NNT/NL : 0000AIXM0000/000ED000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 09 novembre 2021 par

Lauren PERIERES

Epidémiologie de l'hépatite B chez les enfants au Sénégal

Discipline
Biologie santé

Spécialité
Recherche clinique et Santé Publique

École doctorale
ED 62 – Sciences de la Vie et de la Santé

Laboratoire
UMR 257 VITROME (Vecteurs – Infections Tropicales et Méditerranéennes)

Composition du jury

Christian LAURENT *IRD UMI 233 TransVIHMI, Montpellier*	Rapporteur
Christian PRADIER *Centre Hospitalier Universitaire de Nice*	Rapporteur
Maud LEMOINE *Imperial College London*	Examinatrice
Valériane LEROY *UMR 1295 CERPOP, Toulouse*	Examinatrice
Stéphanie GENTILE *Aix-Marseille Université*	Présidente du jury
Cheikh SOKHNA *UMR 257 VITROME, Marseille*	Directeur de thèse
Sylvie BOYER *UMR 1252 SESSTIM, Marseille*	Co-directrice de thèse

Affidavit

Je soussigné, Lauren Périères, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de Cheikh Sokhna et Sylvie Boyer, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 3 septembre 2021

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Résumé

Contexte : L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé l'objectif d'éliminer l'hépatite B d'ici 2030. L'Afrique sub-Saharienne (ASS) est l'une des régions la plus touchée, et l'élimination de l'hépatite B dans cette région repose sur la prévention de l'infection chez les jeunes enfants. En effet, l'infection à un jeune âge est le principal facteur de progression vers l'infection chronique et le cancer du foie et en ASS, le virus de l'hépatite B (VHB) se transmet principalement pendant l'enfance. Au Sénégal, pays visant à éliminer l'hépatite B, il n'existe aucune donnée sur l'épidémiologie de l'infection chez les enfants en population générale et en zone rurale. Dans ce contexte, des données épidémiologiques dans cette population sont nécessaires.

Objectifs : L'objectif principal de cette thèse est de décrire l'épidémiologie de l'hépatite B chez les enfants nés après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B au Sénégal. Cet objectif principal est décliné en quatre objectifs spécifiques :

1) Estimer la prévalence de l'infection chronique par le VHB en population générale et selon les groupes d'âge, et les besoins en traitement
2) Identifier les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants
3) Estimer la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les enfants et les facteurs associés au non-respect du schéma vaccinal (schéma incomplet ou doses non administrées dans les délais)
4) Identifier les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents en ASS

Sources de données : Ce travail de recherche s'appuie sur les données du projet AmBASS (ANRS 12356), une enquête transversale sur l'ampleur et les conséquences de l'infection chronique par le VHB menée d'octobre 2018 à mai 2019 à Niakhar, au Sénégal. De plus, une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant les bases de données PubMed, Web of Science, PsycINFO, African Index Medicus et African Journals Online.

Résultats : La prévalence de l'infection chronique par le VHB était de 6.9% [Intervalle de confiance à 95% : 5.6-8.1] dans la population générale de la zone de Niakhar. D'importantes différences selon les groupes d'âge ont été observées : la prévalence était très basse chez les enfants de moins de cinq ans (<1%), mais élevée chez les adultes nés avant l'introduction du vaccin contre le VHB (>10%). Les analyses ont mis en évidence que les enfants plus âgés, ayant un tatouage, ayant eu des points de suture, ayant un frère ou une sœur infecté(e) par le VHB et les enfants nés à domicile présentaient un risque plus important d'être infecté par le VHB.

Malgré une augmentation de la couverture de la dose à la naissance chez les enfants nés ≥2016 (67% en 2017-2018), près de la moitié n'avait pas reçu ≥3 doses selon le

schéma vaccinal recommandé par l'OMS. Plusieurs facteurs, incluant la naissance à domicile, la naissance pendant la saison sèche et la distance éloignée au poste de santé, étaient associés au non-respect du schéma vaccinal. La revue de la littérature a également permis d'identifier les raisons de vaccination incomplète des enfants et adolescents en ASS. Celles-ci étaient principalement liées aux contraintes de temps des parents, à leurs croyances et leurs connaissances vis-à-vis de la vaccination, ainsi qu'à l'organisation des services de vaccination.

Conclusion : Les résultats de cette thèse fournissent les premières données épidémiologiques sur l'infection par le VHB chez les enfants en population générale au Sénégal. Ces résultats montrent le succès du programme de vaccination contre l'hépatite B et suggèrent que le pays est proche d'atteindre l'objectif de l'OMS d'une réduction de l'incidence de l'infection chronique par le VHB de 90% d'ici 2030. Par ailleurs, des interventions pour améliorer et renforcer les mesures de prévention et de contrôle de l'infection sont proposées.

Mots-clés : hépatite B, épidémiologie, enfants, vaccination, Sénégal

Abstract

Background: The World Health Organisation (WHO) has set the goal of eliminating hepatitis B by 2030. Sub-Saharan Africa (SSA) is one of the most affected regions, and elimination of hepatitis B in this region relies on the prevention of infection in young children. Indeed, infection at a young age is associated with a higher risk of progression to chronic infection and liver cancer and in SSA, hepatitis B virus (HBV) is mainly transmitted during childhood. In Senegal, a country aiming to eliminate hepatitis B, there are no data on the epidemiology of HBV in children in the general population, and in rural areas. In this context, epidemiological data in this population are needed.

Objectives: The main objective of this thesis is to describe the epidemiology of hepatitis B in children born after the introduction of the hepatitis B vaccine in Senegal. This main objective is broken down into four specific objectives:

1) Estimate the prevalence of chronic HBV infection in the general population and according to age groups, as well as treatment needs
2) Identify the factors associated with HBV infection in children
3) Estimate hepatitis B vaccination coverage in children and the factors associated with non-adherence to the vaccination schedules (incomplete or untimely vaccination)
4) Identify the reasons of non-vaccination and under-vaccination of children and adolescents in SSA

Data sources: This research is based on data from the AmBASS project (ANRS 12356), a cross-sectional survey on the burden and impact of chronic HBV infection in rural Senegal, conducted from October 2018 to May 2019 in Niakhar, Senegal. In addition, a systematic review of the literature was performed using PubMed, Web of Science, PsycINFO, African Index Medicus and African Journals Online databases.

Results: The prevalence of chronic HBV infection was 6.9% [95% confidence interval: 5.6-8.1] in the general population of the Niakhar area. The prevalence varied markedly according to age group: the prevalence was very low in children under five (<1%), but high in adults born before the introduction of the HBV vaccine (>10%). Analyses showed that older age, tattoos, stitches, home birth, and having a sibling infected with HBV were associated with HBV infection in children.

Despite an increase in birth dose vaccine coverage in children born ≥2016 (67% in 2017-2018), nearly half did not receive ≥3 doses according to the WHO-recommended schedule and several factors, including home birth, birth during the dry season, and living far from a healthcare post, were associated with non-adherence to the vaccination

schedule. Reasons for incomplete vaccination of children and adolescents in SSA were identified in the literature review. These were mainly related to parents' time constraints, their beliefs and knowledge about vaccination, as well as the organisation of vaccination services.

Conclusion: The results of this thesis provide the first epidemiological data on HBV infection in children in the general population in Senegal. These results show the success of the hepatitis B vaccination program and suggest that the country is close to meeting the WHO's target of reducing the incidence of chronic HBV infection by 90% by 2030. In addition, interventions to improve and strengthen HBV prevention and control measures are suggested.

Key words : hepatitis B, epidemiology, children, vaccination, Senegal

Remerciements

Qu'il me soit d'abord permis d'avoir une pensée particulière envers Yolande Obadia pour m'avoir incitée à entreprendre un travail de thèse immédiatement après mon master puis présentée aux équipes de VITROME et du SESSTIM, ainsi que pour sa bienveillante attention et ses encouragements au cours de ces trois années.

Mes remerciements vont tout spécialement à Cheikh Sokhna qui a accepté de diriger ce travail de thèse, qui m'a fait confiance et laissé beaucoup d'autonomie pour mener à bien ce projet, tout en sachant être présent dans les moments cruciaux. Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe de VITROME à Dakar.

J'adresse également mes sincères remerciements à Sylvie Boyer, qui a co-dirigé cette thèse. Malgré la distance, j'ai toujours pu compter sur son aide et sa réactivité. Sa rigueur scientifique et ses relectures attentives m'ont permis de structurer mes réflexions scientifiques et d'améliorer ce travail.

Mes remerciements à Fabienne Marcellin et Camelia Protopopescu pour leur appui méthodologique et statistique, ainsi que pour leurs relectures attentives des articles. Je remercie aussi Patrick Peretti-Watel d'avoir supervisé ma revue systématique de la littérature.

Je souhaite remercier particulièrement Philippe Parola, directeur de VITROME, de m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de son équipe et de m'avoir intégrée à d'autres travaux de recherche de l'unité.

Je remercie vivement les membres extérieurs de mon jury de thèse pour leur disponibilité et l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail : Stéphanie Gentile, Christian Laurent, Maud Lemoine, Valériane Leroy et Christian Pradier. C'est un honneur pour moi de pouvoir bénéficier d'un entourage d'une telle qualité pour juger de mon travail, et vos observations et suggestions contribueront à son amélioration.

Mes remerciements vont également aux membres extérieurs de mon comité de thèse : Philippe Colson, Antoine Jaquet, et Maud Lemoine pour leurs précieux conseils.

Merci à l'Institut de Recherche pour le Développement d'avoir financé le contrat qui m'a permis d'être affectée à l'équipe de VITROME à Dakar pendant la durée de ma thèse.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe du projet AmBASS sans qui ce travail n'aurait pas pu se concrétiser, en particulier : Aldiouma Diallo, Elhadji Ba, Marion Coste,

Morgane Bureau, Bilal Faye, Baba Sow, Marie Nishimwe, Gwenaelle Maradan, les équipes partenaires de l'IRESSEF et de l'Hôpital Européen. Je tiens à remercier toute l'équipe terrain pour leur travail de qualité et tous les moments partagés à Niakhar : Assane Ndiaye, Assane Diouf, Fatima Sène, Khadija Ba Gaye, Fadiène Ndiaye, Khadim Gueye, Ibrahima Ndaw, Modou Diome, Ndèye Selbé Diouf, Moussa Gueye, Mayé Ndour, Coumba Sandiane Sène, Assane Faye et Etienne Silmang Ndong. Un grand merci à tous les participants du projet AmBASS et aux personnels de santé de la zone de Niakhar.

Mes remerciements vont aussi aux membres l'équipe de VITROME à Dakar et aux autres membres du campus de l'Institut de Recherche pour le Développement pour leur accueil chaleureux. Mes remerciements vont aussi aux membres de l'équipe VITROME à Marseille, et en particulier à Sacy Nadaradjane pour son appui administratif et sa bienveillance tout au long de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble de l'équipe SanteRCom du SESSTIM pour leur accueil lors de mes séjours à Marseille, j'ai pris un réel plaisir à travailler au sein de votre équipe.

Enfin, je souhaite remercier de tout cœur mes proches pour leur soutien sans failles et leurs encouragements. Merci à mes cousines, mes cousins, mes amies et mes amis d'avoir toujours été présents, à mes côtés de près ou de loin, que ce soit dans la vie quotidienne, les sorties de surf, d'escalade, ou autour d'un bon repas, … merci de m'avoir permis de me sentir toujours chez moi aussi bien à Dakar qu'à Marseille ! Enfin, merci à mes parents, d'avoir été présents à chaque instant et de m'avoir toujours encouragée et soutenue.

Table des matières

Affidavit 2
Résumé 3
Abstract 5
Remerciements 7
Table des matières 9
Liste des tableaux et figures 11
Définition des sigles et abréviations 12
Valorisation scientifique 13
Introduction 15
1. Contexte 17
1.1. Epidémiologie de l'hépatite B en Afrique sub-Saharienne 17
1.1.1. Poids de l'hépatite B 17
1.1.2. Principaux modes de transmission en Afrique sub-Saharienne 19
1.2. Mesures de contrôle de l'hépatite B 22
1.2.1. Prévention 22
1.2.2. Dépistage et traitement 27
1.3. La réponse de l'Organisation Mondiale de la Santé en Afrique 29
1.4. Etat des lieux et enjeux du contrôle de l'hépatite B en Afrique sub-Saharienne 32
1.4.1. Etat des lieux de l'élimination de l'hépatite B 32
1.4.2. Enjeux du contrôle de l'hépatite B 33
1.5. Contexte de l'hépatite B au Sénégal 37
1.5.1. Epidémiologie de l'hépatite B 37
1.5.2. La lutte contre l'hépatite B 38
2. Justification et objectifs de la recherche 41
2.1. Problématique 41
2.2. Objectifs de recherche 42
3. Méthodes 45
3.1. L'étude AmBASS (ANRS 12356) 45
3.1.1. Objectifs de l'étude 45
3.1.2. Schéma de l'étude 46
3.1.3. Lieu de l'étude 47
3.1.4. Population d'étude et sélection des participants 48
3.1.5. Recueil de données 50
3.1.6. Gestion des données 54
3.1.7. Contribution personnelle à la collecte de données 54

3.2. Utilisation des données AmBASS 55
3.2.1. Données AmBASS utilisées 55
3.2.2. Analyses statistiques 57
3.3. Revue systématique de la littérature 58
4. Résultats 60
4.1. Article 1 – Hépatite B au Sénégal : Succès du programme de vaccination mais un besoin urgent d'améliorer l'accès au dépistage et au traitement à grande échelle 60
4.2. Article 2 – Le statut VHB de la fratrie, la naissance à domicile, les tatouages et les points du suture sont des facteurs de risque de l'infection par le VHB chez les enfants Sénégalais : Une enquête transversale 79
4.3. Article 3 – Vaccination contre l'hépatite B chez les enfants Sénégalais : Couverture vaccinale, délais de vaccination et déterminants socio-démographiques du non-respect des schémas vaccinaux (ANRS 12356) 91
4.4. Article 4 – Raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents en Afrique sub-Saharienne : Une revue systématique de la littérature 110
5. Discussion 134
5.1. Synthèse des résultats 134
5.2. Forces et limites des études réalisées 135
5.2.1. Forces 135
5.2.2. Limites 136
5.3. Implications en santé publique 137
5.3.1. Vers l'élimination de l'hépatite B : Le succès de la vaccination chez les enfants 137
5.3.2. Renforcer la prévention de l'hépatite B 138
5.3.3. Mettre à niveau le dépistage, les soins et le traitement de l'hépatite B 145
5.4. Perspectives de recherche 147
Conclusion générale 148
Bibliographie 149
Annexes 160
A. Rappels sur l'hépatite B : histoire naturelle et complications 160
B. Dépistage de l'hépatite B 164
C. Annexes article 1 165
D. Annexes article 2 168
E. Annexes article 3 173
F. Annexe article 4 179

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Indications au traitement antiviral selon les recommandations de l'OMS 28
Tableau 2. Cibles pour l'élimination de l'hépatite B en Afrique d'ici 2030 31
Tableau 3. Marqueurs biologiques du projet AmBASS (ANRS 12356) 51
Tableau 4. Données cliniques du projet AmBASS (ANRS 12356) 51
Tableau 5. Données du questionnaire cuisine (AmBASS ANRS 123456) 52
Tableau 6. Données du questionnaire adulte (nés avant le 1 septembre 2003) (AmBASS ANRS 12356) 53
Tableau 7. Données du questionnaire enfant (nés après le 1 septembre 2003) (AmBASS ANRS 12356) 53
Tableau 8. Données AmBASS (ANRS 12356) utilisées pour la thèse 56

Figure 1. Prévalence de l'AgHBs dans le monde en population générale en 2016 17
Figure 2. Prévalence de l'AgHBs dans le monde chez les enfants de cinq ans en 2016 18
Figure 3. Les trois phases de l'étude AmBASS – ANRS 12356 46
Figure 4. Carte du Sénégal et de l'observatoire de démographie et de santé de Niakhar 47

Définition des sigles et abréviations

Ac anti-HBc	Anticorps anti-HBc
Ac anti-HBs	Anticorps anti-HBs
AgHBe	Antigène HBe
AgHBs	Antigène de surface de l'hépatite B
ALAT	Alanine aminotransférase
APRI	AST to platelet ratio index
aOR	Odds ratio ajusté
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASS	Afrique sub-Saharienne
DBS	Dried blood spot
IC	Intervalle de confiance
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
IRESSEF	Institut de Recherche En Santé de Surveillance Epidémiologique et de Formation
LSN	Limite supérieure de la normale
NFS	Numération de formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PEV	Programme Elargi de Vaccination
PNLH	Programme National de Lutte contre les Hépatites
SESSTIM	Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale
TME	Transmission mère-enfant
TP	Taux de prothrombine
TREAT-B	Treatment elibility in Africa for the hepatitis B virus
UMR	Unité mixte de recherche
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VITROME	Vecteurs – Infections Tropicales et Méditerranéennes

Valorisation scientifique

1. Articles sur le sujet de thèse

Lauren Périères, Fabienne Marcellin, Gora Lo, Camelia Protopopescu, El Hadji Ba, Marion Coste, Coumba Touré Kane, Gwenaëlle Maradan, Aldiouma Diallo, Cheikh Sokhna, Sylvie Boyer. Hepatitis B Vaccination in Senegalese Children: Coverage, Timeliness, and Sociodemographic Determinants of Non-Adherence to Immunisation Schedules (ANRS 12356 AmBASS Survey). *Vaccines (Basel).* 2021 May 15;9(5):510. doi: 10.3390/vaccines9050510.

