-eng.pdf?ua=1.
6. World Health Organization. Globalhealthsectorstrategyonviralhepatitis 2016–2021. https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/.
7. Song J, Yang F, Wang S, et al, Efficacy and safety of antiviral treatment on blocking the mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2019;26:397–406.
8. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall E, Gludd C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers (Review). *Cochrane DatabaseSystRev*. 2006;19:1–107.
9. Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment PharmacolTher*. 2016;44:1005–1017.
10. Ekra D, Herbinger K-H, Konate S, et al, A non-randomized vaccine effectiveness trial of accelerated infant hepatitis B immunization schedules with a first dose at birth or age 6 weeks in Côte d'Ivoire. *Vaccine*. 2008;26:2753–2761.
11. Chen HL, Wen WH, Chang MH. Management of pregnant women and children: Focusing on preventing mother-to-infant transmission. *J Infect Dis*. 2017;216:785–791.
12. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al, Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1399–1408.
13. Meda N, Tuaillon E, Kania D, Tiendrebeogo A. Hepatitis B and C virus seroprevalence, Burkina Faso: A cross-sectional study. *Bull World Health Organ*. 2018;96:750–759.
14. ONUSIDA. Burkina Faso/ONUSIDA https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/burkinafaso.
15. CNLS-IST BURKINA FASO. Cadre stratégique de lutte contre le VIH/SIDA et les IST (CSLS) 2006–2010. http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_126291.pdf.
19. National Institute of Statistics and Demography (INSD). Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples (edsbf-mics iv) 2010. https://dhsprogram.com/pubs/pdf/pr9/pr9.pdf.
20. Anaedobe CG, Fowotade A, Omoruyi CE, Bakare R Prevalence, sociodemographic features and risk factors of Hepatitis B virus infection among pregnant women in South western Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2015;20:1–11.
21. Lohmann J, Souares A, Tiendrebéogo J, et al, Measuring health workers' motivation composition: Validation of a scale based on Self-Determination Theory in Burkina Faso. *Hum Resour Health*. 2017;15:1–12.
22. Guingané AN, Meda N, Sombié R, et al, Prevention of moth- er-to-child transmission of hepatitis B in the Urban District HealthBaskuy Burkina. *Faso*. *Open Journal of Gastroenterology*. 2016;6:175–187.
23. Ministère de la santé Burkina Faso. Tableau de bord 2015 des indicateurs de santé http://www.cns.bf/IMG/pdf/tableau_de_bord_2015_ms_vf.pdf.
24. Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, et al, Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *PLoS One*. 2017;12:1–11.
25. Chevaliez S, Pawlotsky JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *JHepatol*. 2018;69:916–926.
26. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, et al, Simultaneous human immunodeficiency virus-hepatitis b-hepatitis C point-of-care tests improve outcomes in linkage-to-care: results of a randomized control trial in persons without healthcare coverage. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:1–8.
27. Daher J, Vijh R, Linthwaite B, et al, PaiNP. Do digital innovations for HIV and sexually transmitted infections work? Results from a systematic review (1996–2017). *BMJ Open*. 2017;7:1–11.
28. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al, Systematic review with me-ta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent moth- er-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment PharmacolTher*. 2017;45:1493–1505.
29. World Health Organization library Cataloguing-in-Publication data. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf.
30. The world bank. GNI per capita, PPP (current international $). https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.PP.CD.
31. Ségéral O, N'Diaye DS, Prak S. 12328 12345 Study Group. Usefulness of a serial algorithm of HBsAg and HBeAg rapid diagno- sis tests to detect pregnant women at risk of HBV mother-to-child transmission in Cambodia, the ANRS 12328 pilot study. *J Clin Virol*.2018;109:29–34.
32. Sangaré L, Sombié R, Combasséré AW. Transmission anténa- tale du virus de l'hépatite B en zone de prévalence modérée du VIH, Ouagadougou. *Burkina Faso*. *Bull SocPatholExot*. 2009; 102:226–229.
33. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: Hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence esti- mation for all world regions. *BMC Infect Dis*. 2012;12:131–210.

16. Giles-Vernick T, Hejoaka F, Sanou A, Shimakawa Y, Bamba I, Traore A. Barriers to linkage to care for hepatitis B virus infection: a qual- itative analysis in Burkina Faso, west Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95:1368–1375.
17. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J ObstetGynecol*. 2016;214:6–14.
18. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261–283.

How to cite this article: Guingané AN, Bougouma A, SombiéR, et al. Identifying gaps across the cascade of care for the prevention of HBV mother-to-child transmission in Burkina Faso: Findings from the real world. *Liver Int*. 2020;00:1–10.
https://doi.org/10.1111/liv.14592

Conclusion du volet 1

La proposition du test de dépistage du VHB reste largement insuffisante dans notre contexte avec seulement 43% des femmes enceintes qui ont été sensibilisées. La réalisation de l'ADN viral reste un frein important à la prise en charge adéquate des femmes enceintes infectées car seulement 25% d'entre elles l'on réalisé durant la grossesse. La prise en charge globale de ces femmes infectées nécessite la prise en compte de leur environnement. En effet, les personnes personnes contacts des femmes enceintes infectées au sein d'un foyer à savoir les partenaires sexuels, les enfants et les autres membres de la famille, doivent également être dépistés prioritairement pour le VHB selon les recommandations de l'OMS [3]. Ainsi les ménages burkinabè qui sont de grande taille (moyenne 5,7 personnes par ménage) selon l'enquête démographique de santé du Burkina Faso de 2010 ont également fait l'objet d'investigations au cours de ce travail de recherche.

VI- Volet 2: la faisabilité d'une stratégie de dépistage du VHB à partir de la femme enceinte comme cas index, partant des données de la cohorte de femmes infectées reçues au CHU-YO

✓ **[Manuscrit 2 : soumis le 3/8/2021 au Bulletin of the World Health Organization]**

Antenatal consultation as an entry point for implementation of hepatitis B virus testing in spouses and children of HBsAg positive women in Burkina Faso

Alice Nanelin Guingané[1], Rémi Kaboré[2], Yusuke Shimakawa[3], Eric Nagaonlé Somé[4], Kania Dramane[5], Amandine Pisoni[6], Nicolas Nagot[6], Rachel King[6], Roger Sombié[7], Nicolas Meda[5], Philippe Van de Perre[6], Edouard Tuaillon[6]

[1]Hepatogastroenterology Department, Bogodogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso
[2] Institut de Santé Publique d'Épidémiologie et du Développement, Université de Bordeaux
[3] Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France
[4]Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)
[5]Centre MURAZ, Bobo Dioulasso, Burkina Faso
[6]Pathogenesis and Control of Chronic and Emerging Infections, University of Montpellier, INSERM, EFS, University of Antilles, CHU Montpellier, Montpellier, France
[7]Hepatogastroenterology Department, Yalgado Ouedraogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso

ABSTRACT

Study context: The prevalence of chronic hepatitis B virus infection remains high in adults and african children born before implementation of HBV vaccination.

Rationale: Antenatal consultation may provide an unique opportunity for a focused testing of children and close household contacts of HBV-infected pregnant women.

Objectives: We evaluated the feasibility of HBV screening in spouses and children, and identifed factors associated with a successful screening uptake and carriage of hepatitis B surface antigen (HBsAg).

Design: Pregnant women who were identified to carry HBsAg at antenatal screening received a post-test counselling at the Yalgado Ouédraogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso. Women were advised to disclose their status to spouses and to encourage their spouses and

children to be screened for HBsAg.

Methodology: Socio-demographic, clinical and biological factors associated with an uptake of family screening and a risk of HBV infection in children and spouses were explored using a multivariable logistic regression.

Results: One thousand pregnant women, found to carry HBsAg, accepted to participate in this study. Of 2,281 spouses and children eligible for the family screening, 651 (28.5%) were successfully tested for HBsAg, including 436/1000 (43.6%) spouses and 215 /1281 (16.8%) children. HBsAg was detected in 55 (12.6%) spouses (median age [IQR]: 33 years [29-38]) and 24 (11.2%) (median age [IQR]: 7 years [4 -12]). Eighty-nine percent of women (n = 886) confirmed that they had disclosed their HBV status to their parteners. After adjusting confounders, the spouses' screening uptake was higher in married couples (adjusted OR for non-married couple: 4.76 [95% CI: 1.88-11.11]; p=0.001), in those who attended the women's first post-test consultation (1.61 [1.18-2.20]; p=0.002), and in spouses to whom the women disclosed their HBV status (2.86 [1.68-4.88]; p=0.0001). HBsAg carriage was higher in those child born before the introduction of hepatitis B vaccination in Burkina Faso in 2006 (4.4 [1.47- 13.15]; p=0.008), among those whose mothers tested positive for hepatitis B e antigen (HBeAg) (11.47 [4.41-29.81]; p=0.0001) and had HBV DNA levels ≥ 200,000 IU/mL (14.04 [4.89-40.28]; p=0.001).

Conclusions: Focused testing of HBV in spouses and children of HBsAg-positive pregnant women provide an opportunity to identify cases of hepatitis B virus (HBV) infection.

Engagement of the spouses in women's disclosure process might increase the screening uptake of the spouses. Children born before the introduction of infant hepatitis B vaccination and those born to women tested positive for HBeAg and high viral load were at a greater risk of HBV infection, and require particular attention for their testing and linkage to care.

Key words: hepatitis B, pregnant women, focused testing, family members, Burkina Faso.

INTRODUCTION

In 2016, according to the World Health Organization (WHO), 27 million people were chronically infected by hepatitis B virus (HBV), and an estimated 10.5% of them were aware of their infection (1). HBV is highly endemic in sub-Saharan Africa where it is transmitted perinatally from mother to child or horizontally in infancy (2-4). In this region, HBV vaccination of infants might have played a critical role in reducing childhood infections, but the prevalence of chronic HBV infection remains high in the adult general population who were born before its wide implementation (5).

In 2016, the WHO Member States, including Burkina Faso, approved three global health sector strategies to guide action against HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections (6). Eliminating HBV as a global public health problem by 2030 is one of the key goals on the WHO agenda (7). The main measures to achieve this objective in Africa include the prevention of mother-to-child transmission (MTCT) through the universal implementation of the hepatitis B birth dose vaccine and antiviral treatment of HBV-infected mothers with high viral loads during the third trimester of pregnancy (8). In addition to creating a new African generation free from HBV through the prevention of HBV MTCT (PMTCT), it is also of prime importance to identify persons who had been already chronically infected with HBV, and to treat those with an increased risk to prevent life-threatening complications such as cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Furthermore, vaccinating susceptible high-risk adults, such as sexual partners or family members of infected persons, might effectively prevent new cases of HBV (9). WHO recommends a focused testing of high-risk groups, such as children and close household contacts of HBV-infected people, followed by a linkage to care and treatment services (2). Antenatal consultation, therefore, may provide an unique opportunity to identify additional cases of hepatitis B virus (HBV) infection in family members of infected pregnant women.

In this study, we assessed the feasibility of a screening strategy targeting family members (spouse and children) of pregnant women identified to carry hepatitis B surface antigen (HBsAg) at antenatal care. We explored socio-demographic characteristics associated with the successful uptake of screening by spouses and children and factors associated with the risk of HBV infection in children.

MATERIAL AND METHODS

Population and scope of the study

This observational study was carried out from September 2014 to September 2019 at the Yalgado Ouédraogo University Hospital Center (CHU-YO) in Ouagadougou, Burkina Faso. The primary outcome of the study was the rate and result of HBV screening among spouses and children of HBsAg positive women. The secondary outcome was the socio-demographique and biological factors associated with HBV infections in spouses and children.

The study was performed within a cohort of HBsAg positive women living in the district of Baskuy. The cohort has been previousely described (10). The district of Baskuy is composed of neighbourhoods of the downtown of Ouagadougou and comprises nine first-level public health centres, whose administrative boundaries include the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center (CHU-YO) facilitating the referral of the patients. As part of the HBV PMTCT program, women attending the antenatal care in any of the primary health centers in the district of Baskuy were systematically offered a screening for HBsAg using rapid diagnostic test (Vidas® HBsAg Ultra). Those tested positive for HBsAg were asked to participate in the study; after giving a written informed consent they were referred to the department of hepato-gastroenterology at the CHU-YO, as previously reported (10).

We estimated that: i) at least 10% of women would be positive for HBeAg (11), ii) at least half of the women would be tested for HBeAg and 10% of their children for HBsAg; iii) mother to child transmission would be at least 10 fold higher in vaccinated children in case of maternal HBeAg carriage (11). Then, we hypothesized that inclusion of at least 1000 women and 200 children would be necessary to explored factors associated with the risk of HBV infection in children.

The HBV screening programme includes four successive steps:

1. Training in HBV screening counselling for healthcare workers in primary care services
2. HBV screening for pregnant women during the first antenatal consultation
3. Simplified process to refer women screened positive for HBsAg to hepatogastroenterology department of the CHU-YO

4. Then, women included in the cohort were advised by a hepatologist and a study nurse to disclose their infection status to their spouses and to invite their husbands and children for HBV screening. The post-test counselling took approximately 25 minutes for each woman and included the explanation of the disease and the potential risk of transmission to her baby and the rest of her

family. The counselling was conducted in French or in Mooré, depending on the woman's choice. Women were then advised to have hepatitis B e antigen (HBeAg) and HBV DNA testing. In this PMTCT program, a total of six visits were planned at the CHU-YO: three visits during pregnancy (the first visit (day 1), month 1 (one month after the first visit), and month 2), and another three visiths after delivery (week 2, month 3 and month 6 postparum). At each follow-up visit women were reminded by a study physician for the screening of family members. The EPI vaccination was systematically controlled at the hospital using the vaccination record and by interviewing mothers. As part of the routine care women were informed of the benefit of HBV vaccination for unvaccinated children born before introduction of HBV vaccination into the EPI program (2006). Spouses tested positive for HBsAg were informed of the potential benefit of treatment of chronic HBV infection depending on eligibility criteria. Spouse tested negative for HBsAg were informed of the benefit of vaccination in absence of natural immunization against HBV.

Woman and spouse sociodemographic and clinical data were collected for the following variables: age, education level, marital status, and profession. We also recorded the following variables for women: number of previous pregnancies, gestational age at baseline, HBeAg serological result, HBV DNA levels, retention in care, whether they could complete the payment for the examinations related to pregnancy and HBV management, whether they were aware of HBV status before the index screening, whether they disclosed their HBV status to her spouse after the screening. The study was approved by the national Ethics Committee of Burkina Faso (Reference n ° 2017-11-164).

Laboratory assays

Biological analyses for women, spouses and children were carried out at the Cerba laboratory in Ouagadougou for HBsAg and HBeAg using an enzyme-linked fluorescent assay (VIDAS®, bioMérieux). The quantification of HBV DNA was performed using the CobasTaqMan HBV test (Roche) having a lower limit of detection of 15 HBV DNA IU/mL and a linearity ranging from 54 to 170,000,000 IU/mL. The cost of laboratory tests and preventive measures were paid by study participants: $ 3.88 for HBsAg test, $ 37.02 for HBV DNA quantification, and $ 7.76 for a monovalent hepatitis B vaccine for the birth dose.

Statistical analysis

The current analyses included all HBsAg-positive pregnant women evaluated at the CHU-YO, irrespective of whether they could complete biological tests recommended by the study staff. Retention in care was defined as completing at least five visits out of the six planned visits. Differences in HBeAg positivity and level of HBV DNA in four age groups were analyzed using the Fisher's exact test.Univariable and multivariable logistic regression analyses were used to identify factors associated with the successful uptake of screening and factors associated with HBsAg-positivity in the spouses and the childrens. All the variables significantly associated ($p < 0.05$) in univariable analysis were included in the initial model using R studio (Rx64 3.4.2), and we used a conditional logistic regression model and adopted a step-by-step manual selection strategy back to a significance level of 5% to identify significantly associated variables in a multivariable model. A complete case analysis was done by excluding those with missing data.

RESULTS

Characteristics of HBsAg-positive pregnant women

A total of 1000 women tested positive for HBsAg during antenatal visits and consecutively included in the cohort (index cases) were invited to participate in the assessment of the screening strategy for family members. Characteristics of HBsAg positive women were presented in the Table 1. The mean age (± SD) was 27 (± 5.8) years old. Most women reported having informed their spouse of their infection status (88.6%).

Five hundred and seventy-eight women (57.8%) tested for both HBV DNA quantification and HbeAg (Figure 1); the prevalences of positive HBeAg and high viremia (≥200 000 IU/mL) were 62/578 (10.7%) and 56/578 (9.7%), respectively. Among 62 HBeAg-positive women, 38 (61.3%) had high viremia ≥ 200 000 IU/mL. In 516 HBeAg-negative women, a small proportion (3.5%, 18/516) had high viremia ≥ 200 000 IU/mL. The prevalence of HBeAg carriage and high HBV DNA levels ≥ 200 000 IU/mL gradually decreased with women's age ($p < 0.0001$ and $p = 0.01$, respectively). HBeAg carriage and viral load ≥ 200,000 IU/mL were mainly observed in women aged less than 30 years, and the prevalence of HBeAg was particularly high in those aged < 20 years (20%, 16/80) (Figure 2A, 2B, 2C).

Factors associated with a successful uptake of HBsAg testing in spouses and children

A total of 2,281 eligible family members were identified from the index women, including 1,000 spouses and 1,281 children. Among them, 651 (28.5%) family members were screened, including 436 out of 1000 (43.6%) spouses and 215 out of 1281 (16.8%) children. The distribution of a household size (ie the number of children) is presented in Table 2. Households with one child were predominant (37.5%), but 173 households (17.3%) had at least four children (17.3%).

Socio-demographic factors associated with the spouses' uptake of HBsAg testing were explored (Table 3). After adjusting for confounding factors, the spouses' screening uptake was significantly higher in married couples, in couples with a high level of education, in women who retained in care, in spouses who attended the women's first post-test hepato-gastroenterology consultation, and in spouses to whom the women disclosed their HBV status. Next, we explored socio-demographic factors associated with the uptake of child HBsAg testing (Table 4). In multivariable analysis (Table 4), women's retention in care (adjusted OR = 3.27 [95% CI: 2.14, 4.98]; p value = 0.001), higher education level of women (2.91 [1.42, 5.94]; p-value = 0.002), and the sharing of woman's status with her spouse (2.81 [1.16, 6.8]; p value = 0.02) were significantly associated with the higher uptake of HBV screening in children.

Factors associated with a child HBV infection

Among the family members screened, 82 (12.4%) tested positive for HBsAg, including 55/436 (12.6%) spouses (median age (IQR): 33 years [29-38]) and 27/226 (11.9%) children (median age (IQR): 7 years [4 -12]). Of 27 HBsAg-positive children, 15 had a father screened for HBsAg, and 3 out of 15 fathers of HBsAg-positive children (20%) were tested also positive for HBsAg (data not shown). In 13 HBsAg-positive children whose siblings were also tested, 6 (46%) had another sibling positive for HBsAg, and in one household the father and the two children were carriers of HBsAg (data not shown). We analysed whether maternal HBV markers associated with HBsAg carriage in children (Table 5). In multivariable analyses, maternal HBeAg carriage (8.57 [2.49, 29.48]; p = 0.001), high HBV DNA levels ≥ 200,000 IU/mL (6.83 [1.61, 28.95]; p = 0.0001) were significantly associated with positive HBsAg in children. A larger sibship size was also associated with a higher risk of child HBV infection; children whose families had at least 4 children had 5.4 times higher risk of HBV infection (95% CI: 1.40, 20.77; p = 0.023) than those with 1-2 children. In terms of the year of birth, those born in 1994-2006 (before the introduction of hepatitis B vaccination in the Expanded Programme on Immunization (EPI) in Burkina Faso) had the highest rate of HBsAg carriage, followed by the group of children born between 2007 and 2012 (after the introduction of hepatitis B vaccines in the EPI). We did not observe any association between HBV status of the

father and HBV infection in children (Figure 3B). There was no association between HBV status of the spouse and women's viral replication (either HBeAg positive or high viremia ≥ 200,000 IU/mL) (Figure 3A).

DISCUSSION

Household contacts of HBV-infected persons are theoretically at increased risk of contracting HBV infection (12). WHO therefore recommends to focus testing in sexual partners, children and close household contacts of people infected by HBV (9). Since the uptake of antenatal care is generally high in pregnant women in sub-Saharan Africa, HBsAg testing of family members of women found to carry HBsAg may offer a unique opportunity to identify additional cases of HBV infection in this region. Moreover, in Burkina Faso, the fertility rate is estimated at 5.19 children per woman and the average size of households at 5.7 persons (13), indicating that the successful implementation of such a strategy should have a greater impact than in a society where a nuclear family with a small household size is the norm. In this study we shown that: i) antenatal consultation is an effective entry point for screening of HBV infection in spouses and children in Burkina Faso, ii) disclosure of the woman HBV status to the spouse is critical to ensure an a high rate of spouse and children screening, iii) children born before EPI and from mother with HBeAg carriage and high HBV DNA level were at higher risk of HBV infection.

Only a few studies exist in sub-Saharan Africa evaluating HBV infection in close family contacts. In our study, most of the HBV-infected women disclosed their HBV status to their spouses, and about alf of the spouses accompanied the women for their first post-test specialist consultation, and accepted to have HBV testing. These findings strongly support the feasibility of the focused HBV testing strategy used in this study. Factors associated with testing in men were level of education of the couples, and adequate income for the consultation fees required for pregnancy and HBV management.

Disclosure of women's HBV status to partner was found to be strongly associated with a successful screening of spouses, highlighting the importance of sharing the infection status in the couple. In our strategy, pregnant women were the first to be tested for HBV during the antenatal consultations. They were then advised to disclose their status to their partner and to encourage them to be tested (14). The high rate of disclosure to the spouses in our study, however, might be related with a selective study population, since our analysis only included women who consented to be enrolled

in the study (10). Hence, they might be more motivated to adhere to the healthcare workers' recommendations to share their status with their spouses compared to the women having refused to participate in the study (10). As has been previously reported in studies on HIV testing in Burkina Faso, disclosure rate is often lower in women tested as part of a routine antenatal care than in those voluntarily tested (15,16), because antenatal screening is most often carried out at the initiative of the health worker based on the screening protocol. Franklin S et al. previous evaluated in Zambia the frequency of disclosure and HBV testing among first-degree relatives, sexual partners, and any other persons living in the same household as the index HBV-infected person. The study found that, of 776 eligible contacts of 79 index cases, only 326 (42.1%) were disclosed to, 77 (9.9%) were tested, 67 (8.6%) received results and 8 (11.9%) were found to carry HBsAg (17).