Lauren Périères, Camelia Protopopescu, Gora Lo, Fabienne Marcellin, El Hadji Ba, Marion Coste, Coumba Touré Kane, Aldiouma Diallo, Cheikh Sokhna, Sylvie Boyer. Sibling status, home birth, tattoos and stitches are hepatitis B virus infection risk factors in Senegalese children: a cross-sectional study. *J Viral Hepat*. 2021 Aug 6. doi: 10.1111/jvh.13589.

Lauren Périères, Aldiouma Diallo, Fabienne Marcellin, Marie Libérée Nishimwe, El Hadji Ba, Marion Coste, Gora Lo, Philippe Halfon, Coumba Touré Kane, Gwenaëlle Maradan, Patrizi Carrieri, Assane Diouf, Yusuke Shimakawa, Cheikh Sokhna, Sylvie Boyer. Hepatitis B in Senegal: Successful infant vaccination program but urgent need to scale up screening and treatment (ANRS 12356) *[soumis à BMJ Global Health]*

Lauren Périères, Valérie Séror, Patrick Peretti-Watel. Reasons given for non-vaccination and under-vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa: A systematic review *[en cours de finalisation]*

2. Articles hors du sujet de thèse

Ndiaw Goumballa, Van Thuan Hoang, Lauren Périères, Tran Duc Anh Ly, Papa Mouhamadou Gaye, Fatou Samba Diouf, Philippe Parola, Cheikh Sokhna, Philippe Gautret. Respiratory infections among pilgrims at the Grand Magal of Touba: A comparative cohort controlled survey. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Jun 4;43:102104. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102104.

Patrick Peretti-Watel, Sébastien Cortaredona, Ndiaw Goumballa, Lauren Périères, Philippe Parola, Valérie Séror, Philippe Gautret, Cheikh Sokhna. Risk perceptions of infectious diseases at the Grand Magal of Touba. A pilot study in two Senegalese villages. *Travel Med Infect Dis*. Nov-Dec 2020; 38:101767. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101767. Epub 2020 Jun 3.

Ndiaw Goumballa, Van Thuan Hoang, Lauren Périères, Philippe Parola, Cheikh Sokhna, Philippe Gautret. Lack of Neisseria meningitidis among pilgrims during the 2017, 2018 and 2019 Grand Magal of Touba, Senegal. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1697-1698. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.010. Epub 2020 Jun 21.

Tchadine Djaogol, Fabienne Marcellin, Lauren Périères, Gora Lo, Maria Patrizia Carrieri, Aldiouma Diallo, Sylvie Boyer. Hepatitis B prevention, care, and treatment needs in women in rural West African women (ANRS 12356 AmBASS survey, Senegal*) [soumis à Liver International]*

3. **Communications orales sur le sujet de thèse**

Lauren Périères, Coste M, Ndiour S, Halfon P, Sokhna C, Ba E, Diallo A, Boyer S. Hepatitis B vaccination status and vaccine immune response among children in rural Senegal. 12th European Public Health Conference. 20-23 Nov 2019. Marseille, France

Lauren Périères, Marion Coste, Samba Ndiour, Halfon P, Sokhna C, Ba E, Diallo A, Boyer S. Impact de l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le Programme Elargi de Vaccination sur l'épidémiologie de l'infection chez les enfants dans la zone de Niakhar, Sénégal. 10e Conférence Internationale Francophone VIH Hépatite Santé Sexuelle. 19-22 Avr 2020. Dakar, Sénégal.

Lauren Périères, Marion Coste, Samba Ndiour, Philippe Halfon, Cheikh Sokhna , Elhadji Ba, Aldiouma Diallo, Sylvie Boyer. Statut vaccinal et immunité vaccinale contre l'hépatite B chez les enfants. XXI èmes Journées de Gastroentérologie d'Afrique Francophone ; II èmes Journées de la Société Sénégalaise de Gastroentérologie et d'Hépatologie. 28-30 Nov 2019. Dakar, Sénégal

4. **Communication affichée sur le sujet de thèse**

Assane Diouf, Lauren Périères, Marion Coste, Elhadji Ba, Gora Lo, Sylvie Boyer, Aldiouma Diallo. Caractéristiques cliniques et biologiques des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B en population générale à Niakhar au Sénégal. 10e Conférence Internationale Francophone VIH Hépatite Santé Sexuelle. 19-22 Avr 2020. Dakar, Sénégal.

Introduction

D'après les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 296 millions d'individus étaient infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) en 2019.[1] Au niveau mondial, la mortalité liée au VHB cette même année représentait 820 000 décès, principalement par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire[1] ; elle était supérieure à celle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du paludisme (680 000[1] et 409 000[2] respectivement) mais inférieure à celle liée à la tuberculose (1.4 millions[3]). L'hépatite B est particulièrement endémique en Afrique, avec 82 millions de personnes infectées, 990 000 nouvelles infections et 80 000 décès par an.[1]

En Afrique sub-Saharienne (ASS), le poids de l'hépatite B est principalement dû à des infections acquises pendant l'enfance. Dans cette région, le VHB est en effet principalement transmis pendant l'enfance via la transmission horizontale et la transmission périnatale, et le jeune âge au moment de l'infection est l'un des principaux facteurs de progression vers l'infection chronique et les complications liées à l'hépatite B.[4–6]

Ainsi, la prévention du VHB chez les enfants représente un enjeu primordial pour contrôler l'hépatite B sur le long-terme dans cette région. La vaccination à la naissance suivie d'un schéma vaccinal multidoses, ainsi que le dépistage des femmes enceintes et la mise sous traitement antiviral des mères infectées constituent des interventions clés pour réduire l'infection chez les enfants.

Dans le cadre du Programme de Développement Durable à l'horizon 2030, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021*, visant à éliminer l'hépatite B en tant que problème de santé publique.[7] Bien que cette stratégie ait été approuvée et adoptée par les états membres de l'OMS en Afrique, le continent est particulièrement en retard pour enrayer l'épidémie. Les enjeux majeurs concernent la mise en œuvre effective des mesures de la prévention de la transmission mère-enfant (TME), la couverture vaccinale (≥3 doses de vaccin), et l'accroissement des taux de dépistage et de mise sous traitement.

Au Sénégal, pays où l'hépatite B est endémique, les données sur cette infection proviennent majoritairement d'études en milieu urbain parmi des population d'adultes spécifiques ou à risque. Afin d'informer et/ou d'orienter les politiques de santé publique nationales visant à éliminer l'hépatite B d'ici 2030, des données épidémiologiques chez les enfants en population générale et en milieu rural sont nécessaires.

Ainsi, ce travail de thèse a pour objectif de décrire l'épidémiologie de l'hépatite B chez les enfants nés après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B au Sénégal. Pour ce faire,

cette thèse s'appuie sur les données du projet AmBASS (ANRS 12356), une enquête transversale sur l'ampleur et les conséquences de l'infection chronique par le VHB à Niakhar, au Sénégal.

La **première partie** de cette thèse présente le contexte de la recherche en offrant un aperçu de l'épidémiologie et du contrôle de l'hépatite B en ASS et au Sénégal.

La **deuxième partie** est consacrée aux objectifs de la thèse.

La **troisième partie** présente la méthodologie de la recherche.

Dans la **quatrième partie**, les résultats obtenus sont présentés sous forme de quatre articles scientifiques publiés ou soumis dans des revues internationales à comité de lecture.

Enfin, la **cinquième partie** est consacrée à la discussion générale des résultats et présente les perspectives offertes par ces travaux.

1. Contexte

1.1. Epidémiologie de l'hépatite B en Afrique sub-Saharienne

1.1.1. Poids de l'hépatite B

1.1.1.1. Population générale

L'infection par le VHB est un problème de santé publique majeur, affectant 296 millions d'individus (soit 3.8% de la population mondiale).[1] Cependant, l'infection est inégalement répartie dans le monde (voir figure 1). L'Afrique est la région la plus touchée (82 millions d'individus infectés) après le Pacifique occidental (116 millions).[1] Les sous-régions d'Afrique Centrale et de l'Ouest sont particulièrement concernées, avec une prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) en population générale de 10.1% et de 9.8% respectivement.[8] L'hépatite B est endémique (prévalence en population générale ≥8%[9]) en République centrafricaine (12.1%), au Nigeria (11.2%), au Tchad (10.5%), au Ghana (10.3%), en Angola (10.2%), en Mauritanie (9.3%), en Côte d'Ivoire (8.9%) et au Sénégal (8.1%).[8] Selon les estimations de 2019, 990 000 personnes en Afrique contractaient une nouvelles infection par le VHB chaque année.[1]

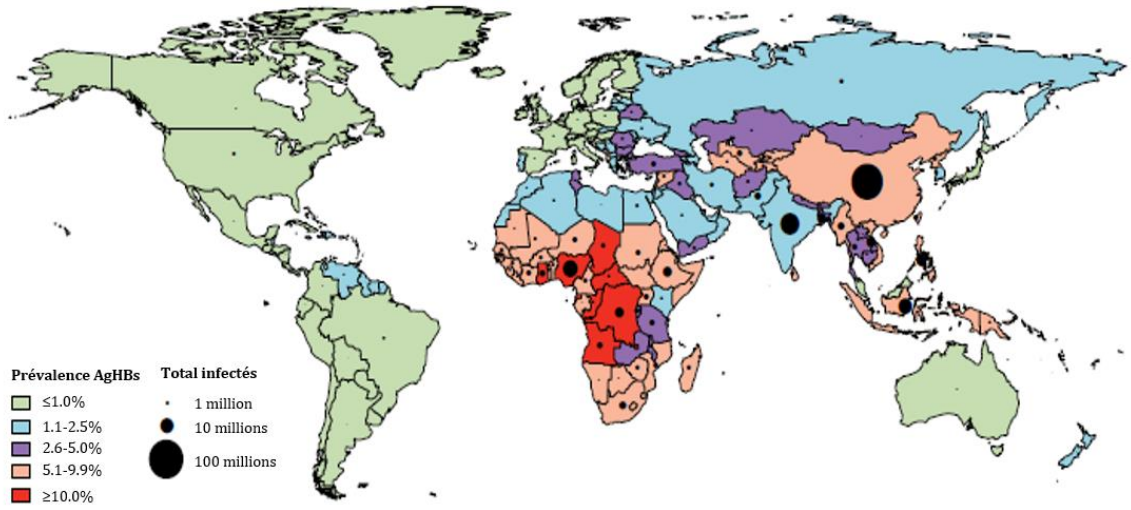


Figure 1. Prévalence de l'AgHBs dans le monde en population générale en 2016

Source : Observatoire Polaris[8]

Les complications liées à une infection chronique par le VHB (ex : cirrhose, carcinome hépatocellulaire) entrainent une charge de morbidité et une mortalité importante en ASS.

En 2019, l'infection par le VHB a causé 2 938 516 *Disability Adjusted Life Years* en Afrique.[10] Dans la région, la prévalence de la cirrhose varie de 4 à 13% chez les individus AgHBs-positif sans traitement[11] et le cancer du foie est le quatrième cancer avec l'incidence la plus élevée (deuxième chez les hommes et quatrième chez les femmes).[12] L'infection chronique par le VHB est la cause principale de carcinome hépatocellulaire en ASS ; 50-60% des patients avec un carcinome hépatocellulaire sont AgHBs-positifs.[13]

En terme de mortalité, l'hépatite B a causé 80 000 (Intervalle de confiance [IC] à 95%, 47 000-110 000] décès en 2020[1] et 2 890 401 années de vie perdues[10] en 2019 en Afrique. Le cancer du foie est le troisième cancer avec la mortalité la plus élevée sur le continent.[12] Néanmoins, le véritable fardeau des complications liées à l'infection par le VHB est sous-estimé. En effet, la cause virale d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire chez les patients avec des stades avancés d'infection par le VHB est rarement renseignée sur les certificats de décès.[14]

Les rappels sur l'histoire naturelle et les complications liées au VHB sont présentés dans l'Annexe A.

1.1.1.2. Enfants

La distribution géographique de l'hépatite B chez les enfants est similaire à celle en population générale (voir figure 2).[5] Cependant, la prévalence chez les enfants est nettement plus faible qu'en population générale et illustre le succès des mesures de prévention du VHB au cours des dernières décennies, en particulier la mise en place de la vaccination.[8,15] La prévalence de l'hépatite B chez les enfants est la plus élevée en Afrique (autour de 3%[14]), en particulier en Afrique de l'Ouest (5.8%, IC à 95% 5.2-6.7).[8]

Le risque de développer des complications liées au VHB et de décès chez les enfants sont très faibles.[16]

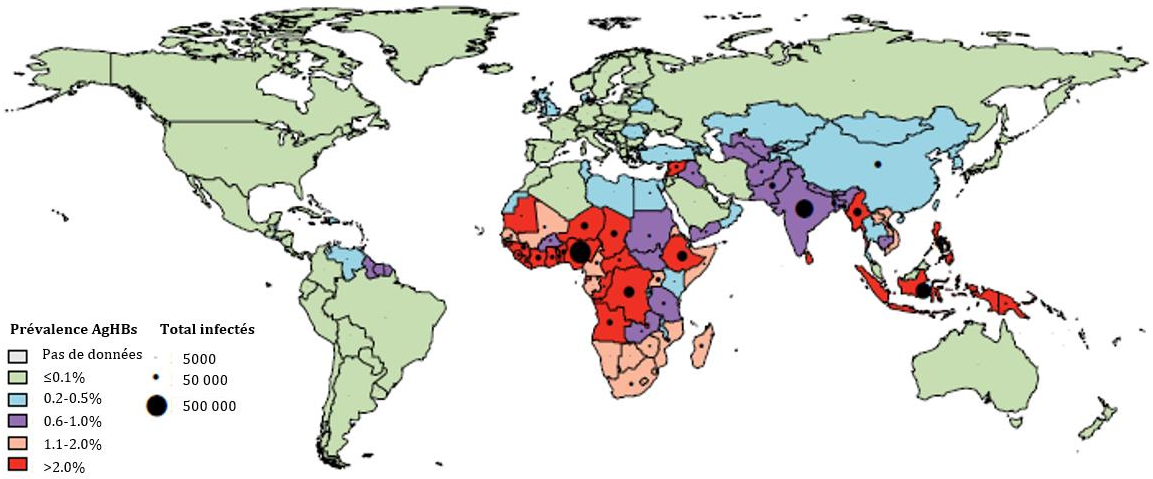


Figure 2. Prévalence de l'AgHBs dans le monde chez les enfants de cinq ans en 2016

Source: Observatoire Polaris[8]

1.1.2. Principaux modes de transmission en Afrique sub-Saharienne

Le VHB se transmet par l'exposition des muqueuses ou de la peau lésée à du sang d'une personne infectée ou d'autres fluides corporels contaminés, tels que la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales et l'exsudat d'une plaie.[17] Le VHB est très contagieux et sa concentration est plus élevée dans le sang et l'exsudat des plaies. La concentration du virus est modérée dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales, et basse dans la salive.[18] Le VHB peut survivre à l'extérieur de l'organisme et rester infectieux pendant au moins sept jours.[19]

Les principaux modes de transmission du VHB sont la transmission: (i) périnatale de la mère à l'enfant, (ii) horizontale (surtout entre enfants de jeune âge), (iii) sexuelle ; (iv) iatrogène via l'exposition à des aiguilles, des seringues, ou des produits sanguins contaminés.[17,20]

En ASS, le VHB est principalement transmis pendant l'enfance via la transmission horizontale et la transmission périnatale.[4,21]

Avant l'introduction de la vaccination contre le VHB en ASS (dans les années 1990-2000),[22] 90% des individus avec une infection chronique par le VHB étaient infectés horizontalement pendant l'enfance, et 10% étaient infectés par voie périnatale.[4] Cependant, la proportion d'infections attribuables à la TME est en train d'augmenter pour trois raisons principale : (i) la proportion élevée d'enfants vaccinés contre l'hépatite B pendant l'enfance entraine une réduction des infections par transmission horizontale ; (ii) la faible couverture de la dose à la naissance ; et (iii) la faible couverture du traitement antiviral chez les femmes enceintes éligibles.[23] En 2030, 50% des nouvelles infections par le VHB dans le monde seront attribuables à la TME.[23]

Les infections par le VHB en ASS se concentrent au niveau de la famille ou du ménage. La transmission intrafamiliale du VHB est donc la cause principale de l'acquisition du VHB pendant l'enfance en ASS.[24]

Des analyses phylogénétiques ont mis en évidence la transmission intrafamiliale du VHB. Dans une étude en Gambie, les séquences virales du VHB étaient similaires chez 22 des 32 familles étudiées.[24] Plusieurs enfants du même village mais de familles différentes avaient également la même séquence virale, suggérant que les enfants d'autres ménages pourraient être une source importante de transmission du VHB dans ce contexte.[24] Au Cameroun, la transmission intrafamiliale du virus était apparente dans sept des onze ménagés étudiés (séquences virales identiques ou similaires entre les membres des mêmes ménages).[21] Dans cette même étude, les séquences virales d'une mère et de ses deux enfants étaient également similaires.[21]

Des études transversales sur les facteurs associés à une infection par le VHB ont également montré l'importance de la transmission intrafamiliale. Par exemple, en Gambie, le risque pour le benjamin d'une famille d'être AgHBs-positif était corrélé au nombre de

frères et sœurs AgHBs-positifs.[25] Au Ghana, le nombre d'individus infectés par le VHB dans le ménage était associé à une augmentation de la prévalence des marqueurs du VHB chez les enfants. Cette association n'a pas été retrouvée au niveau de la concession.[26]

Les sous-parties ci-dessous offrent un aperçu des deux modes de transmission principaux du VHB en ASS chez les enfants.

1.1.2.1. Transmission horizontale

La transmission horizontale du VHB est liée à un contact répété direct avec les liquides biologiques d'une personne infectée, ou par l'intermédiaire d'objets (ex : serviette de bain, brosse à dent) ou d'aliments (ex : chewing-gum, bonbons) partagés.[4,26–28] Cependant, les mécanismes exacts de la transmission horizontale ne sont pas encore bien définis.[4]

Plusieurs études menées avant l'introduction du vaccin anti-hépatite B en ASS ont montré que la transmission horizontale pendant l'enfance et la préadolescence était le principal mode de transmission du VHB. Dans ces études, la prévalence de l'infection par le VHB (déterminée par la présence de l'AgHBs) ou de l'exposition au VHB (déterminée par la présence d'au moins un marqueur du virus) était basse pendant la première année de vie et augmentait pendant l'enfance. A l'âge de 15 ans, la plupart des individus avaient déjà été en contact avec le VHB.[29] L'augmentation de la prévalence de l'hépatite B au cours de l'enfance témoigne d'une transmission horizontale du VHB, plutôt que d'une transmission périnatale ou via des produits contaminés. [29]

Par exemple, dans une étude menée en milieu rural au Ghana en 1994, la prévalence de l'AgHBs était de 9.3% chez les 1-5 ans, d'environ 25% chez les 6-10 ans, de 35.4% chez les 11-15 ans, et de 9.4% chez les plus de 15 ans.[26] En Gambie, une étude dans deux villages a montré que la proportion d'enfants positifs à au moins un marqueur sérologique du VHB augmentait avec l'âge. A l'âge de 13 ans plus de 80% des enfants étaient déjà exposés au virus.[25] Cette tendance a également été observée au Sénégal[30], en Zambie[31], en Ethiopie,[32] en Afrique du Sud,[33,34] au Liberia[35] et en Tanzanie.[36]

1.1.2.2. Transmission mère-enfant

Dans la majorité des cas, la TME s'effectue pendant la période périnatale, au moment de l'accouchement. La transmission intra-utérine transplacentaire et pendant la période post-natale sont rares.[20,37,38] L'incidence de la TME dépend de la prévalence de l'AgHBs chez les mères, du risque de transmission d'une mère à son enfant, et de la disponibilité des soins préventifs.[37]

En ASS, la prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer varie d'un pays à l'autre (allant de 2.4% à 25%), et est la plus élevée en Afrique

de l'Ouest.[39] Chaque année, environ 367 250 nourrissons nés en ASS (soit 1%) sont infectés par le VHB, soit deux fois plus que par le VIH.[37] Le risque de TME d'une mère avec une infection chronique par le VHB à son enfant dépend de la présence de l'antigène HBe (AgHBe) (marqueur d'une forte réplication virale) et du niveau d'ADN VHB (indique la quantité de virus) dans le sang de la mère.[37,40] D'après une revue systématique de la littérature, le risque de TME du VHB en ASS est de 38.3% (IC à 95% 7.0-74.4) chez les femmes AgHBe-positives et de 4.8% (IC à 95% 0.1-13.3) chez les femmes AgHBe-négatives, en l'absence de prophylaxie chez les nourrissons.[37]

Plusieurs études de prévalence en ASS ont mis en évidence la présence de la TME.[39] Une étude hospitalière au Ghana a estimé que la prévalence de la TME était de 5.9%.[41] En effet, 3/51 enfants nés de mères AgHBs-positives étaient AgHBs-positifs à leur naissance. Les mères des trois enfants étaient toutes AgHBe-positives. Parmi les 51 enfants, 67% ont reçu la dose à la naissance (le statut vaccinal des trois enfants AgHBs-positifs n'a pas été rapporté séparément), 60% ont reçu les immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B et un seul avait une mère qui a reçu le traitement antiviral. Par ailleurs, en Gambie, une étude longitudinale a estimé que 16% des porteurs chroniques du VHB étaient infectés via la TME.[42] Parmi les 977 participants non vaccinés inclus entre 1974 et 2008, 230 ont développé une infection chronique par le VHB parmi lesquels 32.2% avaient une mère AgHBs-positive. En analyses multivariées, avoir une mère AgHBs-positive était associé à une infection par le VHB (odds ratio [OR] 2.0, IC à 95% 1.3-3.1%), la *population attributable fraction* était donc de 16% (IC à 95% 8.6-22.9%).

1.1.2.3. Pratiques à risque de transmission en ASS chez les enfants

Des études transversales sur les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants ont identifié des pratiques à risques pour la transmission du VHB en ASS.

Les pratiques traditionnelles, telles que la scarification et les tatouages, sont des pratiques associées à l'hépatite B. Au Burkina Faso,[43] une étude en milieu rural a montré que les enfants scarifiés étaient plus à risque d'être exposés au VHB (AgHBs ou anticorps anti-HBc [Ac anti-HBc] positifs) que les enfants non-scarifiés (OR ajusté [aOR] 2.7, IC à 95% 1.1-6.7). Des résultats similaires ont été mis en évidence au Nigeria,[44] mais uniquement en analyses univariées (les auteurs n'ont pas effectué d'analyses multivariées). De plus, deux études au Nigeria ont montré que les enfants avec des tatouages avaient plus de risque d'être infectés par le VHB (analyses univariées).[27,44]

Par ailleurs, certaines pratiques de soins sont également associées à une infection par le VHB. Par exemple, une étude en population générale au Nigeria[45] a mis en évidence que les adultes et les enfants ayant eu recours à des interventions dentaires en dehors d'un centre de santé avaient un risque plus élevé d'être infectés par le VHB que ceux qui n'avaient pas eu recours à ces interventions (aOR 3.32, IC à 95% 1.38-7.97). De plus, des études ont également montré que la chirurgie[27,44] et la transfusion sanguine,[27] sont des facteurs à risque de transmission (en analyses univariées). Enfin, dans une étude en

Ethiopie, les enfants ayant eu des médicaments injectables avaient un risque plus élevé d'être AgHBs-positifs que ceux n'en n'ayant pas eu (aOR 5.02, IC à 95% 1.14-22.07).

Epidémiologie de l'hépatite B en ASS : points clés

- L'hépatite B est un problème de santé publique majeur, en particulier en Afrique de l'Ouest.
- La majorité des infections en ASS sont acquises pendant l'enfance, via la TME et la transmission horizontale.
- La proportion d'infections attribuables à la TME est en train d'augmenter.

⇨ **Les enfants sont une population clé dans le contrôle de l'hépatite B en ASS.**

1.2. Mesures de contrôle de l'hépatite B

Chez les enfants, l'intervention principale pour contrôler l'hépatite B est la prévention de l'infection via la vaccination. Chez les adultes, l'amélioration de l'accès au dépistage et au traitement de l'hépatite B sont les mesures principales pour réduire la morbidité et la mortalité liées au VHB.[16]

1.2.1. Prévention

Les premières années de vie sont critiques pour prévenir l'hépatite B car : (i) la majorité des infections en ASS sont acquises pendant la petite enfance, (ii) la proportion d'infections attribuables à la TME est en train d'augmenter, et (iii) le jeune âge au moment de l'infection par le VHB est un des principaux facteurs de progression vers l'infection chronique et les complications liées au VHB.

En effet, le risque d'évolution vers une infection chronique après une exposition au VHB est de 80-90% chez les individus infectés pendant les six premiers mois de vie, alors que ce risque n'est que de 30% chez les 1-6 ans et de 5% chez ceux infectés à l'âge adulte.[4,5] Par ailleurs, le jeune âge au moment de l'infection est associé à un risque plus élevé de réplication virale persistante, ainsi que de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.[6] Enfin, la majorité des cas qui nécessitent un traitement antiviral en ASS sont infectés par voie périnatale.[42]

Les sous-parties suivantes présentent les interventions de prévention de l'hépatite B chez les enfants, et se basent sur les recommandations de l'OMS de juillet 2017 sur les vaccins anti-hépatite B[17] et la prévention de la TME.[40] D'autres mesures de prévention, telles que la sécurité transfusionnelle et les pratiques sexuelles à moindre risque sont

également nécessaires mais ne seront pas traitées ici, car elles concernent principalement des modes de transmission chez les adultes.

1.2.1.1. Vaccination

(a) Schéma vaccinal multidoses

La vaccination est la clé de la prévention du VHB. La vaccination à la naissance permet de prévenir la TME, tandis que la vaccination pendant la petite enfance empêche la transmission horizontale.

Des vaccins sûrs et efficaces contre le VHB sont disponibles depuis 1982.[17] La dose d'AgHBs (substance active des vaccins) nécessaire pour induire une réponse immunitaire protectrice est de 5-10µg pour la dose pédiatrique et de 10-20µg pour la dose adulte.[17] Le vaccin est disponible sous forme monovalent pour les doses à la naissance, et en combinaison avec d'autres vaccins pour la vaccination des nourrissons.[17]

L'OMS a recommandé l'introduction du vaccin contre l'hépatite B pendant l'enfance dans les programmes nationaux de vaccination dès 1991,[46] et recommande l'introduction de la dose à la naissance depuis 2009.[47]

La dose à la naissance doit être administrée de préférence dans les 24 heures après la naissance. Les nourrissons qui n'ont pas pu être vacciné dans les 24 heures peuvent recevoir cette dose avant la première dose de primovaccination lors de leur premier contact avec un service de soin.[17] Depuis 2017, l'OMS recommande que tous les enfants reçoivent au moins trois doses de vaccin contre l'hépatite B. Un des deux schémas vaccinaux suivants est recommandé :

- Trois doses : vaccin monovalent à la naissance suivi de deux doses additionnelles
- Quatre doses : vaccin monovalent à la naissance suivi de trois doses additionnelles

Les doses doivent être administrées à au moins quatre semaines d'intervalle.[17]

Efficacité

L'efficacité du vaccin anti-hépatite B est mesuré par la concentration d'anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) dans le sang. Une concentration ≥10 UI/mL dans les deux mois suivant la dernière dose du schéma vaccinal est considéré comme un marqueur sérologique de protection longue durée contre le VHB.[17]

Trois doses de vaccin induisent un taux d'Ac anti-HBs protecteurs chez 95% des individus en bonne santé.[17] Une revue systématique de la littérature n'a montré aucune différence dans la proportion d'enfants avec une séroprotection lorsqu'ils reçoivent deux ou trois doses de primovaccination après la dose à la naissance.[48]

En ASS, la majorité des données sur l'efficacité de la vaccination anti-hépatite B pendant l'enfance sur la réduction de la prévalence de l'AgHBs et de l'infection chronique par le VHB proviennent de la *Gambia Hepatitis Intervention Study*.[13] Quelques études au sein de la *Gambia Hepatitis Intervention Study* ont montré qu'un schéma vaccinal avec plusieurs doses de vaccin est efficace à 95% contre l'infection chronique par le VHB, et à 85% contre l'infection par le VHB.[49,50]

Les conséquences d'un schéma vaccinal incomplet n'ont pas encore été évaluées en ASS.[13] A Taiwan, une étude de cohorte sur 3.8 millions d'individus vaccinés a montré qu'un schéma vaccinal incomplet était associé à un risque plus élevé d'insuffisance hépatique fulminante, de maladie hépatique chronique et de carcinome hépatocellulaire.[51]

Respect des délais de vaccination

De manière générale, il est important de respecter les délais d'administration des vaccins pour garantir leur efficacité. Des doses de vaccin reçues trop tôt ou à des délais trop rapprochés entrainent une protection immunitaire sous-optimale,[52] tandis que des retards dans l'administration des doses augmentent la susceptibilité de contracter des infections.[53] De plus, les enfants qui ne sont pas vaccinés selon les délais recommandés sont plus à risque de ne pas compléter le schéma vaccinal.[53]

Nous n'avons pas identifié d'études évaluant l'impact du non-respect des délais de vaccination contre l'hépatite B (schéma multidoses) sur l'efficacité vaccinale.

Durée de la protection vaccinale

Plusieurs études montrent que le vaccin contre l'hépatite B est efficace pendant au moins vingt ans, et qu'une dose de rappel n'est pas nécessaire chez les individus immunocompétents.