In our study, the retention in care, high education level of women, and the sharing of status within the couple were found to be associated with higher screening uptake in children. According to the national Demographic and Health Survey (DHS) in Burkina Faso, men have a predominant role in women's health care decision making (13). Thus, male involvement during prenatal care seems essential to improve PMTCT, and linkage of HBV-infected women to HBV treatment services.
Health workers also have probably an important contribution to the success of HBV PMTCT and children screening. Indeed, retention in care of HBsAg-positive women, which promotes the uptake of their children for HBV screening, requires quality services during prenatal consultations and innovative strategies to involve spouses. Health workers should be able to identify and support women who have a difficulty in communicating their HBV status to a spouse.

Allocate resources for facilitating HBV testing in spouse and household contacts of HBV-infected women would be essential.

In highly endemic settings, most of HBV transmission occured at birth or during childhood, especially before the wide implementation of infant hepatitis B vaccination (18). In Burkina Faso, the prevalence of antibody to HBV core (anti-HBc), a marker of previous exposure to HBV, has been reported to be >80% in adults (19). In such a context, whether partners or spouses of persons with chronic HBV infection have higher prevalence of HBV than the general population remains highly debated. Indeed, the WHO recognizes that in settings where the prevalence of HBsAg in general population exceeds 2%, a focused testing in high-risk populations alone will be insufficient to identify HBV-infected people and recommends the general population testing (ie, all adults

should have HBsAg screening, followed by linkage to care) (2). In our study, a high prevalence of HBsAg was observed in spouses (12.6%), but this prevalence was comparable to a prevalence previously reported in men (10.5%; 95% CI: 9.6–11.4) through a general population testing in Burkina Faso (mean age: 31.9 years, range: 15-59 years) (20). Nevertheless, in the 2010-2011 DHS survey in the country, a higher HBV seroprevalence was observed among individuals whose partners were infected compared with those whose partners were not infected (11.7% vs 8.1%, respectively) (20), suggesting that focused testing might more efficiently find new cases compared with the general population testing.

Similarly, since most adults were exposed to HBV during childhood in Burkina Faso (19), only a few might remain susceptible to a new HBV infection in adulthood. In this context, it is also controversial whether screening adults for HBsAg is an effective way to identify susceptible adults who should benefit from catch-up hepatitis B vaccination (21). Indeed, incidence rate of sexually transmitted HBV infection among couples is not well studied for HBV (22), especially in sub-Saharan Africa. Further studies are needed to assess the risk of sexual transmission of hepatitis B among couples in the African context.

In children, about 10% were tested positive for HBsAg. This high prevalence rate can be explained by: i) the fact that all of these children have HBsAg-positive mothers, and ii) birth dose vaccination has not been provided as part of the EPI in Burkina Faso. The risk of MTCT from HBV-infected mothers in the absence of any vaccination is high: about 40% from HBsAg-positive HBeAg-positive mothers and 5% from HBsAg-positive HBeAg-negative mothers in sub-Saharan Africa (23, 11). Interestingly, a higher risk of HBsAg positivity was observed in children born before 2006, the year when infant hepatitis B vaccination was introduced into the EPI in Burkina Faso as a pentavalent vaccine scheduled at 8, 12, and 16 weeks of life. Those born before 2006 were four times more likely to be infected with HBV than those born after 2006, suggesting a protective effect of the infant hepatitis B vaccination (8, 12, 16 weeks) without birth dose vaccine and immunoglobulin. The rate of HBV infection in newborns and infants in African countries where HBV prophylaxis is based on a vaccination starting at 6-8 weeks without neonatal immunoprophylaxis remains to be explored (11, 24). In Burkina Faso, the rate of pentavalent (DTP-HepB-Hib) vaccination with the EPI was estimated at 99% in 2019 [25]. A recent study, carried out in rural and urban areas in Burkina Faso, showed that the risk of HBV infection in children remains substantial despite a vaccination coverage of 82.6% (26). HBsAg was positive in 3.4% (9/265) of children and among them, seven completed three doses of pentavalent vaccine without birth dose, and five had a mother

infected by HBV (26), indicating the urgent need to implement birth dose vaccine to prevent HBV PMTCT. The Gavi, the Vaccine Alliance, recently published a strategic plan to support the implementation of birth dose vaccination in the first 24 hours of life using a monovalent vacccin (27). While some west African countries, such as Senegal in 2016 and Benin in 2020, sucessfully integrated this birth dose vaccination into the EPI, in Burkina Faso it is only scheduled for 2022.
In Côte d'Ivoire, Ekra D et al. found that even in infants who only receved hepatitis B vaccination starting at 6 weeks of life, the risk of HBV MTCT was negligible (0%) if their mothers are positive for HBsAg but negative for HBeAg (28). But this study confirmed a substantial risk from HBeAg-positive mothers with a residual transmission rate of 59% (23, 24). In our study we observed a six-fold higher rate of HBsAg carriage in children born to HBeAg-positive women compared to children born to HBeAg-negative women. It is well establish that HBeAg carriage and HBV DNA levels over 200,000 IU/mL during pregnacy are the main risk factors for HBV MTCT (29). Futhermore, in 6 out of 13 HBV-infected child cases (46%) another sibling was also tested positive suggesting that HBV infection in children might be clustered in family of HBeAg-positive women.

We also found that a large sibship size was associated with a higher risk of HBV infection in children. This could be explained by: i) a higher risk of horizontal transmission between children in a larger household; and ii) a greater chance of having an elder sibling born before the introduction of hepatitis B vaccination into the EPI, who is less likely to have been protected by immunization.

Our study has some limitations. It is not representative of households in the whole of Burkina Faso; it is a cohort of pregnant women from one of the five districts in the capital city of Ouagadougou and who were followed by hepatologists at the CHU-YO. The costs of the various examinations were borne by households. This might be a strength of the study because this reflects real-life situations to evaluate the uptake of HBV screening, but also a disadvantage because we could not test all spouses and children to estimate the prevalence of HBV.

Conclusion:

HBV testing in family members of women identified to carry HBsAg at antenatal care may be a promising approach for HBV diagnosis and linkage to care of exposed children and spouses. Our study confirmed how sharing HBV status within couples is critical for successfully testing men and children for HBV. Children born before the introduction of hepatitis B vaccination, and those born to women tested positive for HBeAg and high HBV viral load were at a greater risk of HBV infection; they should be further prioritized for HBV screening and linkage to care. In HBV PMTCT

programs, post-test counseling is a crucial time to encourage spouses and children to be tested for HBsAg. Complementary screening strategies targeting spouses and children of HBV-infected women should be integrated into a routine antenatal care in sub-Saharan Africa to reach the global hepatitis elimination goals.

Bibliography

1. World Health Organization. Principaux repères Hépatite B 2020. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

2. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251330/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?sequence=1.

3. Howell J, Lemoine M, Thursz M. Prevention of materno-foetal transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa: the evidence, current practice and future challenges. J Viral Hepat 2014; 21:381-96.

4. Shimakawa Y, Toure-Kane C, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Mother-to-child transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis 2016; 16:19–20.

5. McNaughton AL, Lourenc¸O J, Bester PA, Mokaya J, Lumley SF, Obolski U, et al. Hepatitis B virus seroepidemiology data for Africa: Modelling intervention strategies based on asystematic review and meta-analysis. PLoS Med 2020; 17:1-22.

6. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251330/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?sequence=1.

7. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19.7-eng.pdf?ua=1

8. World Health Organization| Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/

9. Spearman C W, Afihene M, et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 900–09.

10.Guingané A N, Bougouma A, Sombié R, King R, Nagot N, Meda N, Van de Perre P, Tuaillon E. Identifying gaps across the cascade of care for the prevention of HBV mother-to-child transmission in Burkina Faso: Findings from the real world. Liver Int 2020; 40 :2367-2376.

11. Keane E, Funk AL, Shimakawa Y.Aliment Pharmacol Ther 2016; 44:1005-1017

12. Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. Intervirology 2008; 51:7–13

13. National Institute of Statistics and Demography (INSD). Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples (edsbf-mics iv) 2010. https://dhsprogram.com/pubs/pdf/pr9/pr9.pdf.

14.Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi D K, Viho I, Leroy V, Desgrées-du-Lou A. When Do HIV-Infected Women Disclose Their HIV Status to Their Male Partner and Why? A Study in a PMTCT Programme, Abidjan. PLoS Med 2007; 4:1912-20.

15. Issiaka S, Cartoux M, Zerbo OK, Tiendrebeogo S, Meda N, Dabis F, et al. Living with HIV: women's experience in Burkina Faso, West Africa. AIDS Care 2001; 13:123-8.

16. Nebie Y, Meda N, Leroy V, Mandelbrot L, Yaro S, Sombie I, et al. Sexual and reproductive life of women informed of their HIV seropositivity: a prospective study in Burkina Faso. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2001; 28:367-72.

17. Franklin S, Mouliom A, Sinkala E, Kanunga A, Helova A, Dionne-Odom J, Turan JM, Vinikoor M. Hepatitis B virus contact disclosure and testing in Lusaka, Zambia: a mixed-methods study. BMJ Open 2018; 8: 1-9.

18. Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa. Gut 1996; 38:S5-12.

19. Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Somé A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tarnagda Z, Tinto H, Tanaka J. The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: a random sampling survey. BMC Infect Dis 2020; 20:1-14.

20. Meda N, Tuaillon E, Kania D et al. Hepatitis B and C virus seroprevalence, Burkina Faso: a cross-sectional study. Bull World Health Organ 2018; 96: 750–759.

21. McNaughton AL, Lourenço J, Bester PA, Mokaya J, Lumley SF, Obolski U et al. Hepatitis B virus seroepidemiology data for Africa: Modelling intervention strategies based on a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2020;17(4):1-22.

22. Zhang L, Wang Y, Huang Y et al. Prevalence and Risk for Sexual Transmission of Hepatitis B in 15 Million Rural Couples Aged 20–49 Years in China: A Cross-Sectional Study. Sci Rep. 2017; 7: 1-7.

23. Nayagam S, Shimakawa Y, Lemoine M. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. J Viral Hepat 2020; 27:342-349.

24. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8

25. Institut national de la statistique et de la démographie (INSD). Annuaire statistique 2019. Accessed 04 September2021,<https://www.insd.bf/contenu/pub_periodiques/annuaires_stat/Annuaires_stat_nationaux_BF/Annuaire_Statistique_National_2019.pdf.>

26. Sanou A M, Ilboudo A K, Meda Z C, Togozia A, Coulibaly A, Cissé A, Sagna T et al. Hepatitis B vaccination in Burkina Faso: prevalence of HBsAg carriage and immune response in children in the western region. J Infect Dev Ctries 2018; 12:1002-1008.

27. Gavi's vaccine investment strategy (VIS for the 2021–2025 strategic period). https://www.gavi.org/our-alliance/strategy/vaccine-investment-strategy

28. Ekra D, Herbinger KH, Konate S, Leblond A, Fretz C, Cilote V, Douai C, Da Silva A, Gessner BD, Chauvin P. A non-randomized vaccine effectiveness trial of accelerated infant hepatitis B immunization schedules with a first dose at birth or age 6 weeks in Côte d'Ivoire. Vaccine. 2008 May 23;26(22):2753-61.

29. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, Guingané A et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2021; 21:85-96.

Table 1. Socio-demographic, clinical and biological characteristics of HBsAg-positive pregnant women (n=1000)

Age (years)	N (%)
16-22	235 (23.5%)
23-29	404 (40.4%)
30-36	284 (28.4%)
37-43	77 (7.7%)
Occupation (N=999)	
Housewife/Farmer	483 (48.3%)
Student	148 (14.8%)
Informal sector	180 (18.0%)
Sales woman	120 (12.0%)
Civil servant	68 (6.8%)
Number of pregnancy	
Primiparous (1)	375 (37.5%)
Multiparous (2–4)	563 (56.3%)
Large multiparous (>4)	62 (6.2%)
Marital status	
Married	960 (96.0%)
Single	40 (4.0%)
Gestational age (N=954)	
First trimester	122 (12.8%)
Second trimester	484 (50.7%)
Third trimester	348 (36.5%)
Level of education (N=974)	
No education	244 (25.0%)
Primary	188 (19.3%)
Secondary	401 (41.1%)
Superior	141 (14.4%)
Disclosure of positive status to the spouse/partner	
Yes	886 (88.6%)
No	114 (11.4%)
First post-test specialist consultation with the spouse/partner	
Yes	497 (49.7%)
No (alone)	503 (50.3%)
Timely birth dose <24h in neonates (N=592)	
Yes	521 (88%)
No	71 (12 %)
Knowledge of HBV-positive before the index screening	
Yes	30 (3.0%)
No	970 (97.0%)
Number of children	
0	375 (37.5%)
1	238 (23.8%)
2	214 (21.4%)
3	111 (11.1%)
4-7	62 (6.2%)

HBeAg (N=689)	
Negative	618 (89.7%)
Positive	71 (10.3%)
HBV DNA (N=623)	
<15 IU/mL	155 (24.9%)
15-1999 IU/mL	305 (48.9%)
2000-199999 IU/mL	104 (16.7%)
>=200 000 IU/mL	59 (9.5%)
Transaminases (IU/mL**) (N=701)**	
[0,40]	681 (97.1%)
(40,80]	10 (1.4%)
(80,160]	4 (0.6%)
(160,240]	2 (0.3%)
(240,1.7e+03]	4 (0.6%)

Table 2. Screening for family members by a household size (number of children in each household)

*Ongoing pregnancies

	Women (n=1,000)	Spouses (n=1,000)		Children (n=1,281)		Children & Spouses (n=2,281)	
Children per household	Number (%)	Screened (%)	HBsAg + (%)	Screened (%)	HBsAg + (%)	Screened (%)	HBsAg + (%)
0	375 (36.8)*	174 (46.4)	24 (13.8)	-	-	174 (46.4)	24 (13.8)
1	238 (23.8)	106 (44.5)	15 (14.1)	56 (11.8)	6 (10.7)	16 (34)	21 (12.9)
2	214 (21.4)	93 (43.4)	10 (10.7)	77 (11.9)	9 (11.7)	170 (26.5)	19 (11.2)
3	111 (11.1)	44 (39.6)	4 (9.1)	60 (13.5)	3 (5.0)	104 (23.4)	7 (6.7)
4	35 (3.5)	12 (34.3)	2 (16.6)	15 (8.6)	4 (26.7)	27 (15.4)	6 (22.2)
5	21 (2.1)	6 (28.6)	0 (0)	7 (5.5)	2 (28.6)	13 (10.3)	2 (15.4)
6	5 (0.5)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)
7	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total		**436 (43.6)**	**55 (12.6)**	**215 (34.4)**	**24 (11.2)**	**651 (28.5)**	**79 (12.1)**

Table 3. Factors associated with a successful uptake of HBV screening in spouses

Variables	Total	Accepted for screening in spouses (%)	Crude analysis OR	95% CI	P-value	Adjusted analysis* OR	95% CI	P-value
Woman's age (year)								
≤ 22	235	100 (42.6)	1.00	-	0.6668			
23-29	404	184 (45.5)	1.13	[0.81-1.56]				
30-36	284	117 (41.2)	0.93	[0.66-1.33]				
≥ 37	77	35 (45.4)	1.09	[0.65- 1.83]				
Spouse's age (year)								
≤ 22	13	5 (38.5)	1.00	-	0.8731			
23-29	208	89 (42.8)	1.20	[0.38-3.78]				
30-36	402	178 (44.3)	1.27	[0.41-3.94]				
≥ 37	237	164 (69.2)	1.35	[0.43-4.22]				
Number of pregnancy								
Primiparous (1)	333	147 (44.1)	1.00	-	0.0631			
Multiparous (2–4)	564	237 (42.0)	0.87	[0.66-1.15]				
Large multiparous (>4)	103	35 (34.0)	0.57	[0.36-0.91]				
Knowledge of HBV-positive status during the post-test consultation								
Yes	918	391 (42.6)	1.00	-	0.0307			
No	82	44 (53.7)	2.30	[1.08-4.87]				
Gestational age								

First trimester	122	69 (56.5)	1.00	-	<0.0001			
Second trimester	484	229 (47.3)	0.69	[0.46-1.03]				
Third trimester	348	121 (34.8)	0.41	[0.27-0.62]				
Marital status								
Maried	960	427 (44.5)	1.00	-	0.0063	1.00	-	0.001
Non-maried	40	8 (20)	0.33	[0.15-0.73]		0.21	[0.09-0.53]	
Spouses level of education								
No education	309	109 (35.3)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	0.0063
Primary	255	104 (40.8)	1.27	[0.90-1.79]		1.09	[0.73-1.64]	
Secondary	357	167 (46.8)	1.62	[1.19-2.22]		1.18	[0.79-1.76]	
Superior	76	56 (73.7)	5.16	[2.95-9.05]		3.62	[1.73-7.58]	
Women level of education								
No education	244	84 (34.4)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	0.0092
Primary	188	63 (33.5)	0.96	[0.64-1.44]		0.97	[0.61-1.54]	
Secondary	401	188 (46.9)	1.93	[1.38-2.69]		1.75	[1.16-2.65]	
Superior	141	82 (58.2)	2.65	[1.73-4.05]		2.19	[1.21-3.96]	
Spouses occupation								
Informal sector and subordinate managers	688	270 (39.2)	1.00	-	<0.0001			
middle / senior manager	265	152 (57.4)	2.19	[1.57-2.78]				
Pupils / students,	28	11 (39.3)	1.00	[0.46-2.18]				
Unemployed	14	3 (21.4)	0.42	[0.12-1.53]				
Women occupation								

Housewives / farmer	483	194 (40.2)	1.00	-	0.0078			
Women traders	120	50 (41.7)	1.05	[0.70-1.57]				
Pupils / students	148	76 (51.4)	1.57	[1.09-2.28]				
Civil servants	68	41 (60.3)	2.26	[1.35-3.80]				
Informal sector	180	75 (41.7)	1.06	[0.75-1.51]				
Coming as a couple to the first post-test specialist consultation								
No (alone)	503	195 (38.8)	1.00	-	0.0018	1.00	-	0.0025
Yes	497	241 (48.5)	1.49	[1.16-1.92]		1.61	[1.18-2.20]	
Retention of women in care								
< 5 visits	708	227 (32.06)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	<0.0001
≥ 5 visits	292	209 (71.6)	5.90	[4.48-7.76]		4.84	[3.50-6.69]	
Cover all expenses related to the pregnancy								
No	74	32 (43.2)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	<0.0001
Yes	338	218 (64.5)	2.38	[1.43-3.98]		2.04	[1.15-3.61]	
Lack of information	588	186 (31.6)	0.61	[0.37-0.99]		0.93	[0.53-1.62]	
Informed to spouse of women's HBV infection status								
No	114	25 (21.9)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	0.0001
Yes	886	411 (46.4)	3.08	[1.94-4.89]		2.86	[1.68-4.88]	

* The following variables were included in the multivariable analysis: Gestational age, Spouse's age, Woman's age, Discovery of infection during the first post-test specialist consultation, Number of pregnancy, Women occupation, Spouses occupation, Retention of women in care, Coming as a couple to the first post-test specialist consultation, Couple stigma.

Table 4. Factors associated with a successful uptake of HBV screening in children

Variables	Total	Accepted for screening in children (%)	Crude analysis			Adjusted analysis*		
			OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Woman's age								
< 22 years	235	14 (5.9)	1.00	-	<.0001			
23-29	404	48 (11.9)	2.124	[1.14-3.94]				
30-36	284	51 (17.9)	3.506	[1.89-6.50]				
> 37	77	22 (28.6)	6.172	[2.97- 12.82]				
Spouse's age								
< 22 years	13	1 (7.7)	1.00	-	0.0101			
23-29	208	21 (10.1)	1.348	[0.16-10.88]				
30-36	402	47 (11.7)	1.584	[0.20-12.46]				
> 37	237	66 (27.8)	2.783	[0.35-21.61]				
Number of pregnancy								
Primiparous (1)	308	7 (2.3)	1.00	-	<0.0001	1.00	-	<0.0001
Multiparous(2–4)	536	102 (19)	10.106	[4.63-22.04]		12.32	[5.57-27.25]	
Large multiparous (>4)	102	20 (19.6)	10.488	[4.28-25.65]		13.78	[5.40-35.13]	
Gestational age								
First trimester	122	15 (12.3)	1.00	-	0.8108			

Second trimester	484	69 (14.2)	1.203	[0.66-2.18]				
Third trimester	348	47 (13.5)	1.114	[0.59-2.07]				
Marital status								
Single	40	1 (2.5)	1.00	-	0.0795			
Couple	960	132 (13.7)	0.168	[0.02-1.23]				
Spouses level of education								
No education	309	30 (9.7)	1.00	-	1.750			
Primary	255	34 (13.3)	1.485	[0.88-2.49]				
Secondary	357	59 (16.5)	1.848	[1.15-2.95]				
Superior	76	12 (15.8)	1.750	[0.85-3.60]				
Women level of education								
No education	244	21 (8.6)	1.00	-	0.0394	1.00	-	0.002
Primary	188	26 (13.8)	1.629	[0.88-3.01]		1.83	[0.94-3.51]	
Secondary	401	65 (16.2)	2.130	[1.26-3.57]		2.83	[1.61-4.95]	
Superior	141	21 (14.9)	1.858	[0.97-3.53]		2.91	[1.42-5.94]	
Women occupation								
Housewives / Farmer	483	52 (10.8)	1.00	-	0.0079			
Women traders	120	16 (13.3)	1.236	[0.68-2.24]				
Pupils / Students	148	17 (11.5)	1.053	[0.58-1.88]				
Civil servants	68	17 (25)	2.704	[1.45-5.02]				
Informal sector	180	33 (18.3)	1.821	[1.14-2.92]				

Coming as a couple to the first post-test specialist consultation								
No	503	67 (13.3)	1.00	-	0.7855			
Yes	497	68 (13.7)	1.052	[0.73-1.51]				
Retention of women in care								
< 5 consultations	708	64 (9)	1.00	-	<.0001	1.00	-	<0.0001
≥ 5 consultations	292	71 (24.3)	3.442	[2.32-5.08]		3.27	[2.14-4.98]	
Cover all expenses related to the pregnancy								
No	74	11 (14.9)	1.00	-	0.0092			
Yes	338	61 (18)	1.261	[0.62-2.53]				
Announced HBV infection to spouse								
No	114	6 (5.3)	1.00	-	0.0086	1.00	-	0.02
Yes	886	129 (14.6)	3.095	[1.33-7.19]		2.81	[1.16-6.80]	

* The following variables were included in the multivariable analysis: Women occupation, Spouses level of education, Marital status, Gestational age, Spouse's age, Woman's age, Coming as a couple to the first post-test specialist consultation, Cover all expenses related to the pregnancy

Table 5. Factors associated with HBsAg positivity in children

Variables	Total Accepted for screening in children	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Woman's age at index child's birth							
One unit (year) increase in age	-	0.86	(0.77, 0.95)	0.004			
Chlid's age (years)							
(< 8ans) born after 2006	100	1.00	-	0.008			
(≥ 8 ans) born before 2006	70	4.4	(1.47- 13.15)				
Sibship size							
1-2	95	1.00	-	0.0289	1.00	-	0.023
3	23	0.414	0.115-1.488		0.72	[0.17 – 3.06]	
> 4	8	2.95	1.001-8.697		5.40	[1.40 - 20.77]	
Birth order							
1	7	1.00	-	0.1818			
2	44	0.204	0.043-0.971				
3	35	0.16	0.029-0.877				
> 4	43	0.263	0.05-1.398				
Woman's HBeAg status							
Negative	111	1.00	-	<0.0001	1.00		
Positive	16	11.473	4.415-29.815		8.57	[2.49-29.48]	0.001

Woman's HBV DNA levels							
< 200,000	97	1.00	-	<0.0001	1.00	-	0.0001
≥ 200,000	7	14.044	4.896-40.284		6.83	[1.61- 28.95]	
Father's HBsAg status							
Negative	87	-	-	0.362			
Positive	14	1.37	(0.7, 2.71)				

* The following variables were included in the multivariable analysis: women's HBeAg status, Woman's HBV DNA levels, Sibship size, Chlid's age (years), Woman's age at index child's birth.