Une revue systématique de la littérature publiée en 2010 a montré que trois à quatre doses de vaccin monovalent contre l'hépatite B pouvaient induire une protection contre le VHB pendant au moins vingt ans chez la majorité des individus immunocompétents. Même si certains individus développent une infection subclinique (anticorps anti-HBc transitoires ou persistants), les cas d'infections chronique par le VHB sont rares.[54]

Dans une étude de cohorte en Alaska, le vaccin a permis de prévenir toutes formes cliniques apparentes d'hépatite B et l'infection chronique par le VHB chez 90% des individus vaccinés pendant au moins 30 ans.[55] Une étude de cohorte menée à Hong Kong a également a montré que parmi des individus nés de mères AgHBs-positives le vaccin était efficace pendant au moins 30 ans.[56] Par ailleurs, en Gambie, seul 0.8% des individus vaccinés 20 ans auparavant étaient infectés par le VHB.[50]

(b) Efficacité de la dose à la naissance

L'efficacité de la dose à la naissance a été démontrée dans des études comparant le risque de TME chez les enfants nés de mères AgHBs-positives ayant reçu la dose à la naissance et le risque chez ceux ne l'ayant pas reçu.

D'après une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, les enfants nés de mères AgHBs-positives et vaccinés à la naissance ont moins de risque relatif d'être infecté (positif à l'un des marqueurs suivants : AgHBs, AgHBe ou Ac anti-HBc) comparé à ceux qui ont reçu un placebo ou n'ont pas reçu de vaccin (risque relatif 0.28, IC à 95% 0.20-0.40).[57]

La dose à la naissance réduit significativement le risque de TME chez les enfants nés de mères AgHBe-négatives.

Une méta-analyse d'études observationnelles et interventionnelles en ASS a montré que l'administration de la dose à la naissance était associée à une réduction du risque de TME chez les enfants nés de mères AgHBe-négatives.[37] En effet, parmi les enfants nés de mères AgHBe-négatives, le risque de TME était plus faible chez les enfants ayant reçu la dose à la naissance (>1 semaine après la naissance, 0.0%, IC à 95M 0.0-0.0% ; ≤24 heures 0.0%, IC à 95% 0.0-0.0%) comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie (38.3%, IC à 95% 7.0-74.4%, p=0.01 et 0.02 respectivement).

Parmi les enfants nés de mère AgHBe-positives, le risque de TME était similaire entre ceux qui avaient reçu la dose à la naissance et ceux qui ne l'avaient pas reçu. En effet, le risque de TME parmi ceux ayant reçu la dose à la naissance >1 semaine après la naissance (36.6%, IC à 95% 8.3-69.9%) et ceux l'ayant reçu ≤24 heures (32.4%, IC à 95% 10.2-58.3%) n'était pas différent du risque de transmission sans mesure de prévention (38.3%, IC à 95% 7.0-74.4%, p=0.9 et 0.8 respectivement). Comparé aux enfants nés de mères AgHBe-négatives, les enfants nés de mère AgHBe-positives ont donc un risque plus élevé de TME en absence de prophylaxie, mais également lorsque la dose à la naissance est administrée. Malgré la dose à la naissance, le risque résiduel d'infection est plus important dans ce groupe.

L'ajout de la dose à la naissance dans le schéma vaccinal multidoses (commençant quelques semaines après la naissance) permet d'avoir une meilleure réponse immunitaire.

Une étude menée au Bénin a comparé l'efficacité d'un schéma à quatre doses de vaccin (dose à la naissance et trois doses de pentavalent) à celle d'un schéma à trois doses de pentavalent seulement, et a trouvé que les enfants ayant reçu les quatre doses de vaccins avaient un taux d'Ac anti-HBs plus élevé que ceux ayant reçu le schéma de trois doses (5579 UI/L vs 386.9 UI/L, p=0.03) neuf mois après la naissance. De plus, la proportion d'enfants avec une bonne réponse immunitaire (Ac anti-HBs ≥100 UI/L) était également plus élevé chez les enfants ayant reçu les quatre doses.[58] Une revue systématique de la littérature a trouvé des résultats similaires.[48]

Des études ont montré une diminution de l'efficacité vaccinale lorsque la dose à la naissance est reçue plus d'une semaine après la naissance.

Par exemple, en Chine, la prévalence de l'AgHBs était plus basse chez les enfants qui avaient reçu la première dose de vaccin dans les 24 heures après la naissance suivi de deux ou trois doses additionnelles, que chez les enfants qui avaient reçu la dose à la naissance plus de sept jours après. Cependant, la prévalence de l'AgHBs était similaire

chez les enfants ayant reçu la dose dans les 24 heures et ceux l'ayant reçu 1-7 jours après la naissance.[59]

1.2.1.2. Autres interventions pour prévenir la transmission mère-enfant

La vaccination à la naissance seule ne suffit pas pour prévenir la TME et doit être combinée à d'autres stratégies de prévention.[23]

(a) Dépistage anténatal systématique des femmes enceintes

Lorsque la prévalence de l'AgHBs en population générale est supérieure à 2% ou à 5% (en fonction des recommandations locales et du contexte épidémiologique), l'OMS recommande de dépister gratuitement toutes les femmes enceintes lors des consultations prénatales, le plus tôt possible au cours de la grossesse.[60] Les tests peuvent être offerts en même temps que le dépistage du VIH.[60] Le dépistage permet d'identifier les femmes enceintes nécessitant un traitement antiviral et de cibler les interventions de prévention de la TME.[60]

(b) Immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B

Les immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B sont une préparation faite à partir de plasma humain contenant un taux élevé d'immunoglobulines (IgG) d'Ac anti-HBs. Les immunoglobulines sont destinées aux enfants nés de mères infectées par le VHB, afin d'induire une immunité temporaire (immunité passive) et de réduire le risque de TME. La dose est administrée rapidement après la naissance et elle est généralement combinée avec la dose à la naissance.[40]

Une méta-analyse publiée en 2006 a évalué l'efficacité des immunoglobulines et de la dose à la naissance dans la réduction du risque de TME, comparé à l'administration seule de la dose à la naissance. La combinaison des immunoglobulines et de la dose à la naissance permet de réduire l'infection par le VHB de manière significative chez les enfants nés de mères AgHBs-positives comparées à l'administration seule de la dose à la naissance (risque relatif 0.54, IC à 95% 0.41-0.73).[57]

Cependant, l'administration d'immunoglobulines avec la dose à la naissance n'est pas 100% efficace pour prévenir la TME, en particulier chez les enfants nés de mères avec une charge virale élevée (≥200 000 UI/L), généralement AgHBe-positives.[40] Par exemple, une méta-analyse a montré qu'en Asie, malgré l'administration des immunoglobulines et de la dose à la naissance, le risque de TME était de 5-10% chez les enfants nés de mères AgHBe-positives.[37] Des interventions de prévention supplémentaires doivent donc être utilisées pour réduire le risque de TME.

Dû aux coût élevé des immunoglobulines et aux contraintes logistiques liées à leur administration (ex : nécessité de maintenir la chaîne du froid et stocks limités), les

immunoglobulines ne peuvent pas être recommandées au niveau mondial et ne sont pas recommandées en Afrique.[61]

(c) Antiviraux pendant le troisième trimestre de grossesse

En juillet 2020, l'OMS a publié des recommandations sur la prise d'antiviraux pendant la grossesse chez les femmes AgHBs-positives.[40] Toutes les femmes enceintes AgHBs-positives avec ADN VHB≥ 5.3 $\log_{10}$ UI/mL (≥200,000 UI/mL) doivent recevoir du ténofovir à partir de la 28ème semaine de grossesse jusqu'à ce que l'enfant soit vacciné.[40] Dans les endroits où le test de charge virale n'est pas disponible, l'AgHBe peut être utilisé pour déterminer l'éligibilité au ténofovir.[40,62] Une méta-analyse visant à déterminer l'efficacité et la sureté de la prophylaxie antivirale comparé à un placebo ou sans la prise de ténofovir a montré que le ténofovir disoproxil fumarate est très efficace pour réduire le risque de TME (l'OR dans les études randomisés était de 0.10, 95% 0.03-0.35 et de 0.17, IC à 95% 0.10-0.29 dans les études non-randomisées).[63] D'après les nouveaux critères d'éligibilité au traitement de l'OMS, peu de femmes en âge de procréer sont éligibles au traitement long-terme.[40]

1.2.2. Dépistage et traitement

Le dépistage de l'hépatite B est la première étape de la cascade de soins du VHB. Les objectifs du dépistage du VHB sont : (i) d'identifier et de faire entrer en soins les individus infectés par le VHB et leurs proches ; (ii) d'identifier les patients éligibles au traitement ; (iii) d'orienter les individus vers des mesures préventives et ; (iv) de surveiller la réponse au traitement antiviral.[60] En 2015, l'OMS a publié les premières recommandations de dépistage de l'infection par le VHB.[60] Les stratégies et techniques de dépistage recommandées par l'OMS sont présentées dans l'annexe B.

L'objectif principal du traitement de l'infection chronique par le VHB est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients en empêchant la progression de la maladie vers les complications hépatiques.[9] Le traitement vise également à prévenir la TME, la réactivation de l'hépatite B et à prévenir et les manifestations extra-hépatiques liées au VHB (ainsi que de les traiter).[64] Le stade de la maladie auquel le traitement est initié ainsi que l'âge du patient déterminent le succès du traitement.[64]

Les critères d'évaluation de la réponse au traitement sont les suivants : la suppression à long-terme de l'ADN VHB (objectif principal du traitement), la perte de l'AgHBe (avec ou sans une séroconversion de l'anticorps anti-HBe [Ac anti-HBe]), la normalisation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), et la perte de l'AgHBs (avec ou sans séroconversion vers l'Ac anti-HBs). [9,64]

Les critères de mise sous traitement sont présentés dans le tableau 1.[9]

Tableau 1. Indications au traitement antiviral selon les recommandations de l'OMS

	OMS
Doivent être traités	-Patients atteints d'une hépatite B chronique et présentant des signes cliniques de cirrhose (ou un score APRI>2)[a] , quel que soient les taux ALAT, statut AgHBe ou le niveau ADN VHB -Patients avec une hépatite B chronique sans signe clinique de cirrhose (ou APRI<2)[a] , de plus de 30 ans et avec un niveau d'ALAT élevé de façon persistante[b] et ADN VHB>20 000 UI/mL, quel que soit le statut AgHBe
Peuvent être traités	-Patients atteints d'une hépatite B chronique avec des taux d'ALAT élevés de façon persistante.[b]

[a] *Score APRI [AST-to-platelet-ratio] (OMS) : test non-invasif recommandé pour évaluer la présence de cirrhose dans la pays en voie de développement (seulement chez les plus de 18 ans): APRI = * (ASAT/LSN) x 100) / plaquettes (10^9/L).*

[b] *Niveau d'ALAT persistent anormal : trois déterminations des taux d'ALAT>LSN pendant les 6-12 derniers mois, ou pendant une période de 12 mois à intervalle régulier.*

Source : OMS[9]

Peu de recherches ont été menées sur les stratégies de dépistage et de traitement de l'hépatite B chez les enfants et adolescents. En effet, il y'a peu de données sur le VHB chez les enfants dans les pays à ressources limitées pour informer la gestion pédiatrique du VHB, alors que les cas pédiatriques sont nombreux.[16]

La majorité des enfants ne nécessitent pas de traitement antiviral. Le traitement par analogues nucéos(t)idiques avec une haute résistance, tels que le ténofovir ou l'encétavir sont recommandés chez les plus de 12 ans. Chez les enfants de 2-11 ans, l'encétavir est recommandé.[9]

Mesures de contrôle de l'hépatite B : points clés

- Le jeune âge au moment de l'infection est un des principaux facteurs de progression vers l'infection chronique et les complications liées à l'hépatite B.
- La vaccination pendant l'enfance, via une dose à la naissance suivi d'au moins deux autres doses de vaccin, est la clé de la prévention de l'hépatite B.

⇨ **Des outils efficaces de prévention, de dépistage et de traitement sont disponibles pour lutter contre l'hépatite B. Afin de réduire le fardeau de la maladie sur le long-terme, il est essentiel de prévenir l'infection chez les enfants, principalement via la vaccination.**

1.3. La réponse de l'Organisation Mondiale de la Santé en Afrique

Les hépatites virales ont longtemps été négligées au niveau international. En effet, celles-ci ne figuraient pas dans les Objectifs du millénaire pour le développement (2000-2015) et ne sont pas considérées comme des maladies tropicales négligées. Les premières mesures visant à contrôler les hépatites virales au niveau mondial ont été développées à partir des années 1990. Certaines de ces mesures incluent la première résolution de l'OMS sur un vaccin contre l'hépatite B en 1992, l'estimation de la mortalité liée aux hépatites virales dans le *Global Burden of Disease* à partir de 2000, et le financement des premiers vaccins anti-hépatite B par Gavi en 2001.[14]

En 2010, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté une résolution qui prenait acte de la gravité des hépatites virales en tant que problème mondial de santé et appelait les états membres à instaurer des mesures de prévention, de diagnostic et de traitement.[65] Cette résolution a été un tournant dans la lutte contre les hépatites virales. Par la suite, l'OMS a créé le Programme mondial de lutte contre l'hépatite en 2011.[14]

En parallèle, les hépatites virales ont bénéficié d'une plus grande visibilité dans l'agenda de la santé en ASS depuis les années 2010. Suite à l'appel de Dakar de 2011, l'Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites a été créée en juillet 2012.[66] Celle-ci regroupe une vingtaine de pays dans le but de rassembler les acteurs de la lutte contre les hépatites dans les pays africains francophones. En juillet 2013, l'Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites a organisé la Conférence Internationale sur les Hépatites à Dakar, à la suite de laquelle a été publié Le Consensus de Dakar. Les points focaux du Consensus de Dakar étaient : le calendrier vaccinal inadapté pour la prévention de la TME en ASS, le manque de ressources financières en faveur de la lutte contre les hépatites virales, et le manque de moyens pour une prise en charge convenable des porteurs chroniques du VHB et du virus de l'hépatite C (VHC).[66] Les acteurs de la lutte contre l'hépatite B se sont prononcés en faveur de l'adoption d'une approche intégrée pour lutter contre les hépatites, une mutualisation de moyens, une approche régionale pour développer des stratégies pertinentes ainsi que l'amélioration des outils de diagnostic et des programmes de traitement appropriés aux malades.[66]

En 2014, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté une nouvelle résolution encourageant les pays à développer des plans nationaux de lutte contre les hépatites virales, et demandant à l'OMS d'évaluer la faisabilité de l'élimination des hépatites B et C.[67]

En réponse, le Comité régional de l'OMS pour l'Afrique a adopté les résolutions sur les hépatite virales, en invitant les états membres à : (i) élaborer et mettre en œuvre des stratégies pour le contrôle des hépatites virales ; (ii) mettre en place un système de surveillance; (iii) sensibiliser les communautés, décideurs et agents de santé ; (iv)

intensifier les activités de prévention ; (v) former les agents de soins de santé primaires au diagnostic, aux soins et au traitement ; et (vi) élargir l'accès au dépistage, aux conseils et au traitements.[68] Un plan stratégique pour la vaccination a également été publié.[69]

Cependant, ce n'est qu'en 2015 que le contrôle des hépatites virales a été reconnu comme une nécessité pour la santé et le développement dans le monde. Dans le cadre du Programme de Développement Durable à l'horizon 2030, l'Organisation des Nations Unies a intégré l'objectif suivant dans les Objectifs de Développement Durable : « D'ici à 2030, mettre fin à l'épidémie de sida, à la tuberculose, au paludisme et aux maladies tropicales négligées et combattre l'hépatite, les maladies transmises par l'eau et autres maladies transmissibles ».[70]

Par la suite, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté la première *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021* en mai 2016. [7] Cette stratégie est la première stratégie mondiale sur les hépatites virales, et couvre les six premières années du Programme de Développement Durable à l'horizon 2030. En août 2016, les 47 états membres de l'OMS en Afrique ont approuvé la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021.*

La vision de la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021* est celle d'un monde où la transmission de l'hépatite virale est stoppée et où toute personne atteinte d'hépatite virale a accès à des soins et des traitements sûrs, abordables et efficaces. L'objectif général est d'éliminer l'hépatite virale en tant que grave menace pour la santé d'ici 2030.[7]

En 2017, les états membres de l'OMS en Afrique ont publié le rapport *Prévention, soins et traitement de l'hépatite virale dans la région Africaine : cadre d'action 2016-2020,*[71] en reprenant les cibles de la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021*. Les cibles sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Cibles pour l'élimination de l'hépatite B en Afrique d'ici 2030

Domaine ciblé	Cibles pour 2020	Cibles pour 2030
Cibles d'impact		
Incidence : nouveaux cas d'hépatites virales B et C chroniques	Réduction de 30% (Équivalent à une prévalence de 1% des AgHBs chez les enfants)	Réduction de 90% (équivalent à une prévalence de 0.1% des AgHBs chez les enfants)
Mortalité : décès dus aux hépatites virales B et C	Réduction de 10%	Réduction de 65%
Cibles de couverture des services		
Vaccination contre le VHB : couverture vaccinale des enfants (trois doses)	90%	90%
Prévention de la TME du VHB : couverture par la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B ou autre méthode de prévention de la TME	50% Introduire la dose à la naissance dans au moins 25 pays	90%
Sécurité transfusionnelle	95% des dons sont soumis à un dépistage de qualité garantie	100% des dons sont soumis à un dépistage de qualité garantie
Sécurité des injections : pourcentages d'injections pratiquées avec du matériel sécurisé dans les établissements de santé et à l'extérieur	50%	90%
Réduction des effets nocifs : nombre d'aiguilles et de seringues stériles fournies par an et par personne s'injectant des drogues	200	300
Diagnostic des hépatites virales B et C	20%	90%
Traitement des hépatites virales B et C	1 million de personnes auront reçu un traitement contre le VHB et 300 000 millions contre le VHC	80% des personnes atteintes d'hépatite B chronique et remplissant les conditions bénéficient d'un traitement ; 80% des personnes atteintes d'hépatite C chronique et remplissant les conditions bénéficient d'un traitement

Sources : Prévention, soins et traitement de l'hépatite virale dans la région Africaine : cadre d'action 2016-2020[71] *et Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021* [7]

Réponse de l'OMS en Afrique : points clés

- Le contrôle du VHB a été reconnu comme une nécessité pour la santé et le développement dans le monde dans le cadre du Programme de Développement Durable à l'horizon 2030.
- L'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021.* Celle-ci vise à éliminer l'hépatite B en tant que problème de santé publique d'ici 2030 en réduisant l'incidence du VHB de 90% et la mortalité liée au VHB de 65%. La Stratégie a été approuvée et adoptée par les états membres de l'OMS en Afrique.

⇨ **Pour atteindre les objectifs d'élimination, il est essentiel d'améliorer la couverture des services de prévention chez les enfants (90% des enfants ayant reçu trois doses de vaccin et 90% des enfants ayant reçu une intervention contre la TME).**

1.4. Etat des lieux et enjeux du contrôle de l'hépatite B en Afrique sub-Saharienne

1.4.1. Etat des lieux de l'élimination de l'hépatite B

Un tableau des scores a été publié par le bureau régional de l'OMS en Afrique en 2019 afin de documenter les progrès des pays vers certaines cibles de l'OMS.[72] Celui-ci montre que 28 pays disposent de plans d'action nationaux de lutte contre l'hépatite virale, mais la majorité sont encore en phase de brouillon (seulement 13 pays ont publié leur plan d'action), seulement sept pays ont une couverture de la dose à la naissance et du pentavalent de plus de 90% et huit pays subventionnent des tests de dépistage et le traitement (ex : Ouganda, Rwanda). Les efforts de contrôle de l'hépatite B sont globalement insuffisants.

Par ailleurs, l'étude de modélisation de Shevanti Nayagam et collègues[23] montre que même en intensifiant les interventions de contrôle de l'hépatite B au niveau requis pour atteindre les cibles d'impact de 2030, l'objectif de réduction de la mortalité ne sera pas atteint en ASS avant 2090 et l'Afrique de l'Ouest sera la dernière région à atteindre les objectifs d'élimination de l'hépatite B.

Les parties ci-dessous exposent les enjeux liés au contrôle de l'hépatite B en ASS.

1.4.2. Enjeux du contrôle de l'hépatite B

1.4.2.1. Vaccination

Tous les pays d'ASS ont inclus le schéma vaccinal multidoses chez les nourrissons dans leur Programme Elargi de Vaccination (PEV).[22] La majorité ont recours au vaccin pentavalent (combinant les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, *l'Haemophilus influenzae de type B*, et l'hépatite B) avec des doses administrées 6, 10 et 14 semaines après la naissance.[22] Cependant, en 2015, seul 74% des enfants en Afrique avaient reçu trois doses de vaccin contre l'hépatite B, alors que la moyenne mondiale était de 84%.[14] La couverture est la plus faible en Afrique de l'Ouest (autour de 66%).[8]

La mise en place de la dose à la naissance en ASS est très lente. En 2019, seulement 10 pays avaient introduit la dose à la naissance dans leur PEV (l'Angola, le Botswana, le Cap Vert, la Gambie, la Mauritanie, l'Ile Maurice, la Namibie, le Nigeria, Sao Tome et Principe et le Sénégal).[72]

Peu de données sur la couverture de la dose à la naissance en ASS sont disponibles, et les études menées jusqu'à présent montrent que très peu d'enfants reçoivent le vaccin dans les délais recommandés. Une méta-analyse publiée en 2021 a montré que dans trois pays d'ASS ayant introduit la dose à la naissance (Nigeria, Gambie, Afrique du Sud), seul 1.3% des enfants recevaient le vaccin dans les 24 heures suivant la naissance (IC à 95% 0.0-4.5%) et 21.5% (IC à 95%9.4-36.8%) dans les sept jours suivant la naissance.[73] Par exemple, dans le système de surveillance de santé et de démographie de Farafenni en Gambie, 1.1% des enfants étaient vaccinés dans les 24 heures après la naissance, 5.4% dans les sept jours, 58.4% dans les 28 jours, 93.1% dans les six mois et 93.6% dans l'année suivant la naissance.[74]

Les barrières à l'administration de la dose à la naissance en ASS incluent :

- *Le coût du vaccin* : Jusqu'en 2021, le vaccin monovalent à la naissance n'était pas financé par Gavi et peu de gouvernements africains achetaient le vaccin malgré son faible coût (US$20 centimes par dose).[13,61] Cependant, le vaccin monovalent est financé par Gavi depuis 2021, ce qui devrait faciliter son introduction dans plusieurs pays.[75]
- *Les accouchements à domicile :* En ASS, les accouchements à domicile sont fréquents, surtout dans les zones rurales ou isolées.[13,17,22,61,76,77] Dans ce contexte, les enfants sont souvent amenés en structure sanitaire plus de 24 heures après la naissance ou n'y sont pas amenés du tout. Certaines pratiques culturelles peuvent également retarder l'administration de la dose à la naissance. Par exemple, en Gambie et au Nigeria, il faut attendre que l'enfant soit nommé (environ sept jours après la naissance) avant de pouvoir l'amener en structure sanitaire.[22] Par ailleurs, il n'y a pas suffisamment de personnel de santé formé pour accompagner les naissances à domicile, administrer le vaccin et effectuer les visites post-natales.[22]

- *La conservation du vaccin :* Le transport du vaccin dans des zones isolées peut être limité par les capacités de stockage dans la chaîne du froid.[22,76] Cependant, des données récentes de l'OMS montrent que le vaccin monovalent peut être stocké en dehors de la chaine du froid et exposé à des températures ambiantes pendant une période limitée (jusqu'à 45 degrés Celsius pendant une semaine, et jusqu'à 40 degrés pendant plusieurs semaines).[78]
- *L'organisation des structures de santé :* Le manque de communication entre les services de maternité et ceux d'immunisation[17] ainsi que le manque d'organisation, ou de procédures opératoires pour le personnel chargé de l'administration de la dose à la naissance sont des obstacles importants. [79]
- *Les connaissances sur l'hépatite B* : Souvent, les personnels de santé et les communautés ne connaissent pas suffisamment les bénéfices de la vaccination à la naissance.[17,79]

1.4.2.2. Contrôle de la transmission mère-enfant

En ASS, les autres interventions de prévention de la TME (en plus de la dose à la naissance) ont longtemps été négligées car ce mode de transmission était considéré comme mineur.[13,37] En conséquence, peu de pays ont inclus le dépistage du VHB chez les femmes enceintes dans les politiques de santé nationales.[61] Aujourd'hui, moins de 20% des femmes en ASS sont dépistées au cours de leur grossesse.[38]

Le diagnostic de l'hépatite B chez les femmes enceintes est également compliqué. La mesure de l'ADN VHB est coûteuse et nécessite des laboratoires avec une technicité suffisante et du personnel formé.[38,61] L'AgHBe est donc la seule mesure d'infectiosité chez la plupart des femmes AgHBs-positives en ASS.[9] Néanmoins, la présence de l'AgHBe en ASS n'indique pas toujours une haute réplication virale.[80] Des recherches sur la faisabilité d'un test de diagnostic rapide pendant les consultations prénatales sont actuellement en cours.[81]

Par ailleurs, moins d'1% des femmes à risque élevé de TME sont mises sous traitement pendant leur grossesse[8] et les immunoglobulines ne sont pas disponibles dans la majorité des pays en raison de leur coût élevé (150-200 USD[14]) et des contraintes logistiques associées.[76]

1.4.2.3. Cascade des soins de l'hépatite B

En ASS, chaque étape de la cascade du soin de l'hépatite B souffre d'un manque de ressources et de volonté politique.[82] D'après les données de l'Observatoire Polaris , parmi les 78 166 000 (IC à 95% 68 191 000-88 606 000) individus AgHBs-positifs en Afrique en 2016, seul 1 486 000 (2%) étaient dépistés et moins d'1% de ceux éligibles au traitement avaient été mis sous traitement.[8]

(a) Dépistage

Selon les recommandations de l'OMS,[60] une stratégie de dépistage en population générale devrait être adoptée en ASS. Cependant, les programmes de dépistage et de traitement de l'infection chronique par le VHB en population général sont quasi-inexistants sur le continent,[83] et peu de personnes sont dépistées en dehors des études cliniques.[82] De plus, la plupart des individus sont dépistés et pris en soins à un stade avancé de la maladie.[60,84]

Les obstacles principaux au dépistage sont le coût des tests et le manque de connaissance du personnel de santé vis-à-vis du dépistage. En effet, les tests sont souvent coûteux[76] et à la charge du patient.[82] Dans une étude en milieu urbain au Sénégal, seul 24% des médecins savaient que les tests de diagnostic rapide pouvaient être utilisés pour dépister le VHB.[85]

(b) Evaluation clinique et biologique de l'infection

Inflammation du foie

Il est possible de mesurer l'ALAT et l'aspartate aminotransférase (ASAT) dans la plupart des structures de soins primaires en ASS. Ces mesures sont donc incluses dans tous les critères de mise sous traitement.[82]

Mesure de charge virale

Peu de pays en ASS ont des laboratoires capables de mesurer l'ADN VHB. En effet, les tests sont coûteux (30-100 USD)[14] et nécessitent des infrastructures et du personnel spécifique.[13,82]

Evaluation de la fibrose

La biopsie hépatique est l'examen de référence pour détecter une fibrose. Cependant, cet examen n'est pas disponible dans beaucoup de pays à faible revenu en raison de son coût élevé, ainsi que la nécessité d'avoir du personnel formé et une infrastructure dédiée. De plus, l'examen peut être inconfortable pour le patient et peut entrainer des complications.[82]

L'élastographie transitoire (Fibroscan) est actuellement la meilleure alternative pour la biopsie du foie en raison de son excellente capacité à quantifier la fibrose hépatique et la cirrhose. Le Fibroscan peut être utilisé par du personnel de santé non-spécialiste mais il est peu utilisé dans les pays à ressources limitées en raison de son coût élevé.[82]

Lorsque la biopsie hépatique ou le Fibroscan ne sont pas disponibles, l'OMS recommande d'utiliser des tests non-invasifs basés sur des marqueurs sériques.[9] Le score APRI et le score FIB-4 ont été validés par l'OMS. Le score APRI est le test non-invasif à utiliser de préférence et se base sur la mesure de marqueurs facilement disponibles dans les contextes à ressources limités : les ASAT et les plaquettes.[9] Le score FIB-4 se base sur la mesure des ALAT, ASAT, des plaquettes et l'âge du patient.[9] Cependant, ces tests non-invasifs n'ont pas été suffisamment évalués en ASS et des études ont montré que leur

performance était limitée dans certains contextes.[76] Une étude en Ethiopie a montré que ces tests avaient une bonne capacité à détecter les fibroses et cirrhoses chez les patients avec une infection chronique par le VHB, mais que les tests avaient une faible sensibilité.[86]

Le score Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio a récemment été développé en Gambie et semble plus fiable que les scores APRI et FIB-4 chez des patients en Afrique de l'Ouest[87] et en Ethiopie.[86] Néanmoins, ce score n'a pas encore été testé et validé dans d'autres pays d'ASS.

(c) Traitement

Critères de mise sous traitement

En ASS, les recommandations ou guides nationaux de traitement de l'hépatite B sont rares. La plupart des praticiens se réfèrent aux recommandations de sociétés savantes internationales ou de l'OMS. En 2019, seulement 10 pays avaient des directives nationales de mise sous traitement.[72]

Des études menées en ASS ont montré que les critères simplifiés de l'OMS ne permettent pas d'identifier correctement tous les patients à mettre sous traitement. Dans une étude en Ethiopie, seulement la moitié des individus nécessitant un traitement antiviral selon les recommandations de la *European Association for the Study of the Liver* était éligible au traitement selon les critères de l'OMS. Parmi ces individus, la majorité était à un stade avancé de maladie hépatique (cirrhose décompensée).[88]

D'autres critères alternatifs de mise sous traitement ont été développés. Par exemple, le score TREAT-B (*Treatment elibility in Africa for the hepatitis B virus*) détermine l'éligibilité au traitement selon la présence de l'AgHBe et le niveau d'ALAT.[89] Ce score est obtenu en ajoutant le score AgHBe (négatif = 0 point ; positif = 1 point) et le score ALAT (<20 UI/L) 0 point ; 20-39 =1 point ; 40-79 = 2points ; ≥80 = 3 points). [89] Dans une cohorte d'individus avec une infection chronique par le VHB en Gambie, le score TREAT-B avait une sensibilité de 85% et une spécificité de 77% (lorsque TREAT-B ≥2 si AgHBe positif et ALAT≥20 U/L ; ou AgHBe négatif et ALAT≥40 U/L).[89] D'autres études menées en ASS ont montré que le score TREAT-B permet une meilleur identification des patients éligibles au traitement que les critères de l'OMS. [90,91] Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de valider ce score.

Proportion d'individus nécessitant un traitement antiviral

Il y'a peu de données disponibles sur la proportion d'individus nécessitant un traitement antiviral en ASS.[82] Quelques études montrent que cette proportion est inférieure à 20%.[76] Par exemple, des études menées en Gambie ont montré que moins de 10% des individus avec une infection chronique par le VHB nécessitaient un traitement.[42,83] Une étude parmi des prisonniers Sénégalais et Togolais, des travailleuses du sexe et des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes a montré que 10% de ceux infectés par le VHB étaient éligibles au traitement antiviral selon les critères de l'OMS.[92]

Accès au traitement

Le ténofovir disporixil fumarate est disponible gratuitement pour les individus co-infectés par le VIH, mais pour les individus mono-infectés le traitement est payant.[76]

Etat des lieux et enjeux du contrôle de l'hépatite B en ASS : points clés

- L'Afrique de l'Ouest sera la dernière région du monde à atteindre les objectifs d'élimination de l'hépatite B de l'OMS.
- Les principaux freins au contrôle de l'hépatite B sont les suivants : (i) une couverture vaccinale trop basse ; (ii) des tests de dépistage et de diagnostic peu accessibles et/ou chers ; (iii) une entrée en soins et une mise sous traitement des patients infectés tardive et insuffisante ; (iv) des critères de mises sous traitement non adaptés au contexte local.