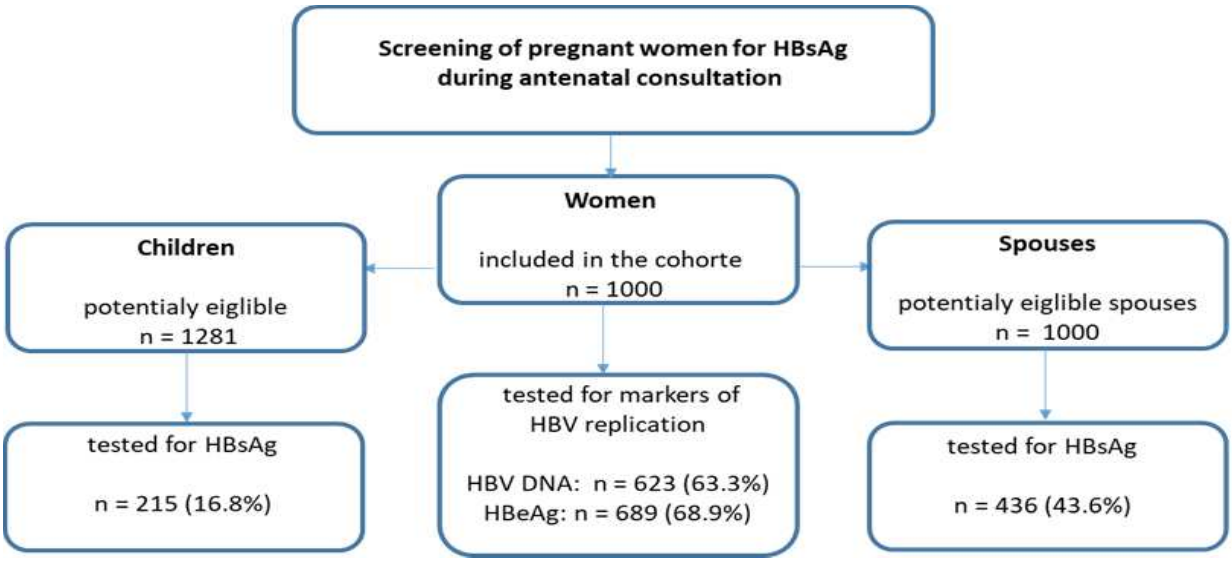
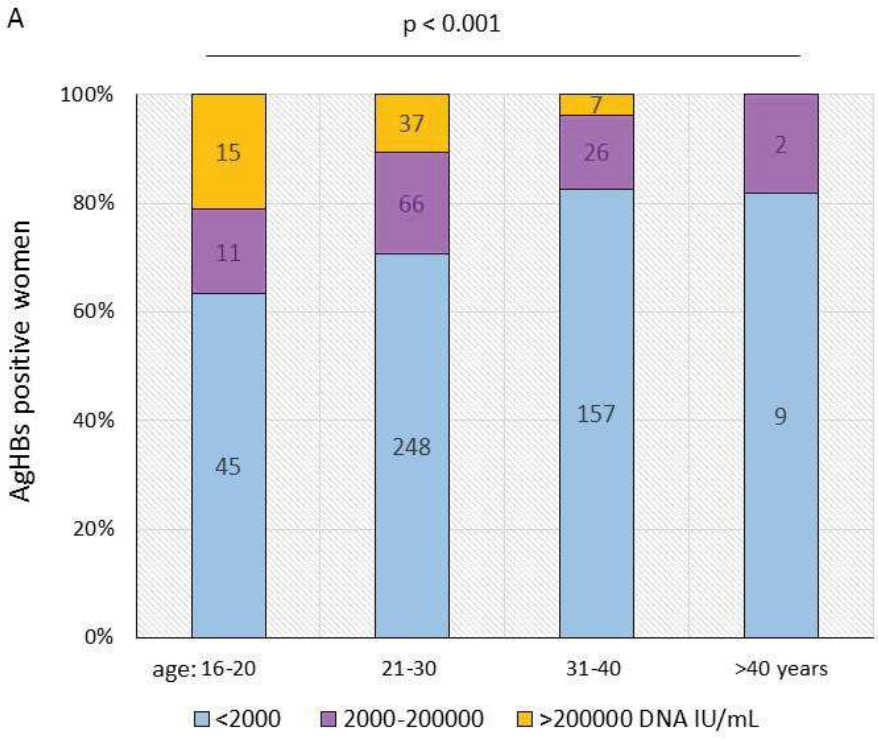


Figure 1 : Program for HBV Screening in nine first-level public health centers of the Baskuy district, Ouagadougou, Burkina Faso,September 2014 to September 2019



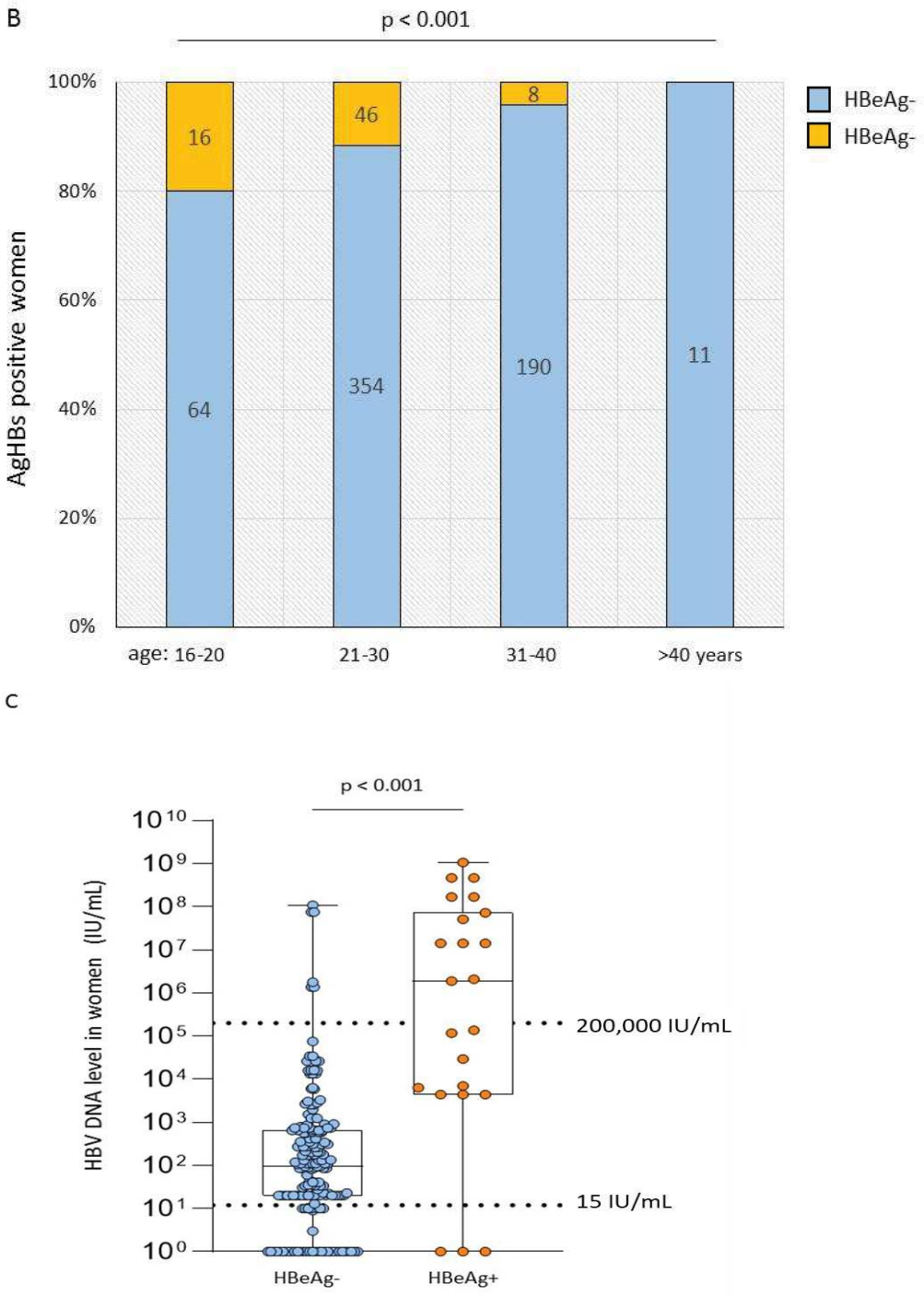


Figure 2. Distribution of markers of high viral replication in HBV-infected women. A) Prevalence of high HBV DNA levels by women's age groups. B) Prevalence of HBeAg by women's age groups. Numbers of women are indicated for each columns and categories. C) Distribution of women's HBV DNA levels according to HBeAg status. Dotted lines indicate the lower limit of decetion and threshold of 200,000 IU/Ml.

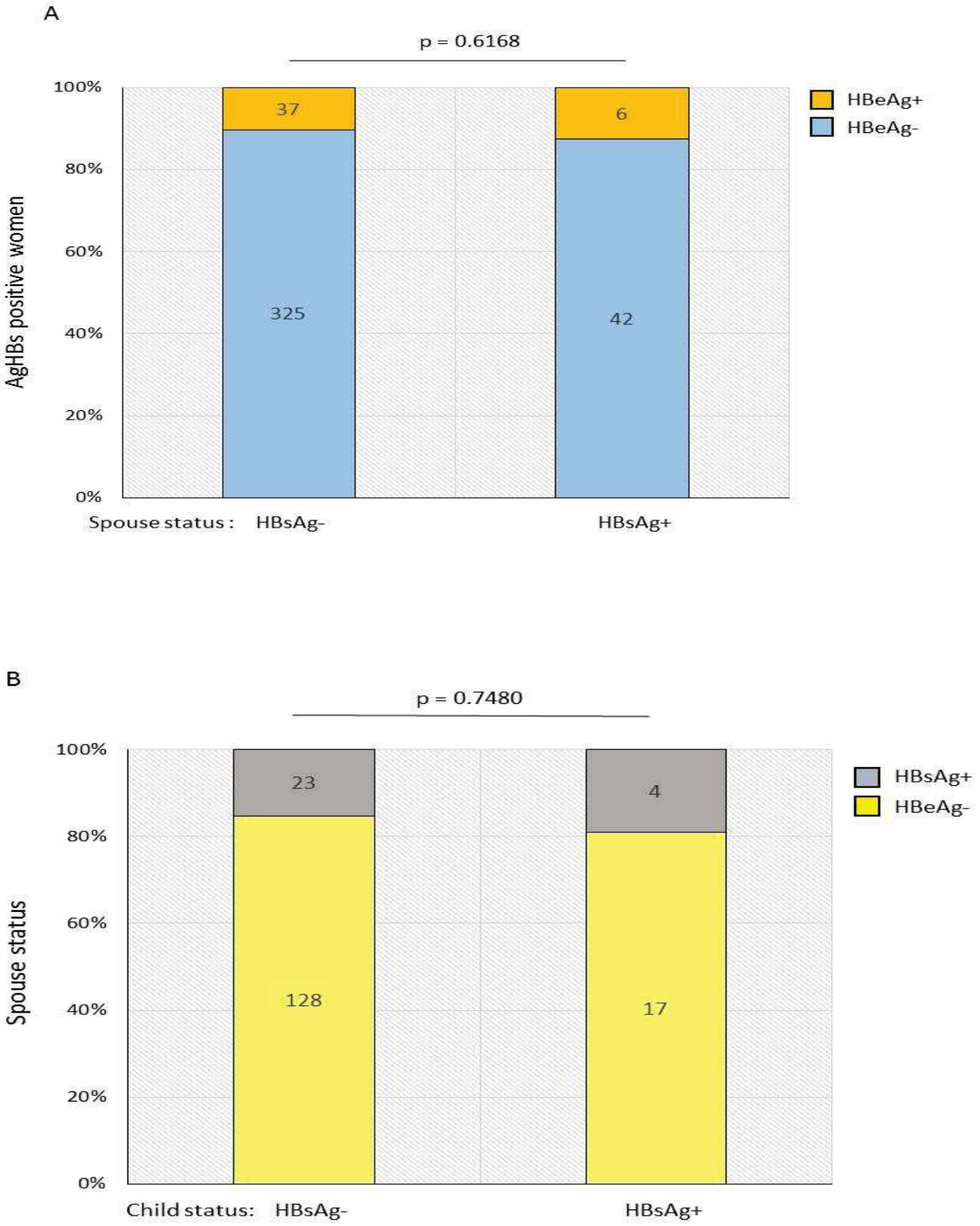


Figure 3. HBV status of spouses and children. A) HBV status of spouses according to woman HBeAg carriage. B) HBV status of children according to spouses HBV status.

Conclusion du volet 2

La deuxième étude a prouvé que la consultation prénatale est un moment adapté pour proposer le dépistage familial aux femmes enceintes surtout à celles infectées par le VHB. Cette étude montre également, ce qui était attendu, a savoir que le portage de l'AgHBs était plus élevé chez les enfants nés avant l'introduction de la vaccination universelle contre l'hépatite B au Burkina Faso en 2006 et dont les mères étaient porteuses de l'antigène HBe (AgHBe) ou avaient un taux d'ADN du VHB ≥ 200 000 UI/m. Ainsi l'AgHBe et l'AND viral sont des marqueurs important à prendre en compte lors du suivi des femmes enceintes infectées par le VHB. Cependant, partant du constat que la realisation de l'AND viral est difficile dans notre contexte car peu disponible et couteuse plusieurs questions se dégagent: quelles peuvent être les alternatives pour détecter les femmes enceintes infectées en indication de traitement à Ouagadougou? Quels sont les résultats de ce traitement lorsqu'il est associé à la vaccination dans les 24 premières heures de vie suivie des 3 doses du PEV sans immuniglobulines? Ce sont autant de questions qui seront abordées dans le volet 3.

VII- Volet 3 : Études complémentaires non publiées

VII-1-La performance du test (AgHBe), en tant qu'alternative à la quantification de l'ADN du VHB, pour évaluer l'éligibilité au traitement antiviral en cours de grossesse afin de prévenir la Transmission mère-enfant du VHB.

- ✓ Les résultats de cette étude ont été présentés en communication affichée à l'AFRAVIH 2020 et orale à COLDA 2020 sous le titre : évaluation de la détection de l'AgHBe pour l'identification des charges virales VHB élevées exposant au risque de transmission mère enfant malgré la vaccination à la naissance.

- ✓ Ensuite nous avons contribué par le partage de nos données à l'écriture d'un article paru dans le lancet en aout 2020 sur la thématique. Lancet Infectious Diseases: **Performance of hepatitis B e antigen (HBeAg) to identify pregnant women at risk of infecting their infants: a systematic review and meta-analysis** (Annexe 7).

❖ Rationnel scientifique

Dans les pays à revenus faibles et intermédiaire l'accès au test standard actuel pour mesurer la charge virale

(PCR) est limité car coûteux, nécessitant un laboratoire sophistiqué avec du personnel de laboratoire hautement qualifié. Ainsi la réalisation de l'ADN viral apparait comme un frein à la prise en charge adéquate des patients surtout dans le cas des femmes enceintes. La décision de mise sous traitement des femmes enceintes dans le cadre de la PTME se fait essentiellement sur la base du niveau de la charge virale. Il apparait donc important d'évaluer dans le contexte du Burkina Faso des solutions alternatives potentielles en l'absence de PCR du VHB.

Dans les normes et protocoles de prise en charge des hépatites virales au Burkina Faso de 2019, l'une des solutions serait de traiter les femmes HBeAg positives. En effet, la détection de HBeAg se fait par test de diagnostic rapide (TDR) ou par dosage immunologique en laboratoire et ceci serait plus facilement réalisable par les populations et surtout moins couteux.

Très peu d'études africaines existent sur la question de l'utilisation de l'Ag HBe comme alternative à la quantification de l'ADN viral, pour évaluer l'éligibilité au traitement antiviral en cours de grossesse afin de prévenir la transmission mère-enfant du VHB. En 2015, l'OMS soulignait déjà la nécessité d'études de haute qualité sur la question surtout en Afrique. Les dernières recommandations de l'OMS (juillet 2020) sur la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VHB concluaient également à l'insuffisance des données africaines sur la thématique. La présente étude avait pour objectif d'évaluer la performance (sensibilité et spécificité) des tests AgHBe pour diagnostiquer des niveaux élevés d'ADN du VHB.

- **Méthode**

La population était constituée de la cohorte de femmes Ag HBs positives suivies en soins courants et ayant réalisé à la fois ADN et Ag HBe durant la grossesse et avant antirétroviraux. Le risque a été considéré comme élevé lorsque le taux d'ADN est $>10^6$ UI/ml, risque intermédiaire lorsque le taux d'ADN est compris entre 200 000 -10^6 UI/ml et le risque est faible lorsque le taux d'ADN est < 200 000 UI/ml.

- **Interprétation résultats préliminaires**

Au seuil de 11800, on a le meilleur équilibre sensibilité spécificité. Au seuil de 200 000 UI/mL qui est celui retenu par l'OMS la sensibilité de l'AgHBe est de 61,29%, la spécificité de 96,70% dans notre population contre une sensibilité de l'AgHBe de 88% (IC95% :84-92%), la spécificité de 93% (IC95% :90-94%) dans la revue de l'OMS.

- **Conclusion**

L'Ag HBe lorsqu'il est présent chez une patiente pourrait constituer une alternative au test de l'ADN viral

dans le contexte de pays à ressources limitées. Dans notre étude, nous avions le meilleur équilibre de sensibilité et de spécificité au seuil de 11800 UI/mL. Cependant l'utilisation de ce marqueur dans le cadre de la PTME est-elle pertinente en termes de santé publique pour la population de Ouagadougou ? Quelle est la proportion de mutants pré-core dans la population générale et dans celles des femmes enceintes dans notre contexte ? L'histoire naturelle de l'infection à VHB reste encore mal connue en Afrique et mériterait d'être étudiée plus précisément.

VII-2- Le taux de transmission résiduelle mère-enfant dans une cohorte de femmes enceintes AgHBs+ avec traitement maternel et vaccination à la naissance sans immunoglobulines partant des données de la cohorte de femmes infectées reçues au CHU-YO.

✓ Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés mais ont été présentés en communication affichée à l'IAS 2017 sous le titre : Preliminary results of the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus through the treatment of mothers and the vaccination of newborns in Ouagadougou, Burkina Faso.

❖ Rationnel scientifique

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème majeur de santé publique en Afrique et la transmission materno-fœtale est le principal mode de transmission. Les recommandations de l'OMS sont la sérovaccination des nouveau-nés et plus récemment le traitement des femmes enceintes à risque de transmission (charge virale > 200 000 UI/ml). Au Burkina Faso : La vaccination des nouveau-nés est proposée dans le PEV depuis 2006. Les immunoglobulines restent financièrement inaccessibles à la majorité de la population. Le traitement des femmes enceintes à risque par le ténofovir a été très peu évalué en Afrique subsaharienne. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la vaccination des nouveau-nés et le traitement des mères à risque à Ouagadougou.

❖ Méthode

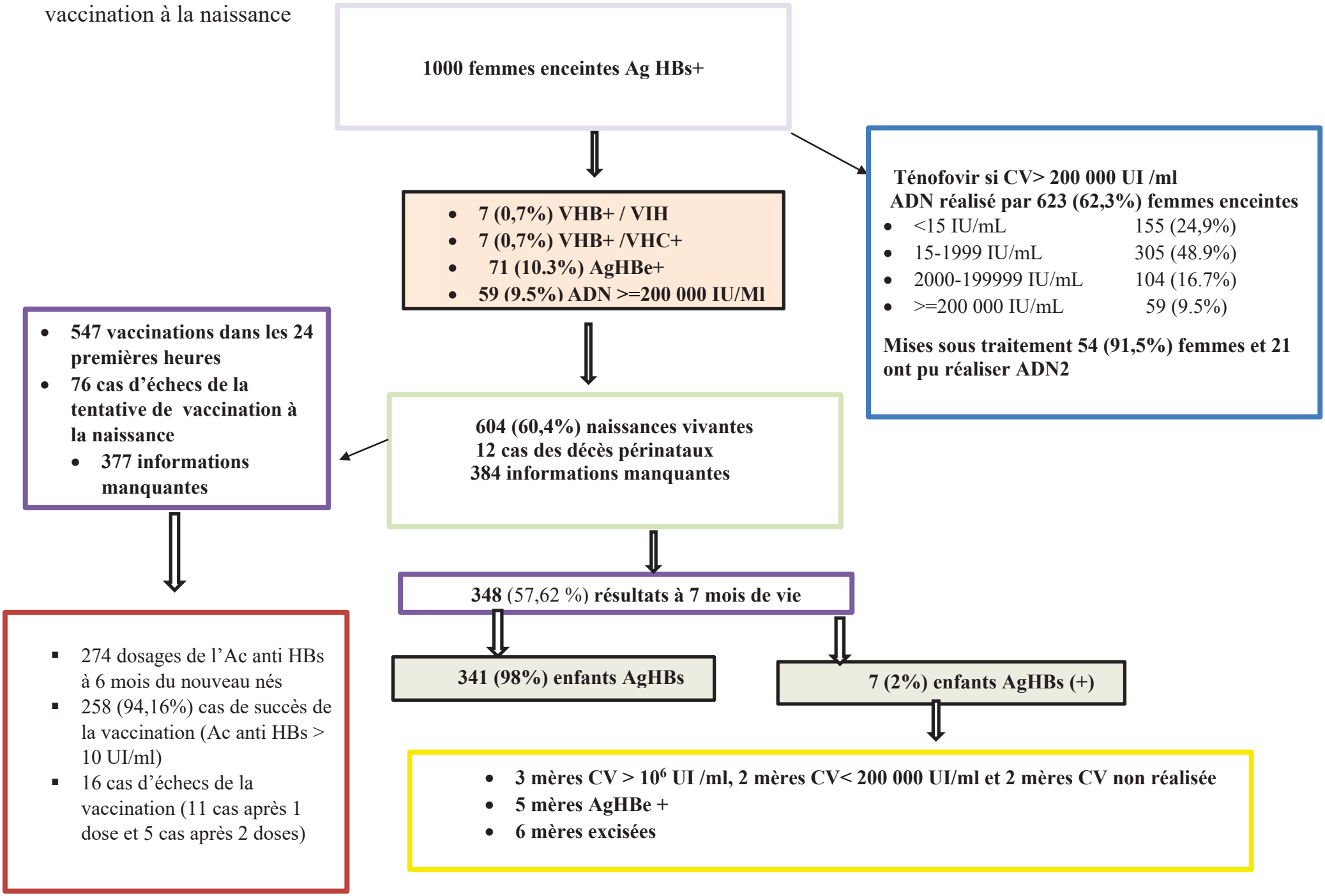
Les données ont été collectées prospectivement du 01/09/2014 au 01/09/2019 au CHU Yalgado Ouedraogo (CHU-YO) avec un suivi régulier des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés. Les femmes enceintes ont été identifiées comme positives pour l'antigène du VHB (HBsAg) avec ou sans co-infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou au virus de l'hépatite C (VHC). Les femmes à haut risque de transmission (charge virale VHB > 200 000 UI/ml) ont été traitées par ténofovir et la vaccination a été

proposée pour tous les nouveau-nés dans les 24 premières heures de vie. L'efficacité de la stratégie combinée a été évaluée à 7 mois de vie par les anticorps HBsAg et anti-HBs chez tous les nouveau-nés.