⇨ **Des données au niveau local sont nécessaires pour établir l'état des lieux de l'élimination de l'hépatite B et adapter les interventions de santé publique.**

1.5. Contexte de l'hépatite B au Sénégal

1.5.1. Epidémiologie de l'hépatite B

Le Sénégal est un pays d'Afrique de l'Ouest de 17 millions d'habitants où l'hépatite B est endémique. La prévalence de l'AgHBs en population générale est estimée à 11.06% (IC à 95% 10.72-11.40% ; 1 432 032 individus) selon une revue systématique de la littérature (données publiées entre 1965-2013)[93] et 8.1% (IC à 95%, 7.5-9.0% ; 1 249 000 individus) selon une étude de modélisation (données pour 2016).[8] Cependant, les données de prévalence du VHB publiées au cours des 20 dernières années proviennent majoritairement d'études transversales menées en milieu urbain au sein de groupes d'adultes à risque (ex : usagers de drogue, patients coinfectés par le VIH, prisonniers) ou spécifiques (ex : militaires, donneurs de sang, femmes enceintes).[94–104] Dans ces populations, entre 10-17% des individus étaient infectés.

Très peu de données récentes sur la prévalence du VHB sont disponibles chez les enfants. Deux études menées dans des hôpitaux à Dakar montrent que la prévalence de l'AgHBs est très faible chez les enfants nés après l'introduction du vaccin anti-hépatite B dans le pays (1.1%[105] et 0.2%[106]). L'étude de modélisation de l'Observatoire Polaris estime que la prévalence de l'AgHBs est de 1.6% (1.5-1.8% ; 7 900 enfants) chez les enfants de cinq ans.[8]

En 2020, le cancer du foie était le troisième cancer avec l'incidence la plus élevée dans le pays (deuxième chez les hommes et troisième chez les femmes) et le deuxième cancer avec la mortalité la plus élevée.[107] En 2019, 1190 individus (IC à 95% 799-1671) sont décédés suite à une infection par le VHB en 2019 : 70 (IC à 95% 22-184) dû à une hépatite B aiguë, 96 (IC à 95% 67-128) dû à un cancer de foie et 1024 (IC à 95% 663-1523) dû à une cirrhose ou une autre maladie du foie.[108]

1.5.2. La lutte contre l'hépatite B

1.5.2.1. Acteurs

La lutte contre le VHB dispose de peu de moyens au Sénégal, malgré la volonté commune des autorités et des professionnels de santé. Trois acteurs principaux sont impliqués :

Programme National de Lutte contre les Hépatites

Le Programme National de lutte contre l'hépatite B a été créé en 1999. Celui-ci a été remplacé en 2006 par le Programme National de Lutte contre les Hépatites (PNLH).[109] Le PNLH est l'organe national de coordination et d'appui des activités relatives à la lutte contre les hépatites.[109] Les objectifs généraux du PNLH sont les suivants : (i) réduire l'incidence des hépatites B et C ; (ii) diminuer la morbidité et la mortalité attribuables aux hépatites chroniques B et C ; et (iii) maintenir en dessous de 2% la prévalence de l'infection par le VHC dans la population générale. Le PNLH intervient dans les domaines du dépistage, de la prévention, du suivi, de la prise en charge thérapeutique, de la surveillance épidémiologique, de l'information/éducation/communication et de la recherche.[109]

Société Sénégalaise de Gastro Entérologie et d'Hépatologie

La plupart des experts des hépatites virales du pays sont regroupés au sein de la Société Sénégalaise de Gastro Entérologie et d'Hépatologie, fondée en 2007.

Saafara Hépatites

L'Association communautaire de patients atteints par le VHB Saafara Hépatites Sénégal a été créée en novembre 2011. L'association a pour but de sensibiliser la population à l'hépatite B et d'apporter un soutien à ceux testés positif. L'objectif est d'inciter les groupes à risque à se faire dépister. Les activités de l'association incluent la prévention et le dépistage des groupes à risque, la sensibilisation de l'opinion publique sur les hépatites, la préparation de supports de communication, le développement de campagnes spécifiques pour les populations cibles, et l'accompagnement des personnes infectées par une hépatite.[110]

1.5.2.2. Politiques de santé mises en place

(a) Prévention

Bien que le Sénégal ait été le site d'essais vaccinaux concluants en 1979-1981, la vaccination systématique contre l'hépatite B au sein du PEV a été mise en place à partir de 2004 seulement.[111] Entre 1999 et 2004, le PNLH a assuré la vaccination contre l'hépatite B à la naissance des nouveau-nés, à travers les structures de santé publiques et privées et des enfants de 24 à 59 mois dans les établissements préscolaires publics et privés.[109] Cependant, l'action était très ciblée et surtout effectuée en ville. Depuis 2004, la vaccination contre le VHB a été incluse dans le PEV, avec l'administration de trois doses de vaccin pentavalent 6, 10 et 14 semaines après la naissance. La dose à la naissance a été ajoutée au PEV en 2016.

Les travailleurs de santé en cours de formation sont dépistés et vaccinés contre le VHB si besoin.[112]

(b) Dépistage et suivi

Le pays a mis en place le dépistage systématique de l'AgHBs chez les donneurs de sang depuis 1982.[112] Le dépistage des femmes enceintes n'est pas obligatoire.

Les tests de dépistage en structure sanitaire coûtent environ 2000 FCFA (3.1€).

Le bilan pré thérapeutique et de suivi des malades est difficile à établir. Peu de laboratoires sont équipés pour réaliser les tests et les coûts sont très élevés (entre 45000 et 80 000 FCFA – 68.7€ à 122.1€ – par test). [109] Par ailleurs, le personnel médical formé à la prise en charge de l'hépatite B ainsi que les moyens de traitement se trouvent principalement en ville et la plupart des spécialistes formés dans la prise en charge des malades exercent dans le privé plutôt que dans le public.[109]

(c) Traitement

Les recommandations nationales de mise sous traitement ont été élaborées par un groupe de travail en 2019 sur la base des recommandations de *la European Association for the Study of the Liver* de 2012 et adaptées au contexte (par exemple le recours à la biopsie n'est pas recommandé). Néanmoins, ces recommandations n'ont pas encore été officiellement validées.

Les patients avec les critères suivants doivent être mis sous traitement :

- ADN VHB>2000 UI/mL et ALAT>limite supérieure à la normale (LSN) et fibrose>F1
- ADN VHB>20 000 UI/mL + ALAT>2LSN
- Cirrhose + ADN VHB détectable
- Enfants : ADN VHB élevé et ALAT>LSN

Le ténofovir doit être utilisé chez les adultes et enfants de plus de 12 ans éligibles au traitement. Chez les moins de 12 ans, l'entécavir est recommandé.

L'accès au traitement antiviral pour les patients mono-infectés par le VHB a été long au Sénégal. Ce n'est qu'en 2017 que le Ministère de la Santé a officiellement autorisé la mise

à disposition du ténofovir pour le VHB.[82] Actuellement, le ténofovir est disponible à la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement, dans les principaux hôpitaux de Dakar et au PNLH. [109] Le ténofovir coûte 5000 FCFA/mois (7,6€) pour les individus disposant d'une couverture médicale, 2500 FCFA (3,8€) pour les malades n'ayant pas de couverture médicale et est gratuit pour les indigents figurant dans la base de données des bénéficiaires de bourses familales.[109]

1.5.2.3. Perspectives : Le *Plan Stratégique National (2019-2023)*

Le PNLH a récemment publié le *Plan Stratégique National 2019-2023*[112] qui s'inscrit dans le cadre du Programme de développement durable à l'horizon 2030 et s'aligne sur les objectifs de la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021,* à savoir l'élimination de l'hépatite B en tant que problème de santé publique d'ici 2030. Il couvre les cinq premières années du plan d'action. La vision du Plan Stratégique National est celle d'un Sénégal sans nouvelles infections par les hépatites virales, et où tous les individus infectés connaissent leur statut et ont accès à des services de santé de qualité et des traitements sans discrimination et/ou stigmatisation.

Les objectifs spécifiques sont de :

- Sensibiliser les communautés, réduire la stigmatisation et la discrimination
- Renforcer les données épidémiologiques sur les hépatites virales à travers la recherche et la surveillance
- Empêcher la transmission des hépatites virales
- Améliorer le diagnostic et le traitement de l'hépatite chronique

Les interventions incluent la vaccination des professionnels de santé, la vaccination à la naissance, le dépistage de l'AgHBs et le traitement antiviral du VHB et du VHC. Par ailleurs, dans cette perspective, la décentralisation de ces services au niveau des régions et les districts du pays a été initiée, avec comme région pilote la région de Fatick.

Contexte de l'hépatite B au Sénégal : points clés

- L'hépatite B est endémique au Sénégal, mais les données épidémiologiques actuellement disponibles proviennent majoritairement d'études menées au sein de groupes d'adultes spécifiques ou à risque en milieu urbain.
- Le *Plan Stratégique National 2019-2023* s'inscrit dans le cadre du Programme de développement durable à l'horizon 2030 et s'aligne sur les objectifs de la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021*.

⇨ **Des données épidémiologiques sur l'hépatite B chez les enfants en population générale en milieu rural au Sénégal sont nécessaires pour évaluer les progrès du pays vers l'élimination de l'hépatite B et proposer des interventions pour atteindre les objectifs nationaux et de l'OMS.**

2. Justification et objectifs de la recherche

2.1. Problématique

L'hépatite B a longtemps été un problème de santé publique négligé, tant au niveau local qu'international. Ce n'est que récemment, et plus particulièrement depuis que les hépatites virales ont été incluses dans les objectifs du Programme de Développement Durable à l'horizon 2030 en 2015, que l'hépatite B a été mise sur l'agenda international et a gagné en visibilité.

Malgré l'ampleur de l'infection par le VHB en ASS, les données sur l'hépatite B sont insuffisantes et les recherches cliniques et épidémiologiques se développent lentement.[71,82] En effet, peu d'études ont évalué la mise en œuvre et l'efficacité des stratégies de prévention de l'hépatite B[39] et les programmes de surveillance sont peu performants sur le continent.[71] Par ailleurs, peu de pays ont défini des stratégies ou des plans nationaux de lutte contre l'hépatite virale,[71] et la plupart des outils actuellement disponibles pour le diagnostic et le suivi de l'infection sont inaccessibles ou trop coûteux.

Le dépistage des individus infectés (en particulier ceux infectés pendant l'enfance), leur suivi, et leur traitement, sont essentiels pour éliminer l'hépatite B.

Les jeunes enfants sont une population clé dans la lutte contre l'hépatite B ; c'est la prévention et le contrôle de l'infection par le VHB dans cette population qui permettra l'élimination de l'hépatite B en ASS sur le long-terme car :

- D'une part, le VHB se transmet principalement pendant l'enfance en ASS, et
- D'autre part, l'infection à un jeune âge est le principal facteur de progression vers l'infection chronique et le cancer du foie.

Ainsi, la vaccination à la naissance suivie d'un schéma vaccinal multidoses, ainsi que le dépistage des femmes enceintes et la mise sous traitement antiviral des mères AgHBs-positives constituent des interventions clés pour réduire l'infection chez les enfants.

Afin d'évaluer et d'orienter les politiques de santé publique en ASS, il est nécessaire d'avoir des données sur :

- *La prévalence de l'infection par le VHB en population générale*.[8,13,22,23,93,113]
- *La prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants et les adolescents nés après la mise en place de la vaccination,*[16,22,113] afin d'évaluer l'impact des programmes de prévention.

- *La couverture vaccinale du vaccin anti-hépatite B* et plus particulièrement de la dose à la naissance. D'après l'OMS, la proportion d'enfants recevant la dose à la naissance dans les 24 heures suivant la naissance doit être considérée comme une mesure de performance de tous les programmes d'immunisation ou de performance des systèmes d'immunisation.[17]
- *Les principaux déterminants épidémiologiques et cliniques* de l'hépatite B,[82] afin d'orienter les mesures de prévention et de contrôle.
- *L'estimation du nombre d'individus infectés et nécessitant un traitement antiviral,*[114] afin de proposer une offre de soins adaptée.

En ce qui concerne plus précisément le Sénégal, le taux de prévalence de l'infection chronique par le VHB est élevé. Néanmoins, le PNLH ne dispose ni de données sur l'ampleur de l'infection en zone rurale et en population générale, ni sur ses conséquences sanitaires et socio-économiques sur les populations. Il n'y a également aucune donnée épidémiologique sur le VHB et sur la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants.

Pour pouvoir contrôler et éliminer l'hépatite B au Sénégal, il est nécessaire de pouvoir disposer de réponses précises aux questions suivantes :

- Quelle est la prévalence de l'infection chronique par le VHB chez les adultes et les enfants à l'ère de la vaccination ?
- Qui sont les enfants les plus susceptibles d'être infectés ?
- Quelle est la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B chez les enfants et qui sont les enfants à risque de ne pas être vaccinés ?
- Quelles sont les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants ?

Ces questions constituent les questions de recherche de cette thèse.

2.2. Objectifs de recherche

Pour pouvoir répondre aux questions soulevées ci-dessus, l'objectif principal de cette thèse est de décrire l'épidémiologie de l'hépatite B chez les enfants nés après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le PEV au Sénégal. Cet objectif principal peut être décliné en quatre objectifs spécifiques :

1. **Estimer la prévalence de l'infection chronique par le VHB (en population générale et selon les groupes d'âge) et les besoins en traitement**

Cet objectif vise à :

- Déterminer la prévalence de l'infection chronique par le VHB en population générale et par tranches d'âge.
- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des individus infectés par le VHB.
- Estimer les besoins en traitement des personnes infectées par le VHB.

La prévalence de l'infection par le VHB au Sénégal est actuellement estimée à partir d'échantillons de populations spécifiques et/ou à risque en zone urbaine, non représentatives de la population générale. Les données disponibles sont parcellaires et nécessitent d'être confirmées et complétées par des données en milieu rural et en population générale afin de disposer de données de prévalence fiables permettant d'évaluer les besoins de prise en charge et de traitement.

Les résultats de cet objectif permettront d'établir un état des lieux de l'épidémie de l'hépatite B au Sénégal, en particulier dans la population cible de cette recherche : les enfants.

2. Identifier les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants

L'objectif est d'identifier les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants nés après la mise en place de la vaccination au Sénégal.

Peu d'études en ASS ont identifié les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants. Cependant, l'identification des comportements et facteurs socio-démographiques associés à l'hépatite B est une des clés pour adapter les politiques de santé publique et prévenir l'infection par le VHB. Les résultats de ces analyses vont également permettre d'identifier des modes probables de transmission du VHB au Sénégal, particulièrement concernant la transmission horizontale.

3. Estimer la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B chez les enfants et les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux

Cet objectif s'intéresse :

- A la couverture de la dose à la naissance et du schéma vaccinal complet contre l'hépatite B (dose à la naissance et au moins deux doses de pentavalent) en prenant en compte les délais de vaccination.
- Aux facteurs associés au non-respect de ces deux schémas vaccinaux (dose à la naissance et ≥3 doses).

Des études menées en ASS ont montré que la mesure seule de la couverture vaccinale (proportion d'enfants recevant les doses de vaccins) masquait des délais importants dans l'administration des vaccins. Or, recevoir des doses de vaccin de manière trop rapprochée, ou trop éloignée peut avoir un impact sur l'efficacité de la vaccination. Les résultats de ces analyses vont permettre d'estimer la couverture vaccinale complète (proportion d'enfants ayant reçu toutes les doses) et la couverture vaccinale correcte (proportion d'enfants ayant reçu toutes les doses dans les délais recommandés) du programme de vaccination contre l'hépatite B.

Par ailleurs, s'intéresser aux enfants à risque de vaccination incomplète ou incorrecte permet d'identifier les facteurs en cause et d'élaborer des stratégies pour améliorer l'efficacité des programmes de vaccination.