- **Résultats préliminaires**

Au total, 1000 femmes enceintes ayant un Ag HBs positif ont été suivies au CHU-YO. Des co-infections VHB/VIH et VHB/VHC ont été retrouvées respectivement chez sept patients (0,7 %). Au total, nous avons enregistré 604 naissances vivantes et la mortalité périnatale était de 1,9% (n=12). Cinquante-neuf femmes **(9.5%)** avaient une charge virale ADN >=200 000 IU/Ml et 38 d'entre elles étaient également AgHBe positives, la mise sous traitement a été possible pour 54 (91,5%) femmes dont 21 ont réalisé la seconde charge virale après traitement. Parmi les nouveau-nés, le statut pour l'AgHBs a été déterminé à 7 mois pour 348 enfants (57,62 %) et 7 (2 %) étaient positifs. Parmi les femmes AgHBe positives, le taux de transmission était de 7% (5/71). Parmi ces sept nourrissons positifs, trois mères avaient une charge virale VHB > 200 000 UI/ml avec un traitement initié à 6 mois, 8 mois et dans le post partum immédiat, cinq (71,4%) avaient un antigène HBe positif et six avaient été excisées. Le dosage des anticorps anti-HBs avait été possible pour 274 nourrissons et un succès vaccinal avec taux protecteur (> 10 UI/ml) retrouvé dans 94,16% des cas (Tableau 4).

Tableau 4: suivi de la cohorte de 1000 femmes enceintes infectés par le VHB avec traitement des femmes à haut risque et vaccination à la naissance



❖ **Conclusion**

La combinaison des deux stratégies dans la vie réelle telles que le traitement des mères à haut risque et vaccination des nouveau-nés dans les 24 premières heures de vie sans immunoglobulines peut nous permettre d'atteindre un taux de transmission résiduel global de 2% (7/348) et de 7% (5/71) chez les femmes AgHBe positives toujours au-delà des objectifs de l'OMS qui sont de moins de 1% en 2020. Cependant ces résultats restent encourageants surtout en l'absence d'immunoglobulines.

VII-3 - L'efficacité vaccinale post exposition chez les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B, dans la cohorte à Ouagadougou au Burkina Faso.

- ✓ Communication affichée à l'AFRAVIH 2018 sous le titre: Faisabilité de la vaccination à la naissance chez les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B, dans la cohorte CI ANRS 12359 à Ouagadougou au Burkina Faso.
- ✓ Communication affichée à l'AFRAVIH 2020 sous le titre Efficacité du vaccin AgHBs recombinant chez les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B, dans la cohorte CI ANRS 12359 à Ouagadougou au Burkina Faso.

❖ **Rationnel scientifique**

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace à 98-100%, sûr et semble être d'une longue durée de protection. En 2009, l'OMS a recommandé l'administration de la sérovaccination contre l'hépatite B à tous les nouveau-nés dans les 24h après la naissance, suivie d'au moins 2 doses supplémentaires de vaccin pour prévenir les transmissions périnatale et horizontale précoces. Au Burkina Faso, le vaccin contre l'hépatite B est proposé à 2 mois de vie dans le cadre du programme élargi de vaccination (pentavalent) sans stratégie généralisée de vaccination à la naissance. Ainsi, en l'absence d'immunoglobulines et avec un programme élargi de vaccination inadapté, quelle stratégie vaccinale efficace proposer aux enfants exposés ? L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination à la naissance des enfants nés de mères porteuses de l'AgHBs dans le cadre d'une étude pilote mise en place au CHU Yalgado Ouédraogo

❖ **Matériels et Méthodes**

L'étude prospective, monocentrique a été menée de Septembre 2016 à Septembre 2019 au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO). Aux femmes enceintes testées positives pour l'AgHBs et adressées en consultation prénatale d'hépatogastro-entérologie dans le cadre de la PTME, il a été proposé de réaliser en soins courants, une vaccination contre l'hépatite B dans les 24 premières heures de vie de leurs nouveau-nés, puis à 1 mois, par Euvax B monodose en complément des 3 doses du

programme élargi de vaccination (PEV). Puis à 6 mois de vie des nourrissons un dépistage de l'AgHBs et des Ac anti HBs était proposé. Les caractéristiques sociodémographiques et médicales associées à la réalisation des deux doses de rattrapage avant le PEV ont été explorées par des tests de Khi2 et des régressions logistiques uni et bivariées.

❖ Résultats

Au total 282 femmes enceintes infectées par l'hépatite B ont pu bénéficier de cette stratégie. L'âge moyen des mères était de 27 ans [16-42]. Les scolarisées étaient les plus nombreuses (n=201, 71,27%). Le poids moyen était de 3 000g [1700-4600]. La vaccination à la naissance dans les 24 premières heures de vie a été réalisée pour 34,39% des nouveau-nés (n=97), la deuxième dose de 1 mois pour 58,51 % (n=165) et les 3 doses du PEV pour tous les nouveau-nés. Le nombre de doses réalisées était associé à la prématurité (p-value <0,001) au score Apgar à la naissance (p-value <0,001), à la consommation d'alcool chez la mère (p-value <0,001), de produits traditionnels chez la mère (p-value <0,001); à l'âge du conjoint (p-value <0,05) et au niveau d'instruction de la femme(p-value <0,05) et du mari (p-value <0,05). Les échecs vaccinaux représentaient 5,67% des cas (n=16). La bonne réponse vaccinale était associée au nombre de doses vaccinales (p-value <0,05) et à la menace d'accouchement prématuré (p-value <0,05).

❖ Conclusion

Dans un contexte d'indisponibilité des immunoglobulines, la principale stratégie recommandée par l'OMS reste la vaccination des nouveau-nés dans les 24 premières heures de vie. Le niveau d'efficacité vaccinale dépend essentiellement du nombre de doses administrées après la naissance. D'énormes défis, notamment logistiques et financiers demeurent pour l'application de cette stratégie à l'échelle nationale.

VIII. Synthèse et discussion générale

VIII-1 Implications de nos résultats pour la prise en charge clinique et pour la santé publique

Les travaux conduits dans la thèse relèvent d'une démarche revendiquée de recherche interventionnelle, visant à : i) mettre en place des stratégies recommandées de dépistage et prévention de l'hépatite B, ii) à en évaluer l'efficacité et les limites, iii) à proposer des pistes pour étendre et améliorer l'offre de soins.

Ainsi, au début de cette recherche nous avons formé 118 agents de santé au dépistage systématique des femmes enceintes vues en CPN dans les formations sanitaires périphériques. Au fil des années nous avons pu constater un transfert de compétences de ces agents de santé vers leurs pairs. En effet, en plus de la poursuite l'activité de dépistage dans les 9 formations initiales, à la faveur des affectations de la fonction publique certains agents de santé ont mis en place cette stratégie dans de nouvelles structures et nous avons pu ainsi les accompagner.

Nous pensons que nos résultats décrivent dans un premier temps la réalité « optimisée » de la prise en charge des femmes enceintes dans notre contexte en dehors des projets de recherche et donne ainsi des informations importantes pour comprendre les barrières et les leviers existants dans la prise en charge adéquate des femmes enceintes infectées par le VHB. Les résultats montrent une très bonne acceptation du dépistage et de la prise en charge mais ils objectivent aussi les limites d'une stratégie de PTME dont les coûts financiers sont supportés principalement par les individus. Ainsi la non réalisation de la PCR, technique particulièrement onéreuse dans le contexte burkinabè induit une perte importante de femmes porteuses de l'AgHBs dans la cascade de soins. Des alternatives sont à étudier dans notre contexte telles que l'utilisation de l'AgHBe ou des plateformes « point of care » de type GeneXpert pour la prise en charge de ces femmes. Une des solutions initiées par le ministère de la santé avec la participation du programme national de lutte contre les hépatites en 2019 a été d'utiliser les plateformes de GeneXpert du pays existantes dans les 13 régions du Burkina Faso dans le cadre de la lutte contre la Tuberculose, afin de réaliser plus facilement et à moindre coût les tests de PCR. Ainsi les techniciens biomédicaux des 13 régions du pays ont été formés à la réalisation de la charge virale du VHB et du VHC sur les plateformes de GeneXpert. A la faveur de la COVID-19, le nombre de machines a considérablement augmenté dans le pays offrant ainsi une plus grande possibilité de réalisation du test. [Cf figures et Annexe 8 (Cartographie des équipements PCR de diagnostic de la COVID-19 avant et après la pandémie 28/05/2021)] et la comparaison GeneXpert et PCR temps réél dans un laboratoire central. Des études récentes ont montré un bon accord entre les performances du Xpert® HBV Viral Test de charge (Xpert HBV Viral Load) versus le système Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® [92-94] (Annexe 9). Le seul élément manquant à leur mise en marche reste l'achat des réactifs à l'échelle nationale.

La stratégie de dépistage in situ en consultation prénatale réduirait de manière considérable le nombre de perdus de vue qui était de 28,9% dans notre étude. Cette stratégie a été étudiée en Afrique du sud, avec le dépistage du VHB par les tests POC et remplissait les critères jugés nécessaires à sa mise en œuvre. Les performances ont été jugées acceptables, et le test peu coûteux, fiable et était bien accepté par les participants de l'étude [95].

Nous avons ainsi pu contribuer grâce à nos résultats obtenus dans la première étude à l'écriture des normes et protocoles de prise en charge des hépatites virales au Burkina Faso en juillet 2019 [90] et à celles des dernières recommandations de l'OMS sur la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VHB en juillet 2020 annexe 7 [89].

Le deuxième travail réalisé dans la thèse évalue la faisabilité d'une stratégie originale de dépistage basé sur la consultation prénatale, et l'identification des femmes porteuses de l'AgHBs comme porte d'entrée au dépistage familial. Cette étude prouve que la consultation prénatale est un moment adapté pour proposer le dépistage familial aux femmes enceintes dans notre contexte. Des stratégies innovantes doivent être mises en place pour atteindre les conjoints car seulement 43.6% d'entre eux ont réalisé le test de dépistage malgré le statut positif de leurs femmes.

Tous ces résultats devraient permettre de comprendre les défis existants, de fournir des données exploitables par le programme national de lutte contre les hépatites virales et d'améliorer la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VHB par les hépatogastro entérologues et les médecins généralistes de Ouagadougou.

VIII-2 Perspectives pour la recherche

- Evaluer la faisabilité dans notre contexte de tests de GeneXpert dans le cadre de programme de PTME
- Evaluation de la prévalence des mutations pré-cores dans une population de femmes enceintes infectées par le VHB.
- Efficacité de la prophylaxie postnatale du VHB par le traitement antiviral (lamivudine) chez les nouveau-nés à risque d'échec vaccinal.
- Impact du COVID-19 sur la vaccination contre l'hépatite B à Baskuy.

Conclusion générale

Un énorme passage à échelle et une simplification du diagnostic et du traitement de l'hépatite sont nécessaires pour atteindre les objectifs de réduction de la transmission et de la mortalité associées au VHB d'ici 2030. L'élimination de la transmission mère-enfant de l'hépatite B est possible au Burkina Faso à condition d'une réflexion sur des stratégies de prévention adaptées au contexte (acceptabilité, disponibilité des ressources, coûts etc), d'un engagement politique, de l'attribution de ressources supplémentaires, d'une meilleure utilisation des ressources existantes, de la constitution de données épidémiologiques robustes. En l'absence de traitement curatif efficace contre le VHB, l'espoir de réduire progressivement la prévalence du VHB au niveau mondial repose sur la mise en place d'approches basées sur la prophylaxie primaire : vaccination, prévention de la transmission mère-enfant, réduction du risque de transmission dans la population par le traitement des personnes infectées. Au Burkina Faso, des efforts importants restent nécessaires pour la mise en place de la vaccination à la naissance dans les 24 premières heures de vie ainsi que le dépistage et le traitement à grande échelle.

RÉFÉRENCES

1- Howell J, Lemoine M, Thursz M. (2014).Prevention of materno-foetal transmission of hepatitis B in sub-sahaan Africa: the evidence, current practice and future challenges. J Viral Hepat.21:381-96.

2- World Health Organization. https://whohbsagdashboard.surge.sh/# global-strategies

3- World Health Organization. Lignes directrices pour la prévention, les soins et le traitement en faveur des personnes atteintes d'une infection à hépatite B chronique. Note d'orientation avril 2016. http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines-policy/fr/.

4- WHO. Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077

5- Cowie BC, MacLachlan JH. The global burden of liver disease attributable to hepatitis B, hepatitis C, and alcohol: increasing mortality, differing causes. *Hepatology*. 2013;58(4):218-219.

6- Shimakawa Y, Toure-Kane C, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Mother-to-child transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis. 2016; 16(1):19–20.

7- WHO, Global hepatitis report 2017, ISBN 978-92-4-156545-5 (2017). https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017

8- WHO. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016–2021. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250577/WHO-HIV-2016.06-fre.pdf

9- Shimakawa Y, Yan H-J, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One*.2013; 8(7):1-12.

10- Shimakawa Y, Lemoine M, Bottomley C, et al. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in The Gambia. *Liver Int*. 2015;35:2318-2326.

11- Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, Bottomley C, Ndow G, Goldin RD et al. Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. Gut. 2016;65(12):2007-2016.

12- https://slideplayer.fr/slide/11988462/. Consulté le 12/10/2021

13- Statistiques de la centrale d'achat des médicaments essentiels génériques de 2017 à 2020. Obtenues en juillet 2021.

14- International Perspectives on Sexual and Reproductive Health. Consulté le 11/9/21. https://www.guttmacher.org/fr/journals/ipsrh/2016/10/hausse-des-taux-daccouchement-assiste-par-du-personnel-qualifie-au-burkina

15- Institut national de la statistique et de la démographie (INSD). Annuaire statistique 2019. accessed 04 September 2021, <https://www.insd.bf/contenu/pub_periodiques/annuaires_stat/Annuaires_stat_nationaux_BF/Annuaire_Statistique_National_2019.pdf.>

16- Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic. Interim report, 27 August 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1, accessed 21 April 2021).

17- Second round of the national pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: January–March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

18- World Health Organization. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19.7-eng.pdf?ua=1

19- Meda N, Tuaillon E, Kania D, Tiendrebeogo A, Pisoni A, Zida S, Bollore K, Medah I, Laureillard D, Moles JP, Nagot N, Nebie KY, Van de Perre P, DujolsP.Hepatitis B and C virus seroprevalence, Burkina Faso: a cross-sectionalstudy. Bull World Health Organ. 2018; 96(11):750-759.

20- World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing 2016.https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251330/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?sequence=1.

21- Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383-403.

22- Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol. 2013 Jul;59(1):24-30.

23- J Hou, F Cui, Y Ding, X Dou, Z Duan, G Han. Management algorithm for interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus. Clinical gastroenterology an hepatology 2019 ; 17 :1929-1936

24- Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. World J Gastroenterol. 2012;18:4677–4683.

25- Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. Semin Liver Dis. 2003 Feb;23(1):59-68.

26- Komiya Y et al. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. Transfusion. 2008; 48(2):286–294.

27- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet. 1981; 1:550–551.

28- Panpan Y, Ruochan C, Yan H, Rong-Rong Z, Xue-Gong F. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. Journal of clinical virology 77 (2016) 32-39.

29- Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(26):4182-4193.

30- Chen HL,Wan-Hsin W, Mei-Hwei C. Management of Pregnant Women and Children: Focusing on Preventing Mother-to-Infant Transmission. Journal of Infectious Diseases. 2017;216(S8):S785–91

31- World Health Organization, Weekly Epidemiol Rec 84: 405–20(2009). http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf;jsessionid=2BB964B4C050C9461C07133C68590C7D?sequence=1

32- World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva, Switzerland; 2015. file:///C:/Users/hp/AppData/Local/Temp/9789241549059_eng-1.pdf

33- Demirjian A, Levy O, Safety and efficacy of neonatal vaccination. Eur J Immunol 2009; 39,36-46.

34- Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. Gastroenterology. 2012; 142:773–781.e2

35- Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. Eur J Pediatr. 2007;166(8):813-8.

36- Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat. 2012;19:e18–e25

37- Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, Surynicz K, Kouadjo E, Preiksaitis J et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. J Viral Hepat. 2011 Jul;18(7):468-73.

38- Elefsiniotis IS, Papadakis M, Vlahos G, Daskalakis G, Saroglou G, Antsaklis A. Clinical significance of hepatitis B surface antigen in cord blood of hepatitis B e-antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected mothers. Intervirology. 2009;52(3):132-4.

39- Hu YL, Zhang S, Luo C, Liu Q, Zhou YH. Gaps in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus between recommendations and routine practices in a highly endemic region: a provincial population-based study in China BMC Infect Dis. 2012;12:1-7.

40- Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis. 2007; 7:402–409

41- Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, , Jamieson DJ. HIV-HBV coinfection–a global challenge. N Engl J Med. 2012; 366:1749–1752

42- Liu SL, Dong Y, Zhang L, Li MW, Wo JE, Lu LW, et al. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China. Arch Virol. 2009;154:437–443

43- Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(5): 452–459.

44- Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A Meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2011; 17(38): 4321–4333.

45- Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta. Lancet 2000; 355 (9208): 989.

46- Mendy M, Peterson I, Hossin S, Peto T, Jobarteh ML, Jeng-Barry A et al. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. PLoS ONE 2013; 8 (3): e58029.

47- Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli ME, Pol S. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. Vaccine 2011; 29 (16): 2846–2849.

48- Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitisB virus infection in sub-Saharan Africa. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Nov; 44(10):1005–17.

49- Howell J, Lemoine M, Thursz M. Prevention of materno-foetal trans-mission of hepatitis B in sub-Saharan Africa: The evidence, current practice and future challenges. *J Viral Hepat*. 2014;21:381–396

50- Johannessen A, Mekasha B, Desalegn H, Aberra H, Stene-Johansen K, Berhe N. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus in Ethiopia. Vaccines (Basel). 2021 Apr 26;9(5):430.

51- Rouet F, Chaix ML, Inwoley A, Msellati P, Viho I, Combe P, Leroy V et al. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire: the ANRS 1236 study. J Med Virol. 2004 Sep;74(1):34-40.

52- Pirillo MF, Bassani L, Germinario EA, Mancini MG, Vyankandondera J, Okong P et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. J Med Virol. 2007 Dec;79(12):1797-801.

53- Pirillo MF, Scarcella P, Andreotti M, Jere H, Buonomo E, Sagno JB et al. Hepatitis B virus mother-to-child transmission among HIV-infected women receiving lamivudine-containing antiretroviral regimens during pregnancy and breastfeeding. J Viral Hepat. 2015 Mar;22(3):289-96.

54- Alassan KS, Imorou RS, Sonombiti H, Salifou K, Ouendo EM. Séroprévalence et facteurs associés à l'hépatite virale B chez les gestantes à Parakou en République du Bénin [Seroprevalence and factors associated with viral hepatitis B among pregnant women in Parakou, Republic of Benin. *Pan Afr Med J*. 2019;33:226.

55- Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, Bottomley C, Ndow G, Goldin RD et al. Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. Gut. 2016 Dec;65(12):2007-2016.

56- Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017 Jul 7;92(27):369-92. English, French. PMID: 28685564.

57- Diarra B. These de doctorat unique. Epidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite B au Burkina Faso : séroprévalence, rôle de l'APOBEC3G dans la coïnfection VHB/VIH-1, détermination des cas d'infection occulte, séquençage et caractérisation des génotypes. http://www.labiogene.org/IMG/pdf/these_diarra_birama_version_finale3.pdf

58- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jan;26 Suppl 1:123-30.

59- WHO-UNICEF estimates of DTP3 coverage (2021). https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoverage dtp3.html

60- Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2016 Dec; 16(12):1399–408.

61- Bassoum O, Kimura M, Tal Dia A, Lemoine M, Shimakawa Y. Coverage and Timeliness of Birth Dose Vaccination in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vaccines. 2020 Jun 11; 8(2):301.

62- Beutels. P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). Health economics 2001; 10(8): 751-74.

63- Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. J Hepatol. 2015 Aug;63(2):354-63.

64- Vesikari T, Langley JM, Segall N, Ward BJ, Cooper C, Poliquin G et al. Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1271-1281.

65- Van Bömmel F, Berg T. Three are better than one-increasing HBV seroprotection by a tri-antigenic vaccine. Lancet Infect Dis. 2021 Sep;21(9):1197-1198.

66- Gerlich WH. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and pers-pectives. Med Microbiol Immunol. 2015;204(1):39–55.

67- McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. Hepatol Int. 2009;3:334–342.

68- Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: the Gambia Hepatitis Intervention Study. J Med Virol 2002; 67(3):444–446.

69- Mendy M, D'Mello F, Kanellos T,Oliver S, Whittle H, Howard CR. Envelope protein variability among HBV-Infected asymptomatic carriers and immunized children with breakthrough infections. J Med Virol 2008; 80(9): 1537–1546.

70- Mendy M, Peterson I, Hossin S et al. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. PLoS ONE 2013; 8 (3): e58029.

71- Van der Sande MA, Waight P, Mendy M, Rayco-Solon P, Hutt P, Fulford T et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. J Infect Dis. 2006 Jun 1;193(11):1528-35.

72- Van der Sande MAB, Waight PA, Mendy M, Zaman S, Kaye S, Sam O et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. PLoS ONE 2007; 2(8):e753.

73- Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. Pediatr Infect Dis J. 2003 Jul; 22(7):584-8.

74- Park JJ, Wong DK, Wahed AS, Lee WM, Feld JJ, Terrault N. Hepatitis B Research Network. Hepatitis B Virus--Specific and Global T-Cell Dysfunction in Chronic Hepatitis B. Gastroenterology. 2016;150(3):684-695.

75- Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers, Cochrane Database Syst Rev (2006). https://www.who.int/immunization/sage/Lee_review_HepBinf_CD004790.pdf?ua=1

76- Ekra D, Herbinger K-H, Konate S, Leblond A, Fretz C, Cilote V, et al. A non-randomized vaccine effectiveness trial of accelerated infant hepatitis B immunization schedules with a first dose at birth or age 6 weeks in Côte d'Ivoire. Vaccine. 2008;26:2753–61.

77- Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa. *Gut* 1996; 38(suppl. 2): S5– 12.

78- Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet. 1984;1(8383):921-6.

79- Global Hepatitis Report, Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1, consulté en mai 2017.

80- Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical Research ed.). 2006; 332(7537):328-336.

81- Ni YH, Chen DS. Hepatitis B vaccination in children: the Taiwan experience. Pathol Biol (Paris). 2010; 58:296–300.

82- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2009;373:582–592

83- Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Kuriyakose S, Leyssen M et al. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. J Viral Hepat. 2011;18:369–375.

84- Zou HB, Chen Y, Duan ZP. Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers Plos One. 2011;6: 1-7.

85- Su HX, Zhang YH, Zhang ZG, Li D, Zhang J-X, Men K et al. High conservation of hepatitis B virus surface genes during maternal vertical transmission despite active and passive vaccination. Intervirology. 2011;54:122–130

86- Boot HJ, Hahné S, Cremer J, Wong A, Boland G, van Loon AM. Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV-infected mothers despite active and passive vaccination. J Viral Hepat. 2010 Dec;17(12):872-8.

87- Papaevangelou V, Paraskevis D, Anastassiadou V, Stratiki E, Machaira M, Pitsouli I, Haida C, Drakakis P, Stamouli K, Antsaklis A, Hatzakis A. HBV viremia in newborns of HBsAg(+) predominantly Caucasian HBeAg(-) mothers. J Clin Virol. 2011 Mar;50(3):249-52.

88- Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R, Nielsen-Saines K, Kumwenda N, Joao E, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Jan 1;65(1):33–41.

89- World Health Organization Juillet 2020. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8

90- Ministère de la santé Burkina Faso. Normes et protocoles de prise en charge des hépatites virales au Burkina Faso. http://www.scgecm.com/download/Normes%20et%20protocoles%20de%20Prise%20en%20charge%20HV%20au%20BF%20Vf%202019.pdf

91- Consultation on HIV differentiated service delivery models for specific populations and settings: Pregnant and breastfeeding women, children, adolescents and key populations [cited 2017 May 30]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv-differentiated-service-delivery-report/en/

92- Marcuccilli F, Chevaliez S, Muller T, Colagrossi L, Abbondanza G, Beyser K et al. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert® HBV Viral Load Test. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):1-7.

93- Auzin AM, Slavenburg S, Peters C, Boland G, Rahamat-Langendoen J, Melchers WJG et al. Rapid, random-access, and quantification of hepatitis B virus using the Cepheid Xpert HBV viral load assay. J Med Virol. 2021;93(6):3999-4003.

94- Abravanel F, Lhomme S, Trémeaux P, Migueres M, Harter A, Haslé C et al. Performance of the Xpert HBV Viral Load assay versus the Aptima Quant assay for quantifying hepatitis B virus DNA. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 Feb;96(2):1-20.

95- Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ,Fernandez P, Theron GB, Glebe D, et al. Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. PLoS ONE. 2017;12(7):e0181267.

SUGGESTIONS

❖ **A la population**

- S'informer sur les hépatites virales auprès des agents de santé pour éviter la désinformation
- Lutter contre la stigmatisation en évitant des comportant discriminatoires
- Se faire dépister surtout lorsque la femme est enceinte afin de protéger deux vies
- Adhérer aux programmes de traitement, de vaccination des nouveau-nés et de dépistage familial.

❖ **Associations de lutte contre les hépatites virales**

- Poursuivre les campagnes de sensibilisation au sein des la ville en s'assurant d'avoir les bons messages en fonction des cibles
- Fédérer les associations pour avoir une synergie d'action pouvant améliorer la visibilité du problème et impacter les décideurs politiques.
- Renforcer le plaidoyer en utilisant la journée mondiale des hépatites de sorte à faire entendre la voix des malades

❖ **Aux agents de santé**

- Dépistage systématique des femmes enceintes en CPN
- Traitement de toutes les femmes AgHBe + par du Ténofovir conformément aux recommandations nationales
- Mettre en place des systèmes de collecte de données pouvant aider à comprendre la réalité des patients au quotidien

❖ **Au ministère de la santé**

- Rendre opérationnel le programme national de lutte contre les hépatites virales (PNLH)
- Développer des programmes transversaux de la triple élimination du VIH, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles.
- Poursuivre le plaidoyer en direction de GAVI pour l'institution de la dose à la naissance au Burkina Faso et supporter les coûts revenant aux pays.

- Poursuivre le plaidoyer en direction du Fonds mondial pour assurer à la longue la gratuité du ténofovir pour les patients mono-infectés par le VHB comme dans le lutte contre le VIH.
- Accélérer l'utilisation des plateformes de GeneXpert à l'échelle nationale pour réduire les coûts de réalisation de la charge virale
- Utiliser des outils de dépistage simplifiés et des approches intégrées pour améliorer les taux de dépistage et les couvertures en traitement et vaccination dans le pays.
- Financer la mise en place de cohorte et accompagner les chercheurs à la production de données fiables.

ANNEXES

Annexe 1 : affiche du calendrier vaccinal de l'enfant de 0-23 mois au Burkina Faso, annonçant l'introduction prochaine du vaccin contre l'hépatite B à la naissance dans le PEV.



BURKINA FASO
Unité - Progrès - Justice

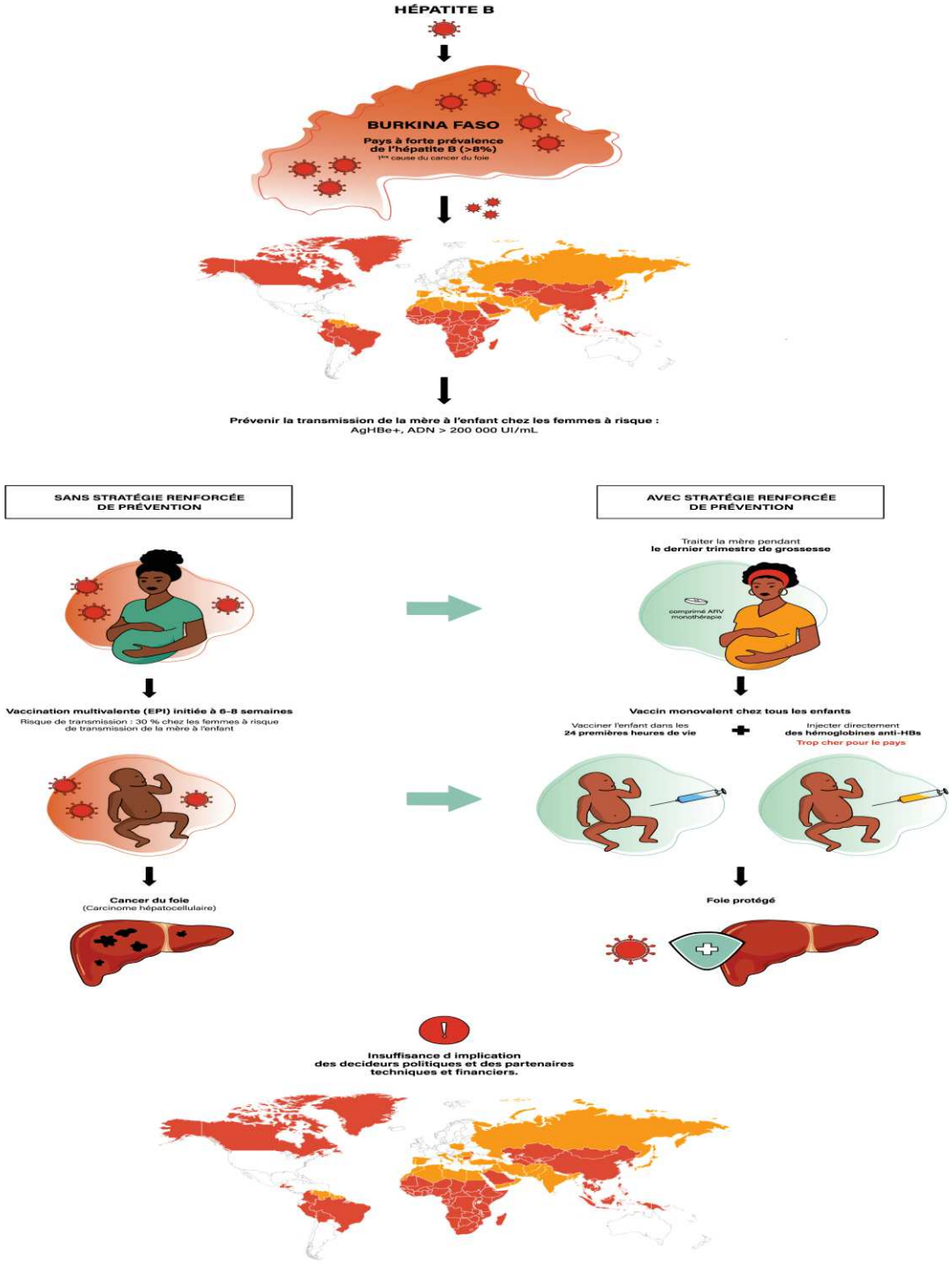
CALENDRIER VACCINAL DE L'ENFANT DE 0 A 23 MOIS

Age	Vaccins	Maladies cibles
Naissance	BCG	Tuberculose
	VPO 0	Poliomyélite
	HepB	Hepatite B
02 mois	DTC - HepB - Hib 1 (Penta1)	Diphtérie ,Tétanos, Coqueluche,Hépatite B, Hémophilius Influenzae b,
	VPO 1	Poliomyélite
	Pneumo 1 (PCV13)	Infection à Pneumocoques (13 sérotypes) dose 1
	Rota 1	Diarrhée à Rota virus
03 mois	DTC – HepB – Hib2 (Penta2)	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Hépatite B, Hémophilius Influenzae b,
	VPO 2	Poliomyélite
	Rota 2	Diarrhée à Rota virus
04 mois	DTC – HepB – Hib3 (Penta3)	Diphtérie ,Tétanos, Coqualuche, Hépatite B, Hémophilius Influenzae b,
	VPO 3	Poliomyélite
	Pneumo 2 (PCV 13)	Infection à Pneumocoques (13 sérotypes) dose 2
	Rota 3	Diarrhée à Rota virus
	VPI	Poliomyélite
09 mois	RR1	Rougeole +Rubéole
	VAA	Fièvre jaune
	Pneumo 3 (PCV 13)	Infection à Pneumocoques (13 sérotypes) dose 3
	VPI 2	Poliomyélite
15 mois	RR2	Rougeole + Rubéole
	MenA (MenAfriVac)	Méningite

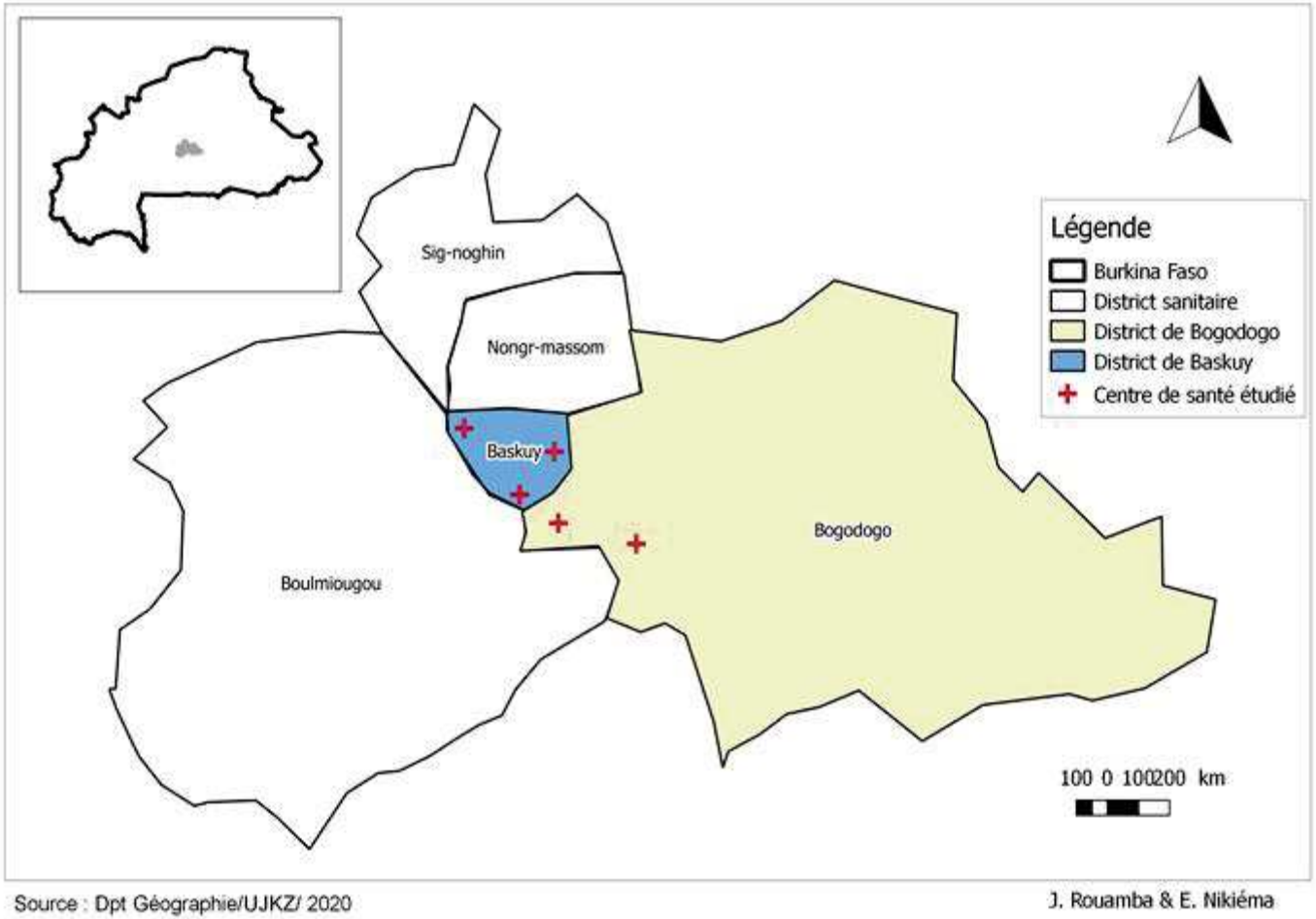
NB: Les enfants non vaccinés ou insuffisamment vaccinés peuvent être rattrapés jusqu'à 23 mois quelque soit l'antigène

Annexe 2 : liste des pays africains ayant introduit la vaccination à la naissance contre l'hépatite B dans les PEV de 1997 à 2020.

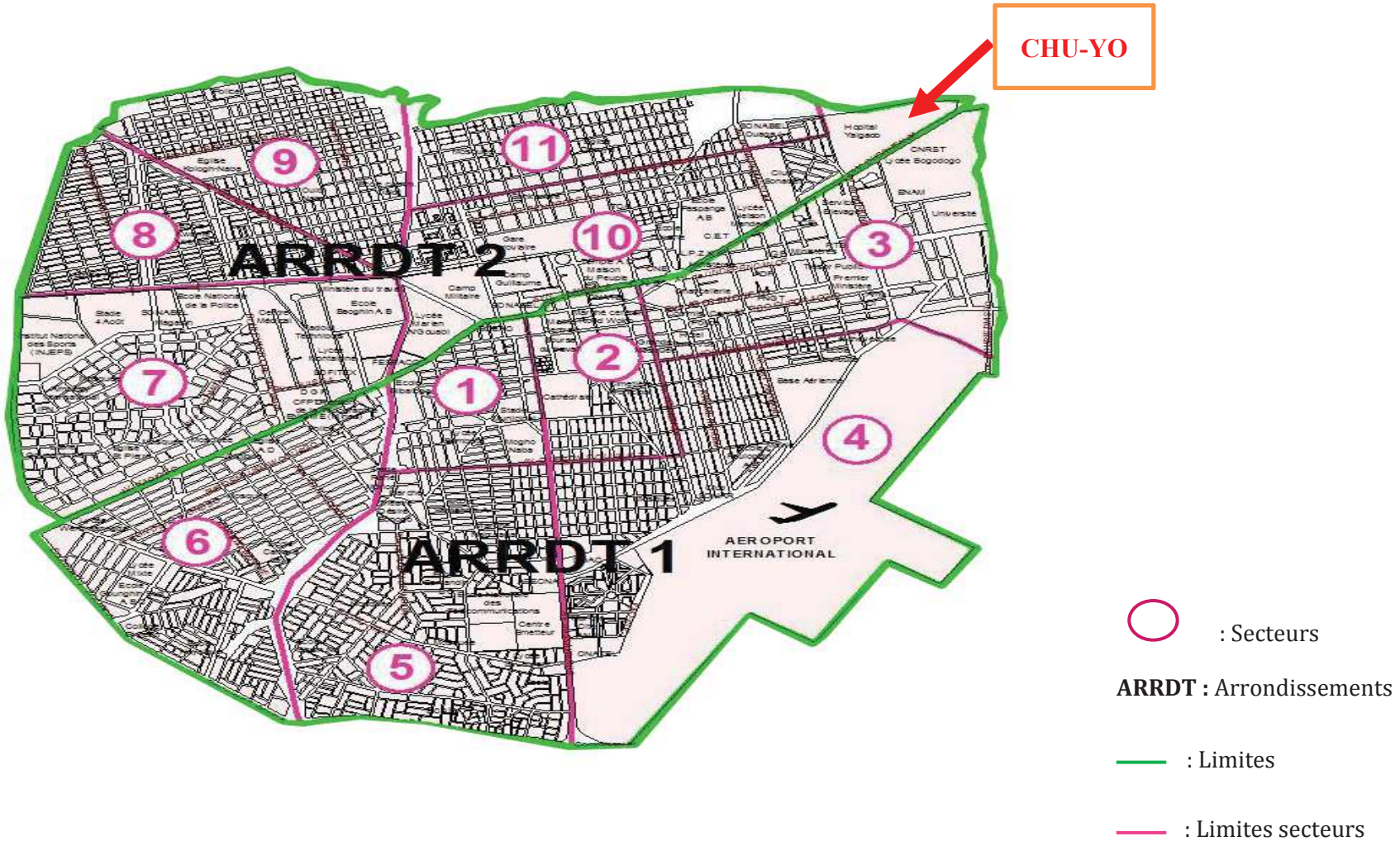
Pays	Année d'introduction
Gambie	**1997**
Botswana	**2000**
Mauritanie	**2000**
Algérie	**2001**
Cap vert	**2002**
Sao tomé	**2003**
Nigéria	**2004**
Mauritanie	**2013**
Namibie	**2014**
Angola	**2015**
Sénégal	**2016**
Côte d'ivoire	**2019**
Guinée équatoriale	**2019**
Bénin	**2020**



Annexe 3: Schéma illustratif de la PTME au Burkina Faso



Annexe 4: limites administratives du district de Baskuy (source département de géographie UJKZ/2020)



Annexe 5 : limites administratives du district de Baskuy incluant le CHU-YO (flèche rouge). Les numéros indiquent les différents secteurs de la ville de ouagadougou.

Annexe 6: poster présenté en communication affichée à l'AFRAVIH du 8 au 11 novembre 2020



Identifying gaps across the cascade of care for the prevention of HBV mother-to-child transmission in Burkina Faso: findings from the real world

N.A. Guingane [1], *A. Bougouma [1], A.R. Sombié [1], R.K. King [2], N. Nagot [2], N. Meda [3], P. Van De Perre [2], E. Tuaillon [2].

[1]Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo - Ouagadougou (Burkina Faso), [2]CHU Montpellier - Montpellier (France), [3]3Centre MURAZ - Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)

aliceguingane@yahoo.fr

Introduction

- Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) is a challenge for controlling the hepatitis B epidemic.
- In Burkina Faso, one of the major health programs launched in 2017 in Burkina Faso consists of the implementation of free healthcare for pregnant women and children under five years old.
- However, at present, screening, vaccination against HBV started at birth and anti-HBV therapies are not included in this program.
- The vaccination at birth is recommended by WHO but generally not done in Burkina Faso since the birth dose is not yet include in the national Expanded Vaccination Program (EPI).
- This pilot study aimed to describe the cascade of care for hepatitis B PMTCT in a real life situation, and to identify socio-demographic factors associated with adequate management of pregnant women and infants.



Fig 1 : Hepatitis B seroprevalence in Burkina Faso, 2010-2011

Method

- The study was conducted from October 1st, 2014 to February 28th, 2016 in the antenatal clinics (ANCV) of Baskuy district which comprises nine first-level public health centers.

▪The study population was composed of all pregnant women seen in antenatal consultations, during the period of the study. Women tested positive for HBsAg were referred to the CHU-YO and included in a cohort of HBsAg carriers after having provided a written informed consent.

▪Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to identify socio-demographic factors associated with the likelihood of retention in the cohort, HBV DNA testing, birth dose delivery and HBsAg testing of the children at six months of age: $p < 0.05$.

Results

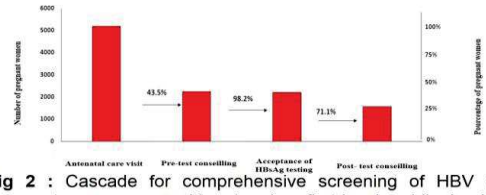


Fig 2 : Cascade for comprehensive screening of HBV in pregnant women consulting in nine first-level public health centers of the Baskuy district, Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

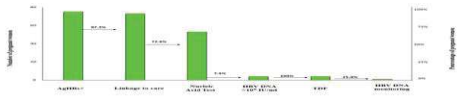


Fig 2 : Cascade of care of HBsAg carrier pregnant women consulting at the Yalgado Ouedraogo University Hospital Center, Ouagadougou, Burkina Faso, October 1st, 2014 to February 28th, 2016

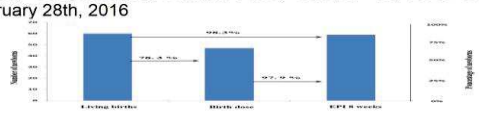


Fig 3 : Cascade of hepatitis B vaccine delivery in newborns exposed to HBV, Ouagadougou, Burkina Faso, October1st, 2014 to February 28th, 2016

CONCLUSION

- HBsAg testing during pregnancy and vaccine initiated at birth are feasible in a routine clinic setting of an urban area.
- The intervention was feasible for a significant proportion of mothers and children but the universal access to the AgHBs testing, HBV molecular test and hepatitis B vaccine monovalent dose are necessary to improve the HBV PMTCT.
- Measures to support counseling and allocate resources to HBV testing and care in antenatal services are required for this purpose; as well as universal access to the birth dose is essential to control the hepatitis B epidemic in Burkina Faso.