4. Identifier les raisons de non-vaccination ou de sous-vaccination des enfants et adolescents en ASS

Cet objectif vise à passer en revue les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents, telles qu'exprimées par les communautés en ASS. Il vient compléter le troisième objectif.

En effet, la majorité des études évaluant la couverture vaccinale chez les enfants en ASS s'intéresse à la non-vaccination ou sous-vaccination des enfants en étudiant les facteurs socio-démographiques associés. Cependant, on trouve peu d'études s'intéressant aux raisons de non-vaccination ou de sous-vaccination exprimées par les communautés. Alors que les facteurs sont mis en avant par des analyses statistiques et révèlent des barrières objectives à la vaccination, les raisons nous informent des barrières subjectives perçues par les communautés.

Ces deux approches (sur les facteurs et sur les raisons) sont complémentaires pour avoir une image plus globale des éléments influençant la vaccination des enfants, et d'identifier des stratégies adaptées.

3. Méthodes

Ce travail de thèse s'appuie sur les données du programme de recherche AmBASS (ANRS 12356) et utilise des outils d'épidémiologie descriptive et analytique.

3.1. L'étude AmBASS (ANRS 12356)

L'étude AmBASS (ANRS 12356) est une enquête transversale sur l'ampleur et les conséquences de l'infection chronique par le VHB à Niakhar au Sénégal. L'étude est financée par l'ANRS Maladies Infectieuses Emergentes.

L'étude associe des équipes de chercheurs de l'unité mixte de recherche (UMR) 257 Vecteurs – Infections Tropicales et Méditerranéennes (VITROME) (Dakar, Sénégal), de l'UMR 1252 Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale (SESSTIM) (Marseille, France), de Institut de Recherche En Santé de Surveillance Epidémiologique et de Formation (IRESSEF) (Dakar, Sénégal) et de l'Hôpital Européen de Marseille (France). L'étude est coordonnée par les docteurs Aldiouma Diallo (VITROME) et Sylvie Boyer (SESSTIM).

Le protocole de l'étude AmBASS a été publié dans *BMJ Open*.[115]

3.1.1. Objectifs de l'étude

L'objectif général de l'étude AmBASS est d'évaluer l'ampleur et les conséquences sanitaires et socio-économiques de l'infection chronique par le VHB au niveau des individus, des ménages et de la population au Sénégal.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Documenter l'épidémiologie de l'infection chronique par le VHB en population générale dans la zone rurale de Niakhar. En particulier : (i) d'estimer la prévalence de l'infection chronique, (ii) d'identifier les facteurs de risque comportementaux et environnementaux de l'infection chez les enfants, et (iii) d'estimer la couverture vaccinale du vaccin anti-hépatite B chez les enfants.
2. Evaluer l'acceptabilité du dépistage du VHB à domicile et du bilan clinique et biologique initial chez les individus infectés.
3. Etudier les conséquences de l'infection chronique par le VHB sur les conditions de vie des personnes atteintes et de leurs ménages.

4. Estimer l'impact de santé publique de l'infection chronique par le VHB au niveau de la population et la faisabilité de la mise en place d'un modèle décentralisé de prise en charge de l'hépatite B.

3.1.2. Schéma de l'étude

L'enquête s'est déroulée en trois phases successives représentées sur la figure 3.

Figure 3. Les trois phases de l'étude AmBASS – ANRS 12356



3.1.2.1. Phase préparatoire

La phase préparatoire comprenait l'information et la communication sur la recherche au sein de la communauté. Cette première phase a permis d'obtenir l'accord des autorités locales pour poursuivre la recherche dans les concessions des différents villages.

Une formation des personnels de santé de la zone de Niakhar sur le dépistage, la prévention, le traitement et la prise en charge de l'hépatite B ainsi que sur certains aspects spécifiques de la recherche a été organisé avec l'appui de la Société Sénégalaise de Gastroentérologie et d'Hépatologie et de l'association Saafara Hépatites Sénégal. Les relais communautaires (« bajenu gox ») qui jouent un rôle clé dans la sensibilisation des communautés, ont pu bénéficier de certains volets de la formation. L'équipe d'enquêteurs et de superviseurs en charge du recueil de données auprès des ménages ont été formés.

Une enquête pilote a été conduite auprès d'un échantillon de 10 ménages vivant dans deux villages de la zone de l'observatoire de Niakhar non sélectionnés pour participer à l'enquête.

3.1.2.2. Enquête en population générale

La deuxième phase de l'étude a porté sur la conduite d'une enquête à domicile dans les ménages, comprenant : (i) la sensibilisation des ménages sélectionnés et le recueil du consentement individuel pour participer à la recherche ; (ii) des conseils et des informations sur l'infection par le VHB ; (iii) le dépistage de l'hépatite B reposant sur la détection de l'AgHBs sur papier buvard *Dried Blood Spot* (DBS) ; (iv) l'administration d'un questionnaire socio-économique mené en face à face avec les participants et ; (v) et l'administration d'un questionnaire portant sur les caractéristiques du ménage au chef du ménage.

3.1.2.3. Rendu des résultats et de collecte de données complémentaires auprès des individus AgHBs-positifs

La troisième phase de l'enquête s'est déroulée dans les postes de santé de la zone de Niakhar. Tous les participants ont reçu le résultat de leur test de dépistage accompagné d'un counseling post-test (informations sur les mesures de prévention de l'hépatite B, le traitement et les soins). De plus, les participants dépistés avec une infection chronique par le VHB (AgHBs-positifs) ayant donné leur consentement ont bénéficié d'un bilan clinique et biologique pour évaluer le stade de l'infection et l'atteinte hépatique.

3.1.3. Lieu de l'étude

La recherche a eu lieu au sein de l'observatoire de Niakhar. Créé en 1962, ce système de surveillance démographique et sanitaire est le plus ancien du Sénégal. Situé à 135 kilomètres à l'est de Dakar (voir figure 4), il couvre une zone de 203 km^2, comprenant 30 villages et une population de 44 854 habitants en 2018.[115]



Figure 4. Carte du Sénégal et de l'observatoire de démographie et de santé de Niakhar

Initialement développé afin de produire des indicateurs démographiques de qualité, l'observatoire est devenu une base solide en santé publique pour le développement d'études cliniques et épidémiologiques. La station de Niakhar dispose d'infrastructures et de personnel sur place, comprenant notamment des enquêteurs et des techniciens formés à la passation de questionnaires et à la réalisation des prélèvements biologiques nécessaires selon les études. La population est suivie régulièrement et les évènements comme les migrations, mariages, grossesses, vaccinations et décès sont enregistrés dans la base de données de l'observatoire.

La zone de l'observatoire de Niakhar comprend quatre postes de santé (structures de santé de niveau primaire) dans trois villages. Les structures de référence de ces postes de santé sont situées à proximité de la zone : à Niakhar pour le centre de santé (référence au niveau district) et à Fatick, à une quinzaine de kilomètres, pour l'hôpital régional (centre de référence au niveau régional).

Par ailleurs, bien qu'il n'existe pas de données permettant de déterminer si la zone de l'observatoire est davantage touchée par l'hépatite B que d'autres régions du pays, celle-ci présente plusieurs facteurs de risque d'évolution de l'hépatite vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire, dont notamment une forte consommation locale d'arachides à concentration élevée d'aflatoxine. Une analyse des causes de mortalité chez les adultes de la zone, effectuée dans le cadre du développement du projet de recherche, a également montré que les tumeurs malignes du foie et des voies biliaires intrahépatiques représentent la première cause de mortalité identifiée dans cette zone (données non publiées, issues de l'analyse des autopsies verbales collectées sur une longue période auprès de la population de la zone de Niakhar).

De plus, bien que l'observatoire soit le site d'une surveillance démographique et de nombreuses recherches, il est assez représentatif d'une zone rurale intermédiaire au Sénégal en termes de structure démographique, d'activité économique (reposant majoritairement sur l'agriculture et l'élevage) et d'infrastructures sanitaires. Il n'existe pas de services de santé spécifiques liés à l'observatoire, ni d'intervention particulière dans le domaine de l'hépatite B qui pourraient impacter les résultats de l'étude.

La région de Fatick, dans laquelle se trouve l'observatoire de Niakhar, a été choisie par le PNLH comme région pilote pour la décentralisation des soins et du traitement de l'hépatite B.

3.1.4. Population d'étude et sélection des participants

3.1.4.1. Calcul de la taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée : (i) en faisant l'hypothèse d'une prévalence moyenne minimum de 10% et maximale de 17% sur la base des études disponibles; (ii)

de façon à être représentatif de la zone de l'observatoire de Niakhar, en termes de localisation géographique et de classes d'âges ; (iii) afin d'être de taille suffisante pour pouvoir fournir une estimation de la prévalence du VHB chronique dans la population générale de la zone avec une précision d'au moins 1,2% et une estimation de la prévalence du VHB chronique chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) et dans les tranches d'âge 0-14 ans ; 15-34 ans ; ≥35 ans avec une précision d'au moins 3%. L'hypothèse d'un taux de participation de 90% et d'un taux de déperdition des prélèvements DBS de 3% a également été prise en compte.

Sur la base de ces hypothèses et des précisions souhaitées d'estimation de la prévalence dans les différents groupes, le nombre de sujets à inclure dans l'enquête était de 3200 individus.

L'échantillonnage était basé sur un sondage stratifié à deux degrés :

- Au premier degré, les villages dans lesquels s'est déroulée la recherche ont été tirés au sort. Les 30 villages situés dans la zone de Niakhar se répartissent en deux strates (milieu rural et milieu semi-urbain) selon leurs infrastructures et équipements. Les trois villages de la strate « milieu semi-urbain » ont été sélectionnés et huit villages de la strate « milieu rural » ont été tirés au sort.
- Au second degré, un échantillon de ménages dans les villages sélectionnés a été tiré au sort par tirage systématique à probabilités égales. La taille moyenne des ménages de la zone étant de 11 individus, le nombre de ménages à tirer au sort était estimé à 3200/11 = 291 ménages.

3.1.4.2. Sélection des ménages participants et des individus participants

(a) Critères d'inclusion

La population de l'étude comprenait toutes les personnes, âgées d'au moins six mois, résidant dans les ménages de la zone de l'observatoire de Niakhar tirés au sort pour participer à la recherche, et qui ont accepté d'y participer. Un individu était considéré comme résidant de la zone s'il vivait au sein des ménages enquêtés au moins six mois dans l'année (y compris s'il ne résidait pas de façon permanente dans les ménages, par exemple les travailleurs temporaires ou personnes étudiant en dehors de la zone de l'observatoire).

(b) Critères de non-inclusion

Il n'y avait aucun critère de non-inclusion au niveau du ménage. Au niveau individuel, les critères de non-inclusion étaient d'être un adulte en incapacité de signer un consentement éclairé ou d'être un enfant mineur dont les parents ou le tuteur légal étaient absents au moment du passage à domicile.

3.1.5. Recueil de données

Le projet AmBASS-ANRS 12356 est une étude multidisciplinaire combinant des données biologiques, cliniques et socio-comportementales.

La collecte de données du projet AmBASS a eu lieu entre octobre 2018 et mai 2019. L'équipe terrain présente à l'observatoire de Niakhar était constituée d'un coordinateur terrain, d'un médecin, de deux infirmières, de huit enquêteurs et de deux chauffeurs.

3.1.5.1. Données biologiques

L'OMS recommande l'utilisation des DBS dans les zones où il n'y a pas de structure ou d'expertise pour effectuer des prélèvements de sang total, où les tests de diagnostic rapides ne sont pas disponibles ou leur utilisation n'est pas envisageable, ou lorsqu'il est compliqué d'effectuer un prélèvement veineux chez les individus.[60] Les DBS ont une bonne sensibilité (92.9%, IC à 95% 86.2-96.5%) et spécificité 99.9% (IC à 95% 96.2-99.7%) comparé aux prélèvements sur plasma ou sur sérum pour détecter l'AgHBs.[60]

Pour l'étude AmBASS, un seuil de positivité de l'AgHBs a été fixé à 1.5 UI/L sur DBS, d'après les données de doubles mesures sur DBS et sur sérum de 36 participants de l'enquête pilote. Un prélèvement capillaire de cinq gouttes de sang total sur DBS Whatman 903 a été effectué à domicile auprès de l'ensemble des participants à la recherche.

Chez les individus AgHBs-positifs, le niveau d'ADN VHB ainsi que la présence d'AgHBe/Ac anti-HBe ont été mesurés sur DBS. Lors de l'enquête en dispensaire, les infirmières du projet ont également effectué un prélèvement veineux de sang total afin d'évaluer l'atteinte hépatique chez les patients ayant donné leur consentement.

Les DBS et les prélèvements veineux ont été conditionnés selon les procédures définies et acheminés à la fin de chaque journée d'enquête à la station l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) à Niakhar, où ils ont été conservés. Les échantillons ont été transportés à l'IRESSEF chaque semaine pour les analyses. Le tableau 3 présente les différents marqueurs biologiques mesurés auprès des participants.

Tableau 3. Marqueurs biologiques du projet AmBASS (ANRS 12356)

Marqueurs biologiques	Signification en cas de positivité
Dépistage du VHB pour tous les participants	
AgHBs	Infection chronique par le VHB
Examens complémentaires chez les individus AgHBs-positifs	
AgHBe	Réplication virale très active, risque de transmission élevé
Ac anti-HBe	Arrêt de la réplication virale (ou virus mutant si réplication virale en cours)
ADN VHB	Niveau élevé = réplication virale en cours
VIH	Co-infecté par le VIH
VHD	Co-infecté par le VHD
Numération formule sanguine (NFS)/ plaquettes	Thrombopénie = symptôme de l'aggravation de la maladie
ALAT/ ASAT	Niveau élevé = marqueur de maladie chronique du foie
Taux de prothrombine (TP)	Allongement du TP = probable insuffisance hépatocellulaire

3.1.5.2. Données cliniques

Lors du rendu des résultats en dispensaire, le médecin du projet administrait à chaque participant avec une infection chronique par le VHB un questionnaire complémentaire afin de mieux caractériser leur état de santé et antécédents individuels et familiaux (voir tableau 4).

Tableau 4. Données cliniques du projet AmBASS (ANRS 12356)

Thème principal	Thèmes spécifiques
Examen clinique	Mesure des principaux paramètres médicaux (poids, taille, tension artérielle, température, indice de masse corporelle) et recherche des symptômes cliniques d'une hépatite et d'une maladie du foie
Antécédents médicaux individuels et familiaux	Infections diagnostiquées, hospitalisation récente, traitements des hépatites en cours ou passés, antécédents de carcinome hépatocellulaire et cirrhose dans la famille, traitements en cours
Facteurs de risque d'évolution de l'infection par le VHB (chez les participants « adultes »[1])	Consommation d'alcool, consommation de tabac, comportements sexuels, incarcérations

[1] nés après le 1 septembre 2003

3.1.5.3. Données socio-économiques

Les questionnaires socio-économiques ont été administrés par les enquêteurs à domicile, en face-à-face, après le pré-counseling sur le dépistage de l'hépatite B et le prélèvement capillaire sur papier buvard.

(a) Questionnaire sur les caractéristiques du ménage

Pour chaque ménage participant, un questionnaire était administré au chef de ménage ou au représentant du chef de ménage ayant accepté de participer à la recherche.

Il comprenait des informations sur la composition du ménage ainsi que sur le statut et l'activité du chef de ménage. Il reprenait également les indicateurs classiques sur les conditions de vie, les revenus du ménage, la sécurité alimentaire et les caractéristiques de l'habitat afin de caractériser la situation socioéconomique et le niveau de vie du ménage (voir tableau 5).