PM158 – GUINGANE Nanelin Alice

Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis

Pauline Boucheron, Ying Lu, Kyoko Yoshida, Tianshuo Zhao, Anna L Funk, Françoise Lunel-Fabiani, Alice Guingané, Edouard Tuaillon, Judith van Holten, Roger Chou, Marc Bulterys, Yusuke Shimakawa

Summary

Background Prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) involves neonatal immunoprophylaxis, with a birth dose of hepatitis B vaccine and immune globulin, and provision of peripartum antiviral prophylaxis in highly viraemic women. However, access to assays to quantify HBV DNA levels remains inadequate in resource-poor settings. This study was commissioned by WHO and aimed to identify the HBV DNA threshold for MTCT, to assess the sensitivity and specificity of hepatitis B e antigen (HBeAg) testing to identify pregnant women with HBV DNA levels above this threshold, and to predict MTCT of HBV infection on the basis of HBeAg testing.

Methods For this systematic review and meta-analysis, we searched the PubMed, EMBASE, Scopus, CENTRAL, CNKI, and Wanfang databases for studies of pregnant women with chronic HBV infection without concurrent antiviral therapy, published between Jan 1, 2000, and April 3, 2019. Studies were eligible for inclusion if MTCT in mother–child pairs could be stratified by different levels of maternal HBV DNA during pregnancy, if maternal HBeAg status could be stratified by HBV DNA level, and if the MTCT status of infants could be stratified by maternal HBeAg status during pregnancy. Studies that selected pregnant women on the basis of HBeAg serostatus or HBV DNA levels were excluded. Aggregate data were extracted from eligible studies by use of a pre-piloted form; study authors were contacted to clarify any uncertainties about potential duplication or if crucial information was missing. To pool sensitivities and specificities of maternal HBeAg to identify highly viraemic women and to predict MTCT events, we used the DerSimonian-Laird bivariate random effects model. This study is registered with PROSPERO, CRD42019138227.

Findings Of 9007 articles identified, 67 articles (comprising 66 studies) met the inclusion criteria. The risk of MTCT despite infant immunoprophylaxis was negligible (0·04%, 95% CI 0·00–0·25) below a maternal HBV DNA level of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL (200 000 IU/mL) and increased above this threshold. The pooled sensitivity of HBeAg testing to identify HBV DNA levels of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or greater in pregnant women was 88·2% (83·9–91·5) and pooled specificity was 92·6% (90·0–94·5). The pooled sensitivity of HBeAg testing in predicting MTCT of HBV infection despite infant immunoprophylaxis was 99·5% (95% CI 91·7–100) and pooled specificity was 62·2% (55·2–68·7).

Interpretation Maternal HBV DNA of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or greater appears to be the optimal threshold for MTCT of HBV infection despite infant immunoprophylaxis. HBeAg is accurate to identify women with HBV DNA levels above this threshold and has high sensitivity to predict cases of immunoprophylaxis failure. In areas where HBV DNA assays are unavailable, HBeAg can be used as an alternative to assess eligibility for antiviral prophylaxis.

Funding World Health Organization.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major global health issue. Worldwide, 257 million people have chronic HBV infection, of whom more than 95% live in low-income and middle-income countries (LMICs).[1,2] An estimated 900 000 deaths related to chronic HBV infection occur annually because of cirrhosis or hepatocellular carcinoma.[2] In 2016, WHO adopted a global strategy to eliminate HBV infection as a public health threat by 2030, aiming to reduce HBV incidence by 90% and mortality by 65%.[3]

To achieve this goal, preventing mother-to-child transmission (MTCT) is crucial.[4,5] The risks of developing chronic HBV infection and subsequent liver diseases are higher when infection occurs perinatally through MTCT rather than later in life through horizontal transmission.[6,7] Since 2009, WHO recommends that all infants receive their first dose of hepatitis B vaccine immediately after birth, preferably within 24 h, to prevent MTCT.[8] However, the birth dose of hepatitis B vaccine, even with timely administration and combined hepatitis B immune globulin (HBIG), does not prevent all cases of MTCT,

Lancet Infect Dis **2020**

Published **Online** August 14, 2020 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30593-4

See **Online/Comment** https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30654-X

See **Online/Articles** https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30586-7

For the Chinese translation of the abstract see **Online** for appendix 1

For the French translation of the abstract see **Online** for appendix 2

Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France (P Boucheron MD, A L Funk PhD, Y Shimakawa MD); **Global Hepatitis Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland** (Y Lu PhD, J van Holten PhD, M Bulterys MD); **Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan** (K Yoshida); **School of Public Health, Peking University, Beijing, China** (T Zhao MSc); **Department of Pediatrics, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada** (A L Funk); **Laboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France** (Prof F Lunel-Fabiani MD); **Département d'Hépato-gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso** (A Guingané MD); **Département de Bactériologie-Virologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France** (E Tuaillon MD); **Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA** (Prof R Chou MD); **and US Centers for Disease Control and Prevention, Nairobi, Kenya** (M Bulterys)

Correspondence to:
Dr Yusuke Shimakawa, Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris 75015, France
yusuke.shimakawa@gmail.com

Research in context

Evidence before this study

There is accumulating evidence for the efficacy of peripartum antiviral prophylaxis in preventing mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) in pregnant women with a high viral load, in addition to infant immunoprophylaxis with the hepatitis B vaccine birth dose and hepatitis B immune globulin (HBIG). However, there is no consensus on the optimal HBV DNA threshold at which pregnant women should receive antiviral therapy to prevent MTCT, and access to assays to quantify HBV DNA levels is poor in some low-income and middle-income countries. In such settings, hepatitis B e antigen (HBeAg) might be an attractive alternative to identify women who are eligible for antiviral prophylaxis. We searched PubMed for systematic reviews of studies assessing the performance of HBV markers (HBV DNA and HBeAg) to identify pregnant women at risk of MTCT. We searched for articles published up to April 3, 2019, using the following terms: "systematic review" AND "hepatitis B" AND "mother-to-child transmission". We identified one systematic review published in 2018 by Chen and colleagues (2018) that showed a linear association between maternal viral load and the risk of MTCT. However, this systematic review had limitations; it included only HBeAg-positive mothers, and pooled estimates from studies that were highly heterogeneous in terms of HBV preventive measures used and definitions of MTCT. We did not identify any systematic review evaluating the accuracy of HBeAg testing to detect a high viral load or predict immunoprophylaxis failure.

Added value of this study

To our knowledge, this systematic review and meta-analysis is the first to identify an HBV DNA threshold below which MTCT is rare and to assess the performance of an HBeAg test to diagnose high HBV DNA levels in pregnant women and predict the risk of MTCT. Our findings indicate that women with chronic HBV infection and viral loads of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or greater will give birth to infants at an increased risk of passive-active immunoprophylaxis failure, and could benefit from maternal peripartum antiviral prophylaxis to reduce the residual risk.

Implications of all the available evidence

In resource-poor areas with limited access to assays for HBV DNA quantification in pregnancy, HBeAg serology could have sufficient diagnostic accuracy to identify high-risk pregnant women with HBV DNA levels of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or greater (with a high strength of evidence), and to predict infant immunoprophylaxis failure despite the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG (with a high strength of evidence). Findings from our systematic review have informed WHO's recommendations on the use of peripartum anti-HBV prophylaxis and could help member states to develop evidence-based national policies to accelerate elimination of MTCT of HBV infection.

particularly in mothers with high viraemia.[9] The risk of immunoprophylaxis failure is correlated with higher maternal HBV DNA levels, and can be decreased by reducing the viral load through antiviral prophylaxis during the third trimester, as reported in our companion systematic review and meta-analysis.[10–12] Consequently, prenatal screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg), followed by HBV DNA quantification to assess eligibility for antiviral prophylaxis, is now recommended by WHO in addition to at least three doses of the hepatitis B vaccine, including the hepatitis B vaccine birth dose.[13]

However, access to assays to quantify HBV DNA levels is considerably limited in most LMICs, representing a substantial impediment to widespread implementation of this new recommendation in such settings.[14] Real-time PCR, a standard nucleic acid test to quantify serum HBV DNA levels, is expensive (US$20 to $130 per assay) and requires sophisticated laboratories with highly trained staff.[15] Alternatively, the use of hepatitis B e antigen (HBeAg), a standard serological marker for high HBV replication, might largely overcome these limitations. Rapid diagnostic tests and laboratory-based immunoassays to detect HBeAg are often more widely available and affordable ($0·50 to $15·00 per assay) than PCR testing in LMICs.

This systematic review and meta-analysis of aggregate data was commissioned by WHO to inform guidelines on maternal peripartum antiviral prophylaxis, and designed to achieve the following three objectives: first, to identify the viral load threshold in pregnant women with chronic HBV infection from which the risk of immunoprophylaxis failure increases, indicating that additional peripartum antiviral prophylaxis should be considered; second, to examine the accuracy of HBeAg testing during pregnancy to diagnose the viral load threshold defined above; and third, to assess the performance of HBeAg testing during pregnancy to predict infant immunoprophylaxis failure. Throughout this Article, we use the term peripartum antiviral prophylaxis rather than peripartum antiviral therapy to distinguish between antiviral treatments that are given only for a few months during pregnancy and delivery to prevent MTCT (prophylaxis) and antiviral treatments given to women and mothers over a longer period, most often lifelong, for their own health benefit (therapy).

Methods

IX. Search strategy and selection criteria

For this systematic review and meta-analysis, we systematically searched four predominantly English language databases (PubMed, EMBASE, Scopus, and CENTRAL) and two Chinese-language databases (CNKI and Wanfang). We manually searched references of included studies and sought suggestions from experts to supplement the database searches. We considered original articles and conference proceedings of any study design published in any language between Jan 1, 2000, and April 3, 2019.

We used the following search terms and their variations: "HBV", "viral load", and "pregnancy" (see appendix 3 pp 3–7 for the full search strategy). We defined specific eligibility criteria for each of the three study questions. For the first study question, to identify the viral load threshold from which the risk of immunoprophylaxis failure increases in pregnant women with HBV infection, we included studies evaluating mother–child pairs, in which infant outcomes (MTCT events) could be stratified by different levels of maternal HBV DNA during pregnancy. To precisely define the viral load threshold associated with MTCT, we only included studies that reported viral load categories within a narrow range (≤1·0 $\log_{10}$ IU/mL; eg, 4·0–4·9, 5·0–5·9, or 6·0–6·9 $\log_{10}$ IU/mL). Additionally, for each viral load concentration, there needed to be ten or more infants assessed for MTCT. For the second study question, to examine the accuracy of an HBeAg test during pregnancy to diagnose the viral load threshold defined above, we included studies of pregnant women whose HBeAg status could be stratified by HBV DNA level dichotomised into high and low at the threshold identified in the first part of the study, to calculate sensitivity and specificity. For the third study question, to assess the accuracy of HBeAg testing during pregnancy in predicting infant immunoprophylaxis failure, we included studies of mother–child pairs in which the MTCT status of infants could be stratified by maternal HBeAg status during pregnancy, to calculate sensitivity and specificity. For all three study questions, studies were eligible if pregnant women had chronic HBV infection, and HBV markers were measured in the absence of concomitant anti-HBV therapy. MTCT was defined as HBsAg or HBV DNA positivity in infants assessed at 6–12 months of age. However, if these data were unavailable, an assessment of MTCT at 12–24 months of age was accepted as long as three or more doses of infant hepatitis B vaccine were given, because the risk of horizontal transmission is negligible in these children.[16] For studies of mother–child pairs (the first and third study questions), outcomes were defined in the absence of peripartum antiviral prophylaxis and further stratified by the administration of hepatitis B vaccine birth dose or HBIG, or both. We excluded studies that selected pregnant women on the basis of HBeAg serostatus or HBV DNA levels, to avoid spectrum bias.

Two authors (PB and KY for PubMed, EMBASE, Scopus, and CENTRAL; and YL and TZ for CNKI and Wanfang) independently screened titles and abstracts of all publications identified through the literature search, reviewed potentially eligible full-text papers by use of the predefined criteria, extracted data from included studies with a pre-piloted form (variables extracted for the pre-piloted form are shown in the appendix 3 pp 8–10), and assessed methodological quality. Discrepancies were resolved by a third reviewer (YS), and duplicate studies were excluded. Whenever crucial information was missing, or there was uncertainty about potential duplication, we contacted corresponding authors. The following data were extracted: study design, maternal and infant HBV markers (type and timing of sampling, assay type), administration of the hepatitis B vaccine birth dose or HBIG, or both, number of participants at enrolment, participant characteristics, and outcomes (ie, the risk of MTCT at different maternal HBV DNA levels; the sensitivity and specificity of the HBeAg test during pregnancy to diagnose the viral load threshold; and assessment of MTCT; appendix 3 pp 8–10). Viral load reported as copies per mL was converted to IU/mL by dividing by 5.[14] We assessed the methodological quality of the studies and their applicability to each research question with a list of signalling questions for risk of bias adapted from the Altman Framework for the first study question, and the QUADAS-2 tool for the second and third study questions (appendix 3 pp 11–14).[17,18] We assessed publication bias for the second and third study questions using Deeks' test.[19]

See Online for appendix 3

The protocol was pre-registered in PROSPERO, CRD42019138227, and this study is reported according to PRISMA guidelines.

Data analysis

For the first study question, we first presented a scatter plot of the relationship between maternal HBV DNA levels (horizontal axis) and risk of MTCT (vertical axis) reported at each viral load category in each study to visually assess the optimal HBV DNA threshold. In the plot, the size of the dot was proportional to the sample size. We then pooled the risks of MTCT at each maternal viral load category using the DerSimonian-Laird random-effects model after stabilising the variance of the proportions by Freeman-Tukey double arcsine transformation.[20]

As a primary analysis to pool sensitivity and specificity (ie, for the second and third study questions), we used the DerSimonian-Laird bivariate random-effects model to take into account correlation between sensitivity and specificity, presented in a paired forest plot. Based on pre-test probabilities of having a high viral load (for the second question) or immunoprophylaxis failure (for the third question), we estimated post-test probabilites from positive and negative likelihood ratios obtained from these models. As a secondary analysis, we did a univariate random-effects meta-analysis to include studies that only reported sensitivity or specificity. As reliable methods to assess statistical heterogeneity in pooled estimates of diagnostic accuracy studies are lacking, we visually assessed heterogeneity through the coupled forest plots and summary scatter plots.[21] We defined study-level potential sources of heterogeneity a priori as below: WHO region, type of HBeAg assay, type of nucleic acid test, and maternal characteristics (mean or median maternal age, co-infection with HIV, hepatitis C virus [HCV], or hepatitis D virus [HDV], and HBV genotypes). Subgroup analysis was done whenever there were ten or more studies in total.

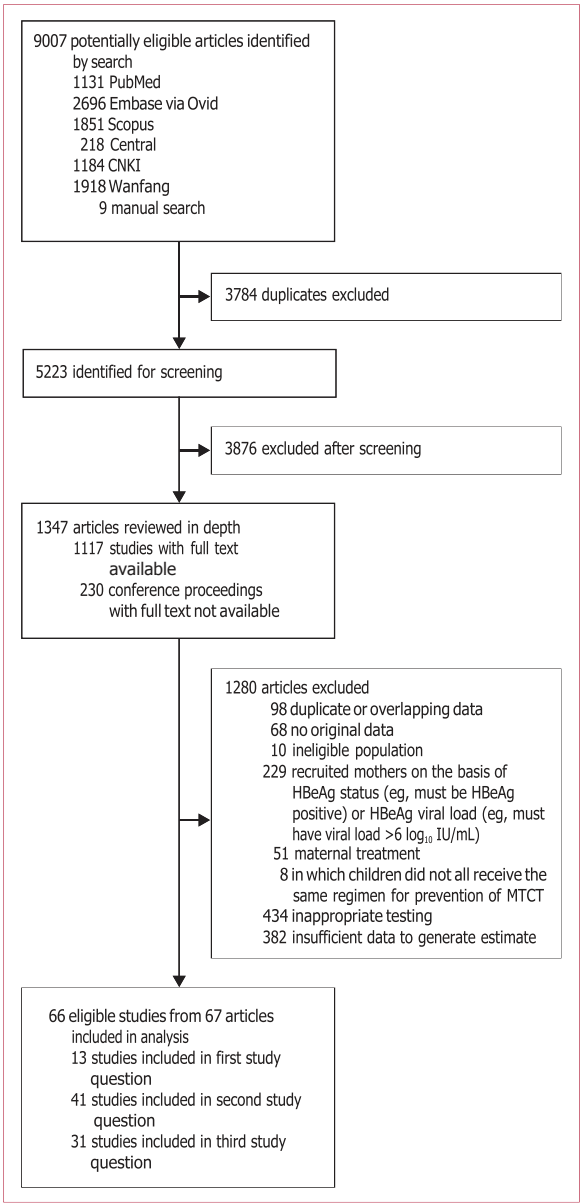


Figure 1: **Study selection**
HBeAg=hepatitis B e antigen. MTCT=mother-to-child transmission.

For the second and third study questions, we rated the quality of evidence according to risk of bias, indirectness, imprecision, inconsistency, and reporting bias from high (further research is very unlikely to change the estimate) to very low (all estimates are very uncertain) using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) scoring system (appendix 3 p 15).[22] We used Stata, version 14.2, for statistical analysis.

Role of the funding source

This project was funded by WHO. The funder formulated the review questions, but had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author hadfull access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

We identified 9007 records, of which 1347 potentially eligible articles were assessed fully. Of these, 67 articles (comprising 66 studies) met the inclusion criteria (figure 1). Study characteristics are presented in the appendix 3 (pp 16–19). 13 studies were included for the first study question, 41 for the second, and 31 for the third. Most studies were done in the WHO Western Pacific region (n=47, 71%), followed by Africa (n=9, 14%), Europe (n=5, 8%), the Americas (n=3, 5%), the Eastern Mediterranean (n=2, 3%), and South-East Asia (n=1, 2%). 52 (79%) of 66 studies were done in countries with a high HBV prevalence (≥5%),[14,23] and 55 (83%) were done in LMICs. 53 (80%) studies reported the type of HBsAg assay used to diagnose chronic HBV infection in pregnant women; all used a laboratory immunoassay to confirm HBsAg positivity, and none solely used a rapid diagnostic test. To detect HBeAg, enzyme immunoassay was the most frequently used method (n=30, 48%), followedby chemiluminescent immunoassay (n=21, 34%), chemi-luminescent immunoassay or enzyme immunoassay (n=5, 8%), fluorescent immunoassay (n=3, 5%), and rapid diagnostic tests (n=3, 5%). Except for one study that used branched DNA,[24] all studies used PCR to quantify HBV DNA. 31 studies reported maternal HIV status, including three studies only of mothers with HIV co-infection and 22 studies only of mothers without HIV co-infection.27 studies reported maternal HCV genotypes, 14 reported HDV genotypes, and ten studies reported HBV genotypes; however, none provided sufficient information to do sub-group analyses on these factors.

The risk of bias assessment, applicability to the three study questions, and publication bias are sum- marised in the appendix 3 (pp 20–26). Most studies did not mention whether or not the examiners of the exposureor index test were masked to the results of the outcome or reference test, and vice versa. The studies were assessed as having high applicability to the three study questions. We found no evidence of publication bias.

For the first study question, assessment of the viral load threshold for immunoprophylaxis failure, we examined 4198 mother–child pairs from 13 studies.[25–37] All infants received both the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG. The risk of immunoprophylaxis failure was negligible when maternal viral load was lower than 5·30 $\log_{10}$ IU/mL (<200 000 IU/mL; one [0·04%; 95% CI 0·00–0·25] of 2592 infants evaluable for this threshold; figures 2, 3). However, the risk increased substantially at viral loads of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or greater, with adose-response relationship: 3·80% (95% CI 0·25–10·07) at viral loads of 5·30–6·29 $\log_{10}$ IU/mL, 6·21% (2·20–11·63) at viral loads of 6·30–7·29 $\log_{10}$ IU/mL, and8·29% (4·16–13·45) at viral loads of 7·30 $\log_{10}$ IU/mL

or greater (figure 3). In 181 mothers with viral loads of 5·30–6·29 log_{10} IU/mL, there were nine cases of passive-active immunoprophylaxis failure with the following maternal viral loads: 5·70 log_{10} IU/mL (n=1); 5·80 log_{10} IU/mL (n=2); 5·90 log_{10} IU/mL (n=2); 6·10 log_{10} IU/mL (n=2); and 6·20 log_{10} IU/mL (n=2).

On the basis of the findings from the first study question, we visually determined the optimal maternal HBV DNA threshold as 5·30 log_{10} IU/mL or greater (≥200 000 IU/mL). Consequently, for the second study question, assessment of the accuracy of HBeAg testing during pregnancy to diagnose this viral load threshold, we examined 41 studies of HBeAg testing for identifying women with a HBV viral load above a threshold of 5·30–6·29 log_{10} IU/mL: 5·30 IU/mL (n=26),[38–63] 5·85 log_{10} IU/mL (n=1),[24] and 6·00 log_{10} IU/mL (n=14).[35,64–76] All included studies allowed for estimation of both sensitivity and specificity. Heterogeneity did not appear to be high, as all studies except for two[40,47] reported sensitivities or specificities higher than 80% (figure 4, appendix 3 p 27). The pooled sensitivity of HBeAg to diagnose the HBV DNA threshold was 88·25% (95% CI 83·91–91·53) and pooled specificity was 92·57% (90·04–94·49; figure 4); the strength of this evidence was high (appendix 3 p 28). On the basis of a pre-test probability for a high viral load (≥5·30 log_{10} IU/mL) of 26·72%, the post-test probability was 76·26% after a positive HBeAg test and 3·39% after a negative HBeAg test (appendix 3 p 29).

Subgroup analyses are summarised in the appendix 3 (pp 30–31). There was some variability in sensitivity and specificity estimates when studies were stratified according to the WHO region in which they were done (p<0·0001) and maternal age (p=0·0173). Compared to African or European regions, sensitivity was higher and specificity was lower in the Western Pacific region. Similarly, higher sensitivity and lower specificity were observed in studies with a median maternal age lower than 28 years, compared to those with a median maternal age of 28 years or older. There were no significant differences in subgroups by HBeAg assay, HBV DNA assay, or maternal HIV status. Only two studies used rapid diagnostic tests to detect HBeAg;[39,44] in these studies, the pooled sensitivity to diagnose high viraemia with rapid diagnostic tests was shown to be lower than in laboratory-based immuno-assays (chemiluminescent immunoassays and enzyme immunoassays), but this finding was not significant. Nevertheless, their pooled specificities were similarly high (>90%).

For the third study question, assessment of the accuracy of HBeAg testing in predicting MTCT of HBV infection, 31 cohort studies were examined, with 34 distinct cohorts in total. Use of immunoprophylaxis varied: 25 cohorts[25–34,36,37,47,63,77–87] used the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG; seven cohorts[46,56,61,80,85,88,89] used the hepatitis B vaccine birth dose only; one cohort[90] used HBIG only; and one cohort[85] used no neonatal prophylaxis. Bivariate meta-analysis comprised 24 cohorts;[25–34,36,37,46,47,56,77–81,88–90] in 18 cohorts[25–34,36,37,47,77–81] in which infants received both the hepatitis B vaccine birth dose and hepatitis B immune globulin, the pooled sensitivity was 99·51% (95% CI 91·67–99·97) and pooled specificity was 62·22% (55·24–68·72); in five cohorts[46,56,80,88,89] in which children received thehepatitis B vaccine birth dose alone, pooled sensitivity was 97·86% (41·78–99·97) and pooled specificity was 78·42% (66·76–86·79; figure 5). Of 280 cases of passive- active immunoprophylaxis failure despite timely administration of the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG , few infants (n=13) were born to HBeAg-negative mothers (figure 5). Of those HBeAg-negative mothers who transmitted HBV infection to their infants, HBVDNA levels during pregnancy were available in nine; eight (92·61%; 95% CI 58·52–100·00) had low viral loads (<5·30 log_{10} IU/mL) and one (7·39%; 0·00–41·48) had a high viral load (≥5·30 log_{10} IU/mL).[32,47] Univariate analyses based on all 31 studies, including those that reported only sensitivity or specificity, provided results similar to the bivariate analyses (appendix 3 p 32). The strength of the evidence for the accuracy of HBeAg in predicting MTCT was high when both the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG were administered, butvery low when the hepatitis B vaccine birth dose alone was given because of the small number of studies, with imprecision in estimates (appendix 3 p 33). Post-test probabilities are presented in the appendix 3 (p 34). When children received both the birth dose hepatitis B vaccine and HBIG, based on a pre-test probability for a

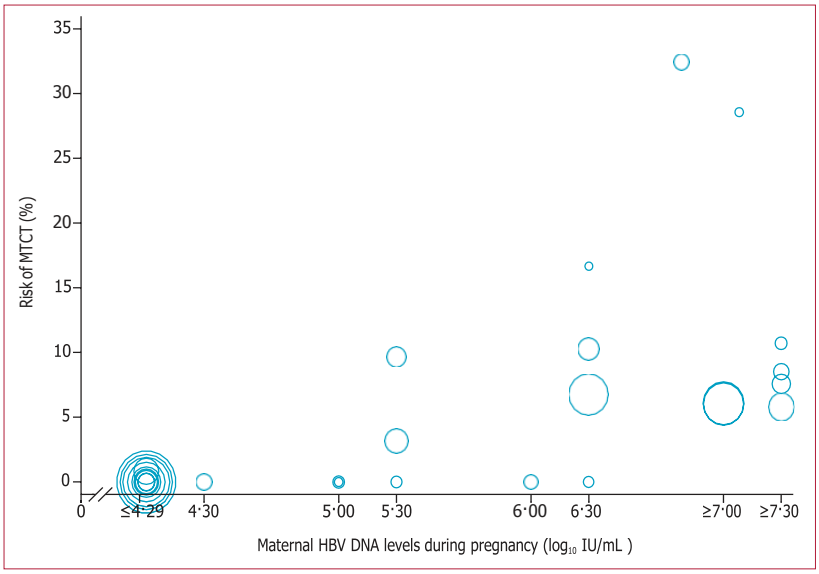


Figure 2: **Risk of infant passive-active immunoprophylaxis failure according to maternal viral load during pregnancy**
Relationship between maternal hepatitis B virus (HBV) DNA levels (horizontal axis) and risk of MTCT (vertical axis) reported at each viral load category in each of the 13 studies included in the first study question. Multiple dots can be displayed for one study as in one study, the risk of MTCT can be calculated for different maternal viral load intervals. The size of the dot is proportional to the sample size. HBV=hepatitis B virus. MTCT=mother-to-child transmission.

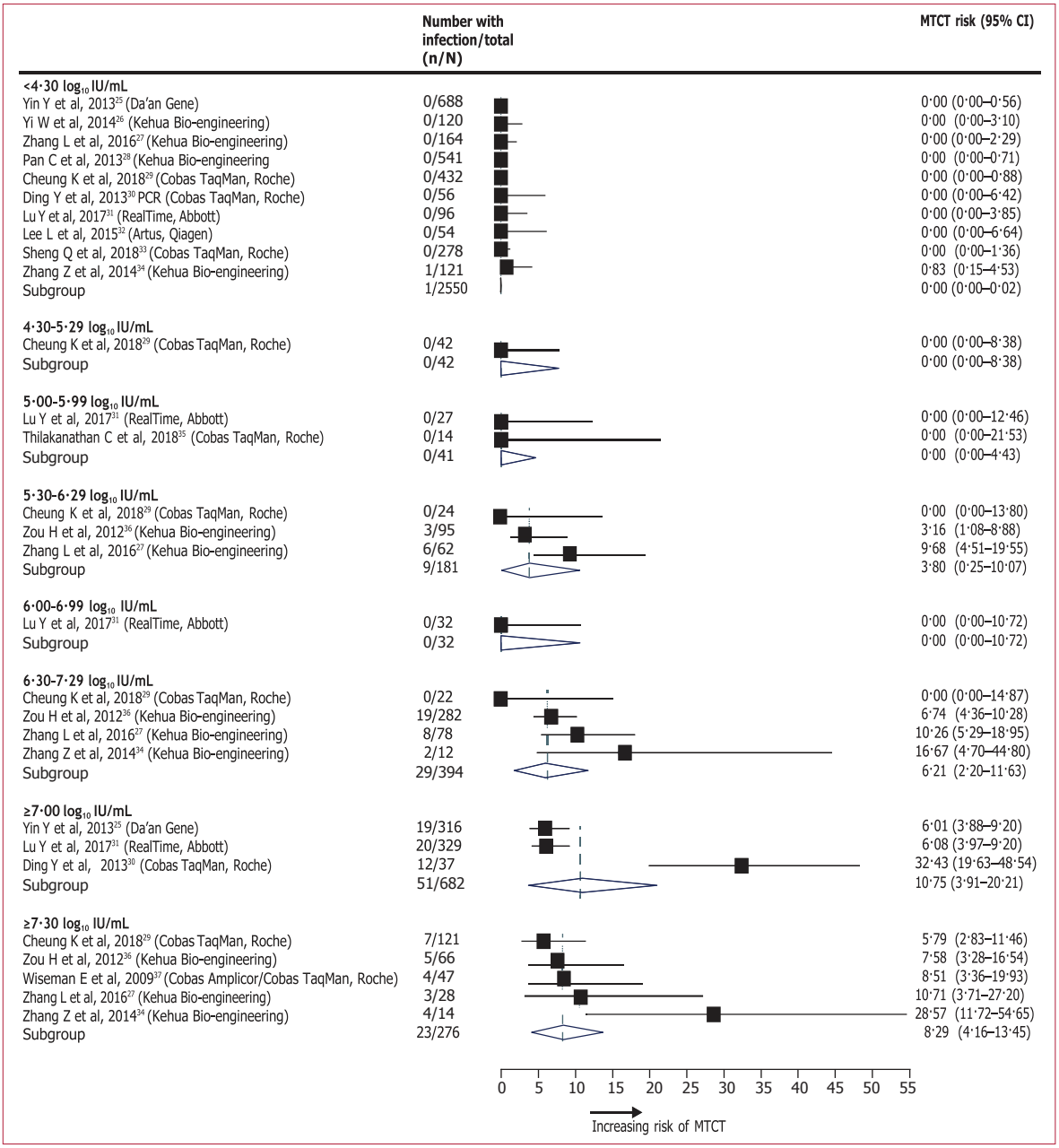


Figure 3: **Risk of infant passive-active immunoprophylaxis failure according to maternal viral load during pregnancy**
All viral load titres were determined via PCR and the manufacturer of the assay is specified next to each study. The dashed lines refer to the risk of MTCT point estimate for each category of viral load interval. MTCT=mother-to-child transmission.

MTCT of 2·77%, the post-test probability was 6·80% after a positive HBeAg test and 0·02% after a negative HBeAg test. However, when they only received the birth dose vaccine, the pre-test probability was 5·86%, and the post-test probability of MTCT was 21·16% after a positive HBeAg test was and 0·18% after a negative HBeAg test.

We did subgroup analyses of studies in which infants received both the hepatitis B vaccine birth dose and HBIG (appendix 3 p 35).[25–34,36,37,47,77–81] These studies were all done in the Western Pacific region, with enzyme immunoassays or chemiluminescent immunoassays for HBeAg, and none included women with HIV co-infection. Performance varied by maternal age: sensitivity was 100·0% (95% CI 1·8–100·0) and specificity 53·9% (44·4–63·2) for younger women (median age <28 years), and sensitivity was 96·5% (64·2–99·8) and specificity 71·1% (62·9–78·3) in older women (≥28 years; p=0·0223).

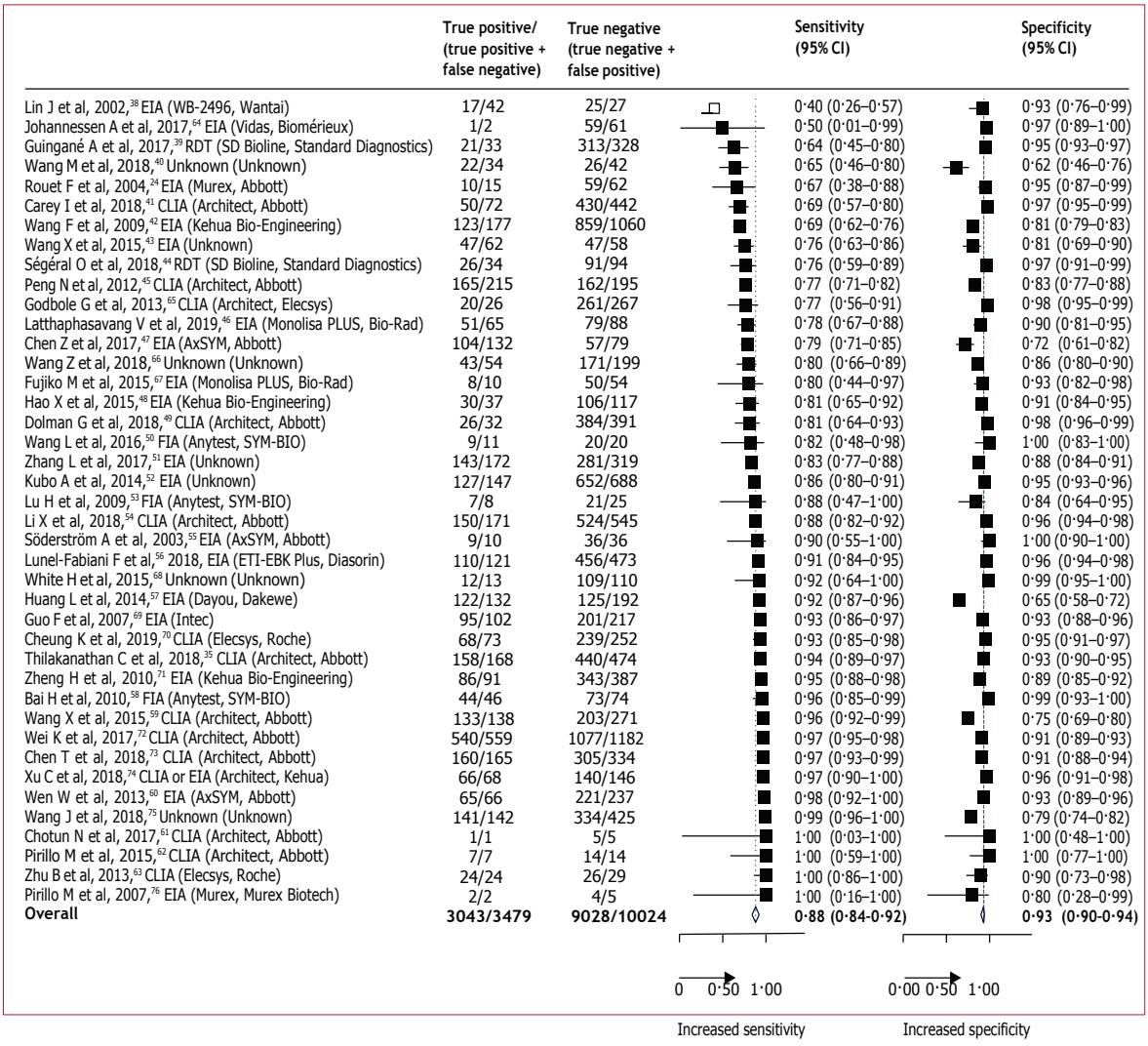


Figure 4: **Sensitivity and specificity of HBeAg testing in identifying pregnant women with a high viral load (≥5·30 $\log_{10}$ IU/mL; ≥200 000 IU/mL)**
The assay type for each study is specified together with the manufacturer. Women with a high viral load and who tested positive for HBeAg were referred to as true positives, and as false negatives if they tested negative for HBeAg. Sensitivity is defined as the number of true positives divided by the total number of women with a high viral load (ie, true-positive plus false-negative women). Women with a low viral load and who tested negative for HBeAg were referred to as true negatives, and as false positives if they tested positive for HBeAg. Specificity is defined as the number of true negative divided by the total number of women with a low viral load (ie, true-negative plus false-positive women). CLIA=chemiluminescent immunoassay. EIA=enzyme immunoassay. FIA=fluorescent immunoassay. HBeAg=hepatitis B e antigen. RDT=rapid diagnostic test.

Discussion

Our systematic review and meta-analysis found that the risk of infant passive-active immunoprophylaxis failure starts increasing at a viral load of 5·3 $\log_{10}$ IU/mL (200 000 IU/mL) in untreated pregnant women with chronic HBV infection. The pooled sensitivity of an HBeAg test to diagnose women above this HBV DNA threshold was 88·2% (95% CI 83·9–91·5) and pooled specificity was 92·6% (90·0–94·5); for prediction of infant passive-active immunoprophylaxis failure, pooled sensitivity was 99·5% (91·7–100) and pooled specificity was 62·2% (55·2–68·7).

Although several professional societies recommend treating highly viraemic pregnant women to prevent MTCT, HBV DNA thresholds vary between different guidelines. Although the Asian Pacific guidelines[91] recommend a cutoff of 6·0–7·0 $\log_{10}$ IU/mL and the Chinese guidelines[92] recommend a cutoff of 6·3 $\log_{10}$ IU/mL, North American[93] and European[94] guidelines recommend a 5·3 $\log_{10}$ IU/mL cutoff, which was supported by our findings.

Although our study suggested the use of an HBeAg test as a reliable alternative to an HBV DNA assay to identify high-risk pregnant women, there were some differences in performance in analyses stratified according to several factors. In some cases, this discrepancy might be explained by a difference in HBeAg prevalence between subgroups. Younger maternal age was associated with higher sensitivity and lower specificity to diagnose a viral load of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL or higher. This could be because HBeAg

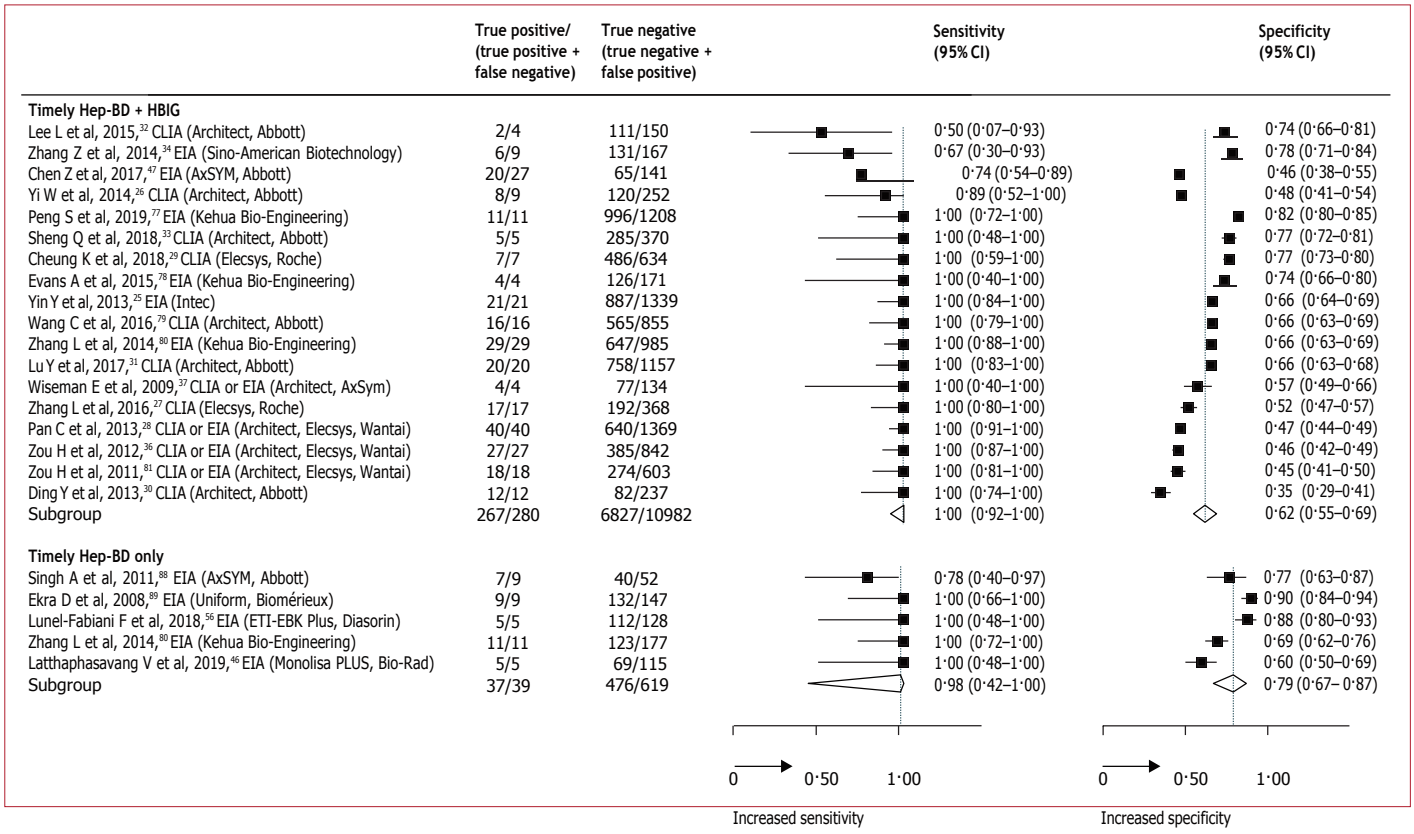


Figure 5: **Sensitivity and specificity of an HBeAg test during pregnancy to predict MTCT by type of infant immunoprophylaxis**
The assay type for each study is specified together with the manufacturer. HBeAg-positive mothers who transmitted the infection to their infants were referred to as true positives, and as false negatives if they tested negative for HBeAg. Sensitivity is defined as the number of true positives divided by the total number of women who passed on HBV infection to their infants (ie, true-positive plus false-negative women). HBeAg-negative mothers who did not transmit the infection to their infants were referred to as true negatives, and as false positives if they tested positive for HBeAg. Specificity is defined as the number of true negatives divided by the total number of women who did not pass on HBV infection to their infants (ie, true-negative plus false-positive women). CLIA=chemiluminescent immunoassay. EIA=enzyme immunoassay. HBeAg=hepatitis B e antigen. Hep-BD=birth dose of hepatitis B vaccine. HBIG=hepatitis B immune globulin. MTCT=mother-to-child transmission.

loss occurs spontaneously with age, resulting in a higher HBeAg prevalence in young HBsAg-positive mothers.[95] Similarly, the higher sensitivity and lower specificity observed in Asian studies might be due to slower HBeAg loss and therefore higher HBeAg prevalence in Asian women of childbearing age with HBV infection (30–40%) than African women (10–20%).[96,97] These geographical differences are partly due to differences in circulating HBV genotypes across the continents.[98] The low clinical sensitivity of rapid diagnostic tests might be related to their poor analytical sensitivity to detect HBeAg.[99] Notably, despite these subgroup effects, results were consistent in showing high accuracy across subgroups.

We also found that an HBeAg test in pregnant women was highly sensitive in predicting infant passive-active immunoprophylaxis failure (99·5%), implying that almost all pregnant women who would transmit the infection otherwise could be correctly identified through this test. By contrast, specificity was moderate (62·2%); about a third of women who would not transmitthe infection might be unnecessarily given antiviral prophylaxis. However, such overtreatment might be less problematic than missing women at increased risk of transmitting HBV infection to their infants, since peripartum antiviral prophylaxis is considered to have a good safety profile,[12] and is relatively inexpensive if generics are used ($3 to $5 per month).[2] Although the strength of evidence was low given the small number of studies included and imprecise estimates, we found similarly good performance of HBeAg in predicting MTCT when the hepatitis B vaccine birth dose alone was provided. This result is highly relevant in LMICs where there is little or no access to HBV DNA quantification or HBIG. Field evaluation is ongoing in Laos and Thailand to understand the efficacy of an HBIG-free strategy (ie, maternal peripartum antiviral prophylaxis combined with the hepatitis B vaccine birth dose in infants) in HBeAg-positive women (ClinicalTrials.gov, NCT03343431).

This study has some limitations. First, this study is a meta-analysis of aggregate data. Analysing individual participant data might have allowed additional refinement of the optimal HBV DNA threshold for MTCT (eg, by constructing a receiver operating characteristic curve).

Second, we could not examine whether the performance of HBeAg testing varies by HBV genotype, or by HCV or HDV co-infection. We also could not assess the difference in the accuracy of HBV markers according to the precise timing of testing during pregnancy because these data were unavailable for most of the included studies. Nevertheless, we believe that the effect of these limitations is minimal since HBV markers appear to remain stable during pregnancy in the absence of antiviral treatment.[100,101] Finally, although the use of rapid diagnostic tests is less expensive and is faster and easier to do, making it more feasible in some LMICs than other tests, no HBeAg rapid diagnostic test has been prequalified by WHO, and we identified only three studies evaluating the performance of rapid diagnostic tests during pregnancy. This finding highlights a crucial unmet need for a formal evaluation of an HBeAg rapid diagnostic test.

Findings from this systematic review and meta-analysis have informed the 2020 WHO recommendation for the use of peripartum anti-HBV prophylaxis in women with an HBV DNA level of 5·30 $\log_{10}$ IU/mL (≥200 000 IU/mL) or greater, in addition to adminis- tration of at least three doses of hepatitis B vaccine in infants, including the hepatitis B vaccine birth dose. WHO has also made a conditional recommendation for the use of HBeAg testing as an alternative to HBV DNA quantification to determine eligibility for antiviral prophylaxis in settings where HBV DNA assays are unavailable. To achieve elimination of MTCT of HBV infection, further research is warranted to evaluate strategies such as the use of an HBeAg test, as well as other promising assays such as hepatitis B core-related antigen,[102] during antenatal care to guide peripartum antiviral prophylaxis. This strategy might be particularly relevant within the framework of achieving elimination of MTCT of HIV, syphilis, and HBV, which has been initiated in some WHO regions.[103]

Contributors

PB, JvH, RC, MB, and YS formulated the research questions. PB and YS developed the study protocol, analysed the data, and wrote the manuscript. PB, YL, KY, and TZ did the systematic review. ALF, FL-F, AG, ET, JVH, RC, and MB supported and supervised the work. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

Declaration of interests

RC received personal fees from WHO, as a methodologist for the WHO Global Hepatitis Programme. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgments

We thank WHO for funding this work, the Guidelines Development Group for their critical review of this work, and Yvan Hutin for coordinating the development of the WHO guidelines.

Editorial note: the *Lancet* Group takes a neutral position with respect to territorial claims in published maps and institutional affiliations.

References

1 Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; **3:** 383–403.

2 WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.

3 WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Geneva: World Health Organization, 2016.

4 Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16:** 1399–408.

5 Hutin Y, Desai S, Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: milestones and targets. *Bull World Health Organ* 2018; **96:** 443–43A.

6 Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, et al. Natural history of chronic HBV infection in west Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut* 2016; **65:** 2007–16.

7 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc B Biol Sci* 1993; **253:** 197–201.

8 WHO. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; **84:** 405–20.

9 Chen H-L, Lin L-H, Hu F-C, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; **142:** 773–81.e2.

10 Wen W-H, Chang M-H, Zhao L-L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; **59:** 24–30.

11 Chen H-L, Zha M-L, Cai J-Y, Qin G. Maternal viral load and hepatitis B virus mother-to-child transmission risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2018; **48:** 788–801.

12 Funk A, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Aug 14. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30586-7.

13 WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2020.

14 WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017.

15 Tordrup D, Hutin Y, Stenberg K, et al. Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016–30. *Lancet Glob Health* 2019; **7:** e1180–88.

16 Mendy M, Peterson I, Hossin S, et al. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis b vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS One* 2013; **8:** e58029.

17 Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematic review in health care: meta-analysis in context, 2nd edn. London: BMJ Publishing Group, 2001: 228–47.

18 Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; **155:** 529.

19 Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Analysing and presenting results. In: Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 1.0. London: The Cochrane Collaboration, 2010.

20 Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health* 2014; **72:** 1–10.

21 Chou R, Easterbrook P, Hellard M. Methodological challenges in appraising evidence on diagnostic testing for WHO guidelines on hepatitis B and hepatitis C virus infection. *BMC Infect Dis* 2017; **17:** 694.

22 Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328:** 1490.

23 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; **386:** 1546–55.

24 Rouet F, Chaix M-L, Inwoley A, et al. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Cote d'Ivoire: the ANRS 1236 study. *J Med Virol* 2004; **74:** 34–40.

25 Yin Y, Wu L, Zhang J, Zhou J, Zhang P. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *J Infect* 2013; **66:** 447–52.

26 Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; **60:** 523–29.

27 Zhang L, Gui X-E, Wang B, et al. Serological positive markers of hepatitis B virus in femoral venous blood or umbilical cord blood should not be evidence of in-utero infection among neonates. *BMC Infect Dis* 2016; **16:** 408.

28 Pan CQ, Zou H-B, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis b surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11:** 1349–55.

29 Cheung KW, Seto MTY, Kan ASY, et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; **16:** 144–45.

30 Ding Y, Sheng Q, Ma L, Dou X. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China. *Virol J* 2013; **10:** 17.

31 Lu Y, Zhu F-C, Liu J-X, et al. The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: a large prospective cohort study in China. *Vaccine* 2017; **35:** 6627–33.

32 Lee LY, Aw M, Rauff M, Loh K-S, Lim SG, Lee GH. Hepatitis B immunoprophylaxis failure and the presence of hepatitis B surface gene mutants in the affected children. *J Med Virol* 2015; **87:** 1344–50.

33 Sheng Q-J, Wang S-J, Wu Y-Y, Dou X-G, Ding Y. Hepatitis B virus serosurvey and awareness of mother-to-child transmission among pregnant women in Shenyang, China. *Medicine* 2018; **97:** e10931.

34 Zhang Z, Li A, Xiao X. Risk factors for intrauterine infection with hepatitis B virus. *Int J Gynecol Obstet* 2014; **125:** 158–61.

35 Thilakanathan C, Wark G, Maley M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B: examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing. *Liver Int* 2018; **38:** 1212–19.

36 Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012; **19:** e18–25.

37 Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; **190:** 489–92.

38 Lin J, Liao S, Guo G, Huang W, Wang C, Zhou M. Significance of hepatitis B virus DNA quantity in transmission between mothers and infants. *Chinese Journal of Pediatrics* 2002; **40**: 84–87 (in Chinese).

39 Guingané A, Meda N, Sombié R, Guiraud I, Bougouma A. Preliminary results of prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus through treatment of mothers and vaccination of newborns at Ouagadougou, Burkina Faso. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science; Paris, France; July 23–26, 2017 (abstr MOPEC0614).

40 Wang M, Cai Q, Wan J. The expression of Toll-like receptor 4 and 7 in placental tissues of pregnant women infected with hepatitis B virus. *Maternal and Child Health Care of China* 2018; **33:** 5254–57 (in Chinese).

41 Carey I, Bruce M, Mcleod M, et al. A new utility of HBcrAg-a pan-genotypic predictor of mother to child HBV transmission. *J Hepatol* 2018; **68:** S490–91.

42 Wang F, Han G, Li F, Xue Y. Investigation on the association between maternal HBV markers including HBV DNA and neonatal intrauterine infection. *Modern Medical Journal* 2009; **37:** 435–37 (in Chinese).

43 Wang X, Xu Y, Wei Y, Deng B, Huang H. Clinical significance of detection of pre S1 antigen and alpha fetoprotein in patients with gestational diabetic mellitus complicated with HBV infections. *Chinese Journal of Nosocomiology* 2015; **25:** 5672–74 (in Chinese).

44 Ségéral O, N'Diaye DS, Prak S, et al. Usefulness of a serial algorithm of HBsAg and HBeAg rapid diagnosis tests to detect pregnant women at risk of HBV mother-to-child transmission in Cambodia, the ANRS 12328 pilot study. *J Clin Virol* 2018; **109:** 29–34.

45 Peng N, Ling J. Analysis of serum HBV DNA, HBV Pre S1 antigen and alpha fetoprotein in pregnant women chronically infected with hepatitis B. *Laboratory Medicine and Clinic* 2012; **9:** 2606–08 (in Chinese).

46 Latthaphasavang V, Vanhems P, Ngo-Giang-Huong N, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in Lao PDR: a prospective cohort study. *PLoS One* 2019; **14:** 1–14.

47 Chen Z-X, Gu G-F, Bian Z-L, et al. Clinical course and perinatal transmission of chronic hepatitis B during pregnancy: a real-world prospective cohort study. *J Infect* 2017; **75:** 146–54.

48 Hao X, Li Z, Ding Y, Du Y, Zhao Y. Study on risk factors in trans-placental transmission of hepatitis B virus. *Shanghai Journal of Preventive Medicine* 2015; **27:** 387–91 (in Chinese).

49 Dolman G, Saleh H, Kemos P. Quantitative hepatitis B surface antigen (qHBsAg) has poor performance as a marker of high risk antenatal chronic hepatitis B (CHB) in a multi-ethnic population. *Hepatology* 2018; **68:** 1187A–88A.

50 Wang L, Wiener J, Bulterys M, et al. Hepatitis B virus (HBV) load response to 2 antiviral regimens, tenofovir/lamivudine and lamivudine, in HIV/HBV-coinfected pregnant women in Guangxi, China: the tenofovir in pregnancy (TiP) study. *J Infect Dis* 2016; **214:** 1695–99.

51 Zhang L, Tang X, Liu C, Zhao S, Su F, Wang Y. Study on hepatitis B virus markers and HBV-DNA levels among pregnant women in Guizhou Province. *Modern Preventive Medicine* 2017; **44:** 637–41 (in Chinese).

52 Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med* 2014; **160:** 828–35.

53 Lu H, Jin W, Huang X, Zhao Q, Mao H. Pregnant women hepatitis B markers investigation and analysis of intrauterine infection. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology* 2009; **23:** 235–37 (in Chinese).

54 Li X, Zhang J, Wang C. Analysis on association between HBV markers in pregnant women with hepatitis B and neonatal infection. *International Journal of Laboratory Medicine* 2018; **39:** 495–98 (in Chinese).

55 Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; **35:** 814–19.

56 Lunel-Fabiani F, Birguel J, Pivert A, et al. Evaluation of the effectiveness of hepatitis B (HB) vaccination of newborns from HBsAg-positive mothers, followed by the national enlarged vaccination program including HB, in the health district of Tokombere, Cameroon. *Hepatology* 2018; **68:** 1188A–89.

57 Huang L, Wang C. Investigation on the safety of breastfeeding among mothers chronically infected with hepatitis B virus. *Maternal and Child Health Care of China* 2014; **29:** 5389–90 (in Chinese).

58 Bai H, Yan H, Shang H, Sun J, Luo H. Clinical study on HBV infection and intrauterine vertical transmission. *Journal of Foshan University (Natural Science Edition)* 2010; **28:** 76–78 (in Chinese).

59 Wang X, Li C, Liu M, Yi W, Wang S, Liu X. Impact of different feeding patterns on mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Chinese Journal of Perinatal Medicine* 2015; **18:** 616–20 (in Chinese).

60 Wen W-H, Chang M-H, Zhao L-L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; **59:** 24–30.

61 Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, et al. Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: a South African experience. *PLoS One* 2017; **12:** e0181267.

62 Pirillo MF, Scarcella P, Andreotti M, et al. Hepatitis B virus mother-to-child transmission among HIV-infected women receiving lamivudine-containing antiretroviral regimens during pregnancy and breastfeeding. *J Viral Hepat* 2015; **22:** 289–96.

63 Zhu B, Li S, Tian H, Xu J, Li N, Chen Y. Influence of serum HBV DNA level in pregnant women with HBV infection on the effect of blocking mother-to-infant transmission by passive-active immunoprophylaxis. *Maternal and Child Health Care of China* 2013; **28:** 3903–05 (in Chinese).

64 Johannessen A, Stene-Johansen K, Mekasha B, Berhe N. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Ethiopia. *J Hepatol* 2017; **66:** S470.

65 Godbole G, Irish D, Basarab M, et al. Management of hepatitis B in pregnant women and infants: a multicentre audit from four London hospitals. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; **13:** 222.

66 Wang Z, Ji C, Gao S, Tang L, Xia J. HBV infection status of pregnant women in outpatient department of Guangdong women and children hospital. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research* 2018; **29:** 1491–93 (in Chinese).

67 Fujiko M, Chalid MT, Turyadi, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: is hepatitis B surface antigen quantification useful for viral load prediction? *Int J Infect Dis* 2015; **41:** 83–89.

68 White HA, Wiselka MJ, Wilson DJ. Antenatal hepatitis B in a large teaching NHS Trust — implications for future care. *J Infect* 2015; **70:** 72–77.

69 Guo F, Liu X, Jiang B, Liu J. Analysis of hepatitis B virus markers in the serum and viral load of 4461 pregnant woman. *Chinese Journal of Social Medicine* 2007; **24:** 284–86 (in Chinese).

70 Cheung KW, Seto MTY, So PL, et al. Optimal timing of hepatitis B virus DNA quantification and clinical predictors for higher viral load during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; **98:** 1301–06.

71 Zheng H, Ren X. Quantitative analysis of serum HBV DNA in pregnant women positive for HBsAg and its influence on pregnancy outcome. *Guangzhou Medical Journal* 2010; **41:** 33–34 (in Chinese).

72 Wei K, Lu Y, Yan L, Liu J, Zhai X, Chang Z. Prenatal serological and virological characteristics of pregnant women with chronicHBV infection in community population. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine* 2017; **37:** 1074–78 (in Chinese).

73 Chen T, Wang J, Qiu H, et al. Different interventional criteria for chronic hepatitis B pregnant women with HBeAg(+) or HBeAg(-). *Medicine* 2018; **97:** e11406.

74 Xu C, Liu J, Liu L, et al. Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; **18:** 292.

75 Wang J, Yin J, Wang H. Survey on hepatitis B infection status among pregnant women in Yangzhou City. Maternal and Child Health Care of China. *Maternal and Child Health Care of China* 2018; **33:** 5222–24 (in Chinese).

76 Pirillo MF, Bassani L, Germinario EAP, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. *J Med Virol* 2007; **79:** 1797–801.

77 Peng S, Wan Z, Liu T, Zhu H. Incidence and risk factors of intrauterine transmission among pregnant women with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2019; **53:** 51–57.

78 Evans AA, Cohen C, Huang P, et al. Prevention of perinatal hepatitis B transmission in Haimen City, China: results of a community public health initiative. *Vaccine* 2015; **33:** 3010–15.

79 Wang C, Wang C, Jia Z-F, et al. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure. *Medicine* 2016; **95:** e4390.

80 Zhang L, Gui X, Teter C, et al. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2014; **32:** 6091–97.

81 Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H. Protective effect of hepatitis B vaccine combined with two-dose hepatitis B immunoglobulin on infants born to HBsAg-positive mothers. *PLoS One* 2011; **6:** e26748.

82 Liu C-P, Zeng Y-L, Zhou M, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med* 2015; **54:** 711–16.

83 Foaud HM, Maklad S, Gmal El Din A, Mahmoud F. Lamivudine use in pregnant HBsAg-females effectively reduces maternal viremia. *Arab J Gastroenterol* 2019; **20:** 8–13.

84 Makhlouf NA, Morsy KH, Othman E-ER, Eldin EN. Ante-natal screening of pregnant women for hepatitis B virus infection in upper Egypt: a tertiary care center based study. *Egypt Liver J* 2014; **4:** 57–62.

85 Onakewhor JUE, Charurat M, Matthew O, Osagie E, Asemota MO, Omoigberale A. Immunologic pattern of hepatitis B infection among exposed and non-exposed babies in a PMTCT program in low resource setting: does every exposed newborn require 200IU of hepatitis B immunoglobulin? *J Vaccines Vaccin* 2013; **4:** 207.

86 Virine B, Osiowy C, Gao S, et al. Hepatitis B virus (HBV) variants in untreated and tenofovir treated chronic hepatitis B (CHB) patients during pregnancy and post-partum follow-up. *PLoS One* 2015; **10:** e0140070.

87 Zhu Y-Y, Mao Y-Z, Wu W-L, Cai Q-X, Lin X-H. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? *Clin Vaccine Immunol* 2010; **17:** 1836–41.

88 Singh A, Plitt S, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011; **18:** 468–73.

89 Ekra D, Herbinger KH, Konate S, et al. A non-randomized vaccine effectiveness trial of accelerated infant hepatitis B immunization schedules with a first dose at birth or age 6 weeks in Cote d'Ivoire. *Vaccine* 2008; **26:** 2753–61.

90 Wang Z, Zhang J, Yang H, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003; **71:** 360–66.

91 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; **10:** 1–98.

92 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on clinical management of hepatitis B virus-infected women of childbearing age. *Chinese Journal of Hepatology* 2018; **26:** 204–08 (in Chinese).

93 Terrault N, Lok A, McMahon B, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; **67:** 1560–99.

94 Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; **67:** 370–98.

95 Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis* 2012; **12:** 131.

96 Lin H-H, Kao J-H, Chang T-C, Hsu H-Y, Chen D-S. Secular trend of age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan. *J Med Virol* 2003; **69:** 466–70.

97 Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **44:** 1005–17.

98 Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol* 2016; **26:** 285–303.

99 Seck A, Ndiaye F, Maylin S, et al. Poor sensitivity of commercial rapid diagnostic tests for hepatitis B e antigen in Senegal, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **99:** 428–34.

100 Chang K, Chang M, Lee C, et al. Decreased neonatal hepatitis B virus (HBV) viremia by maternal tenofovir treatment predicts reduced chronic HBV infection in children born to highly viremic mothers. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; **50:** 306–16.

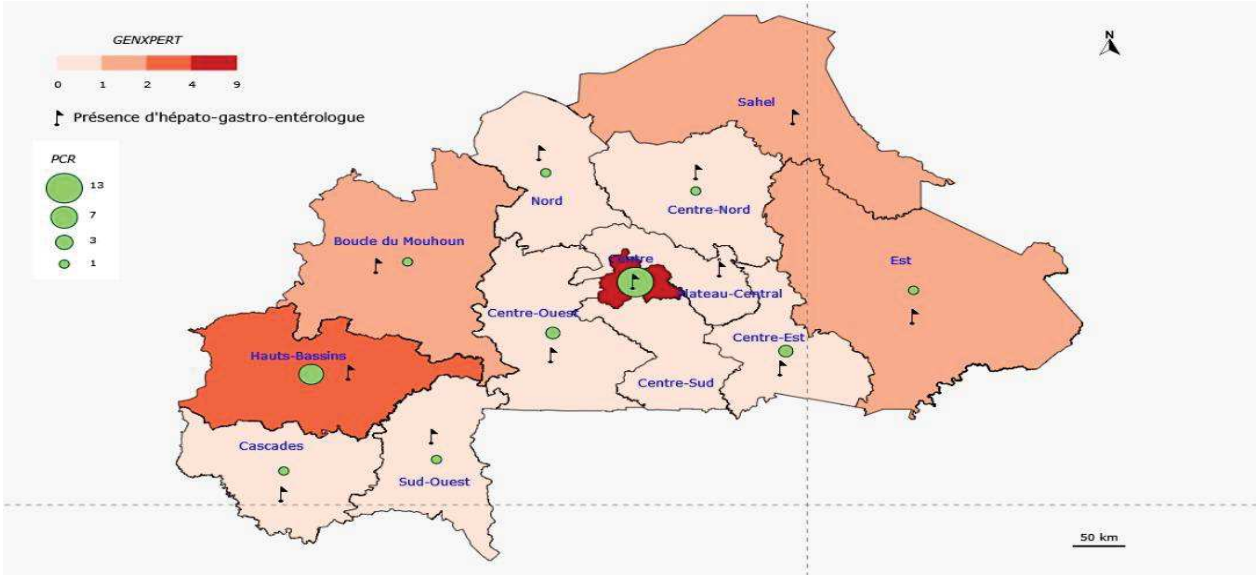
101 Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut* 2015; **64:** 1810–15.

102 Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, et al. Assay for hepatitis B core-related antigen identify patients with high viral load: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; published online April 29. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.045.

103 Zhang L, Tao Y, Woodring J, et al. Integrated approach for triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and syphilis is highly effective and cost-effective: an economic evaluation. *Int J Epidemiol* 2019; **48:** 1327–39.

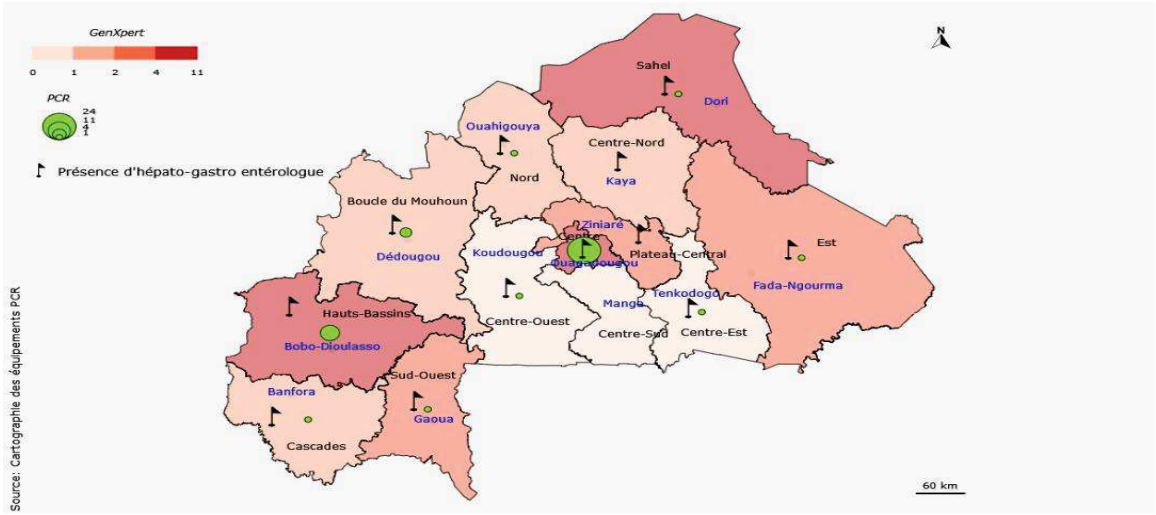
A

Avant la mise en place des équipements pour COVID-19



B

Après la mise en place des équipements pour COVID-19



Annexe 8 : cartographie de la présence des hépatogastro entérologues et des équipements PCR pour le diagnostic de la COVID-19 au Burkina Faso : A avant équipements et B après équipements le 28/05/2021: le GeneXpert (couleur rouge dégradé), PCR temps réel (couleur verte). Source réalisée grâce au logiciel QGIS en juin 2021. https://ftp.osuosl.org/pub/osgeo/download/qgis/windows/QGIS-OSGeo4W-3.20.0-4.msi

Annexe 9: comparaison de la faisabilité entre le GeneXpert et la PCR real time

	Abbott	**Cepheig (GeneXpert)**
Equipement laboratoire	Haut niveau	Standard
Risque de contamination	Yes	No
Source	Electricité	Electricité
Cout de l'équipement (USD)	> 100 000	> 10 000
Cout du test (USD)	40	15
Disponibilité des plateformes	Limitée	Modérée/Bonne
Maintenance	Elevée	Faible
Formation à l'utilisation	Avancée	Intermédiaire
Temps d'examen	90	10
Débit	80	16-126
Chaine de froid pour réactifs	Yes	No
Limite inférieure de quantification (UI /mL)	10	10
Génotypes	A-H	A-H
Spécificité	100%	100%