Tableau 5. Données du questionnaire cuisine (AmBASS ANRS 123456)

Thème principal	Thèmes spécifiques
Information générale	Nombre de ménages dans la concession, nombre d'individus dans le ménage (adultes, enfants)
Production agricole	Activité agricole, possession de terres agricole, participation du ménage à l'activité agricole, main-d'œuvre extra-familiale, culture du mil, culture de l'arachide, culture du bissap, culture d'autres produits, animaux de trait, matériel agricole
Bétail	Animaux nourriciers
Autres sources de revenu	Argent venant de parents/famille vivant au Sénégal ou à l'étranger, bourse de sécurité familiale du gouvernement du Sénégal
Sécurité alimentaire	Aide alimentaire, mil reçu
Caractéristiques du ménage	Biens de consommation, boutique, source d'approvisionnement en eau, source d'énergie
Type d'habitat	Statut d'occupation du logement, nombre de pièces pour dormir, nombre de chambres à louer, caractéristiques de la pièce à vivre

(b) Questionnaire individuel

Un questionnaire a été administré aux adultes (nés avant le 01 septembre 2003) des ménages tirés au sort pour participer à la recherche, sous réserve de leur consentement. Le tableau 6 présente les thèmes abordés dans le questionnaire.

Tableau 6. Données du questionnaire adulte (nés avant le 1 septembre 2003) (AmBASS ANRS 12356)

Thème principal	Thèmes spécifiques
Information générale	Sexe, âge, situation matrimoniale, nombre d'enfants, études/formations au cours des 12 derniers mois, niveau d'instruction
Activité économique	Participation aux travaux agricoles du ménage, travaux agricoles rémunérés, travail agricole indépendant, autres types d'activité économique
Santé perçue et qualité de vie	Santé perçue (échelle EQ-5D), la fatigue ressentie (échelle de Piper abrégée), handicap
Santé maternelle (pour les femmes en âge de procréer 15-49 ans)	Grossesses menées à terme (nombre de grossesses, accouchement par césarienne, personnes présentes lors de l'accouchement), participation aux consultations prénatales, grossesse en cours
Dépistage VHB et maladies du foie	Maladies du foie (connaissances, antécédents familiaux), connaissances sur l'hépatite B, connaissances et perception de la vaccination, dépistage de VHB
Recours aux soins et dépenses de sante	Hospitalisation au cours des 12 derniers mois, maladie au cours des trois derniers mois, assurance maladie, dépenses de santé au cours des trois derniers mois, statut/certificat d'indigence

Pour les enfants (nés après le 1er septembre 2003), un questionnaire spécifique a été administré à la mère ou au tuteur légal de l'enfant, avec l'assentiment de ce dernier. Le questionnaire a permis d'évaluer leur état de santé, la vaccination ainsi que leur exposition à des pratiques/comportements favorisant la transmission horizontale du VHB (voir tableau 7).

Tableau 7. Données du questionnaire enfant (nés après le 1 septembre 2003) (AmBASS ANRS 12356)

Thème principal	Thèmes spécifiques
Information générale	Sexe, âge, ordre de naissance, niveau de scolarisation, travail agricole, travail domestique, travail rémunéré
Santé	Handicap, maladie chronique, hospitalisation au cours de l'année précédente, maladie au cours des trois mois précédents
Vaccination VHB et facteurs de risque	Statut vaccinal anti-hépatite B, lieu de naissance, voie de naissance, assistance pendant la naissance, antécédents médicaux, scarification, tatouages, piercings, soins avec des aiguilles, partage de matériel d'hygiène corporelle, consommation d'aliments prémâchés, circoncision

3.1.6. Gestion des données

Les données biologiques ont été saisies par l'équipe de l'IRESSEF sur Excel et contrôlées par les gestionnaires de données de l'équipe de VITROME.

Le questionnaire médical a été renseigné sous format papier par le médecin du projet, qui a ensuite saisi les données sous Access. Un contrôle qualité a été fait par les gestionnaires de données de l'équipe VITROME.

Les questionnaires à domicile ont été saisis sur tablette à l'aide du logiciel Voxco par les enquêteurs. Le paramétrage imposait une réponse systématique à toutes les questions. Tous les soirs, le coordinateur terrain récupérait les tablettes et transmettait les données au data manager de la plateforme logistique du SESSTIM via une connexion internet. Une vérification des identifiants et du suivi des questionnaires a été effectuée régulièrement pour s'assurer du bon déroulement du recueil des données socio-économiques.

Les données ont été nettoyées et les bases de données élaborées par les gestionnaires de base de VITROME et du SESSTIM.

3.1.7. Contribution personnelle à la collecte de données

J'ai effectué mon doctorat au sein de l'équipe 3 « Maladies infectieuses persistantes et émergentes en Afrique de l'Ouest » de l'UMR VITROME basée à la représentation de l'IRD d'Hann Maristes à Dakar, Sénégal.

Le début de mon doctorat en novembre 2018 a coïncidé avec le début de la collecte de données du projet AmBASS, qui s'est achevée en mai 2019. Pendant toute cette période j'ai contribué à la coordination entre les différentes équipes du projet (Marseille, Dakar, Niakhar), au suivi des activités sur le terrain, au contrôle qualité et au pilotage du projet.

3.1.7.1. Activités de terrain

J'ai effectué des missions régulières à l'observatoire de Niakhar avec l'équipe terrain, à raison de deux semaines par mois, afin :

- D'assurer la bonne conduite du projet suivant le protocole de l'étude.
- De faire prendre les dispositions pour que soit atteinte la qualité requise pour les données socio-comportementales, cliniques et biologiques.
- D'identifier les problèmes rencontrés sur le terrain et d'en informer les chefs de projets et responsables scientifiques du projet.

- De veiller à la disponibilité du matériel nécessaire à la collecte de données et à l'approvisionnement des équipes sur le terrain.

3.1.7.2. Contrôle qualité

En parallèle, j'ai effectué le contrôle qualité des tableaux de bord et des outils de suivi : vérification de la correspondance entre les identifiants des participants inclus (outil Access) et les questionnaires complétés, suivi des informations manquantes en lien avec le coordonnateur terrain, et le contrôle du tableau de bord du suivi de l'enquête.

3.1.7.3. Pilotage

J'ai participé aux réunions de suivi du projet AmBASS dont les réunions hebdomadaires de coordination, le comité de pilotage, les conseils scientifiques, l'atelier à Marseille avec les équipes de VITROME et du SESSTIM pour échanger sur les premiers résultats de l'étude (décembre 2019), et à la restitution des résultats du projet à Dakar et à Fatick auprès d'acteurs impliqués dans la lutte contre l'hépatite B au Sénégal (juillet 2021).

3.1.7.4. Bases de données

Avec les gestionnaires de base de VITROME et du SESSTIM, j'ai encadré le nettoyage des bases de données à Dakar. J'ai organisé une mission de deux semaines en juillet 2019 à l'observatoire de Niakhar afin de corriger et de compléter certaines données manquantes ou incohérentes. En particulier, je suis allée dans les centres de santé de l'observatoire afin de corriger et de compléter les données de vaccination des enfants à partir des registres de vaccination.

J'ai également effectué des séjours réguliers à Marseille au sein de l'équipe SanteRCom « Santé et Recherche Communautaire » du SESSTIM, afin de travailler sur l'analyse et la valorisation des données AmBASS.

3.2. Utilisation des données AmBASS

3.2.1. Données AmBASS utilisées

Ce travail de thèse utilise les données biologiques, cliniques et socio-comportementales du projet AmBASS. Les données utilisées sont indiquées dans le tableau 8.

Tableau 8. Données AmBASS (ANRS 12356) utilisées pour la thèse

Données du projet AmBASS	Données utilisées
Données biologiques	
AgHBs (tous les participants)	✓
AgHBe (AgHBs-positifs)	✓
Ac anti-HBe (AgHBs-positifs)	✓
ADN VHB (AgHBs-positifs)	✓
VIH (AgHBs positifs)	✓
VHD (AgHBs positifs)	✓
NFS/ plaquettes (AgHBs positifs)	✓
Transaminases ALAT/ ASAT (AgHBs positifs)	✓
TP (AgHBs positifs)	
Données cliniques	
Examen clinique	✓
Antécédents médicaux individuels et familiaux	✓
Facteurs de risque d'évolution de l'infection par le VHB (chez les participants « adultes »)	
Données socio-économiques (questionnaire ménage)	
Information générale	✓
Production agricole	✓
Bétail	✓
Autres sources de revenu	✓
Sécurité alimentaire	✓
Caractéristiques du ménage	✓
Type d'habitat	✓
Données socio-économiques (questionnaire adulte)	
Information générale	✓
Activité économique	✓
Santé perçue et qualité de vie	
Santé maternelle (pour les femmes en âge de procréer 15-49 ans)	
Dépistage VHB et maladies du foie	
Recours aux soins et dépenses de sante	
Données socio-économiques (questionnaire enfant)	
Information générale	✓
Santé	✓
Vaccination VHB et facteurs de risque	✓

Des données de la base de l'observatoire de Niakhar ont également été utilisées pour corriger et compléter certaines données du projet AmBASS (date de naissance, sexe, numéro de cuisine ou de concession, identifiants de la mère ou du père de l'enfant, …).

Afin d'avoir des données de vaccination les plus complètes possibles, trois sources de données ont été utilisées : (i) les données renseignées sur les carnets de vaccination des enfants collectées lors de l'enquête principale ; (ii) les données de l'observatoire de Niakhar (au moins deux fois par an, les données de vaccination des enfants résidant dans au sein de l'observatoire sont collectées et mises à jour à partir des carnets de vaccination) ; (iii) les données des registres de vaccination des postes de santé de la zone.

3.2.2. Analyses statistiques

J'ai mené et effectué les analyses statistiques avec l'appui des équipes du SESSTIM.

3.2.2.1. Pondération et redressement des données AmBASS

Les données du projet AmBASS ont été pondérées et redressées afin d'être représentatives des résidents de la zone de Niakhar en termes de sexe (masculin, féminin) et d'âge (0-14 ans ;15 à 34 ans ; ≥35 ans).

D'abord, le poids de sondage P1 (l'inverse de la probabilité d'inclusion dans l'échantillon) a été calculé pour chaque participant.

$$P1 = \frac{1}{(nb.participants\ inclus\ dans\ la\ cuisine \div\ nb.éligibles\ présents\ dans\ la\ cuisine)} \times \left(\frac{nb.cuisines\ participant\ à\ l'enquête\ dans\ le\ village \div\ nb.cuisines\ tirées\ au\ sort}{dans\ le\ village}\right) \times (nb.villages\ tirés\ au\ sort\ pour\ participation\ à\ l'enquête \div nb.villages\ de\ la\ zone)$$

Le poids de sondage P1 a été corrigé sur le temps de présence dans le ménage (P2). Pour les enfants, une hypothèse d'une présence en continu sur les 12 derniers mois de l'année a été retenue.

$$P2 = \frac{P1}{nb.mois\ de\ présence\ dans\ la\ cuisine\ au\ cours\ de\ l'année}$$

Les données ont ensuite été redressées post-stratification. D'abord, six post-strates ont été définis selon les caractéristiques choisies (sexe en 2 modalités et âge en 3 modalités) :

1. hommes 0-14 ans
2. hommes 15 à 34 ans
3. hommes ≥ 35 ans
4. femmes d'âge 0-14 ans
5. femmes d'âge 15 à 34 ans
6. femmes d'âge ≥ 35 ans

Ensuite, la proportion d'individus dans chaque post-strate a été calculée dans la population du HDSS avec la base de 2017 (% théorique) et dans l'échantillon (% réel). Le rapport % théorique ÷ % réel donne un coefficient post-strate.

Le poids final (P) a été calculé de la manière suivante:

$$P = P2 \times coefficient$$

Toutes les analyses utilisant les données du projet AmBASS ont été effectuées avec les données pondérées et redressées.

3.2.2.2. Analyses descriptives et univariées/multivariées

Le **premier article** de cette thèse sur la prévalence de l'infection chronique par le VHB et les besoins en traitement dans la zone de Niakhar utilise uniquement des analyses descriptives. Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées dans le deuxième article sur les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants et le troisième article sur la couverture vaccinale contre le VHB et les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux.

Pour les analyses descriptives, les données catégorielles ont été présentées sous forme de proportion, et les données continues sous forme de moyenne. Les comparaisons entre les proportions ont été effectuées par les tests du Chi2 ou le test exact de Fischer. Le t-test de Student a été utilisé pour comparer les moyennes.

Des analyses univariées ont permis de croiser l'ensemble des variables explicatives (socio-démographiques, comportementales, …) avec les variables d'intérêts. Différentes méthodes de régression ont été utilisées.

Pour le **deuxième article** sur les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants, un modèle de régression binomial négatif a été utilisé en raison du faible effectif de la variable d'intérêt (n=17/1327 enfants AgHBs-positifs). Les résultats sont présentés en incidence risk ratio.

Dans le **troisième article** sur la couverture vaccinale contre le VHB et les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux, un modèle Heckman a permis de vérifier s'il y'avait un biais de sélection dans la population d'étude (si les enfants avec des données de vaccination disponibles avaient des caractéristiques différentes de ceux sans données de vaccination, et si cela biaisait les estimations des associations). Etant donné qu'il n'y avait pas de biais de sélection, un modèle de régression logistique a été utilisé et les résultats sont présentés en OR.

Les variables explicatives avec une p-valeur<0.25 dans l'analyse univariée ont été testées dans le modèle multivarié. Les variables significatives au seuil de 5% et au seuil de 10% ont été retenues dans les modèles multivariés finaux pour le deuxième et le troisième article, respectivement. La méthode descendante (*backward stepwise regression*) a été utilisée pour obtenir le modèle multivarié final dans les deux articles.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA version 14.2 pour Windows (StataCorp, College Station, TX, USA).

3.3. Revue systématique de la littérature

J'ai effectué une revue systématique de la littérature avec l'équipe Dilemme et Décision, Risques et Actes Médicaux de VITROME sous la supervision du Dr Patrick Peretti-Watel

(en collaboration initiale avec Dr Valérie Séror) sur les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents en ASS.

Le protocole de la revue a été publié sur la base de données de revues systématiques de la littérature PROSPERO (CRD42020178123).[116] La revue a été effectuée en suivant les critères *Preferred Reporting Items for Sytematic Reviews and Meta-Analyses*.[117]

Les bases de données PubMed, Web of Science, African Index Medicus et African Journals Online ont été utilisées pour identifier les articles publiés entre 2010 et 2020 sur les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents, telles qu'exprimées par les communautés en ASS. Les références des articles éligibles ont également été examinées.

Les critères étaient les suivants :

- Population : enfants et adolescents (jusqu'à 19 ans) en population générale, vivant en ASS et éligibles à la vaccination
- Exposition : vaccins pour enfants et adolescents, peu importe la stratégie vaccinale (ex : vaccination de routine, campagnes de vaccination)
- Variables d'intérêt : raisons de non-vaccination (recevoir aucune dose de vaccin), de sous-vaccination (recevoir au moins une dose de vaccin mais pas toutes les doses recommandées) et de vaccination incorrecte (recevoir les vaccins mais pas dans les délais recommandés).

Les titres et abstracts ont d'abord été filtrés. Etant donné que très peu d'articles ont étudié les raisons de vaccination incorrecte, cette variable d'intérêt a été exclue. Les articles publiés avant 2010 ont aussi été exclus car une revue de Rainey et collègues sur les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants dans les pays à faible et moyen revenu, en utilisant les données d'articles publiés entre 1999 et 2009, a déjà été publiée.[118] Après avoir sélectionné les abstracts éligibles, le texte intégral des articles a été évalué.

Pour sélectionner les articles de la revue, un score de pertinence basé sur 5 critères a été développé : 1) un des objectifs de l'étude était d'étudier les raisons de non-vaccination et/ou de sous-vaccination ; 2) l'étude s'est déroulée en milieu communautaire ; 3) le statut vaccinal de l'enfant/adolescent était connu ; 4) les résultats étaient suffisamment détaillés, et 5) les résultats de l'étude ont été comparés aux résultats d'autres études. Seules les études avec un score d'au moins 3 sur 5 ont été inclus dans la revue de littérature.

Nous avons ensuite classé les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination en 11 thèmes, en utilisant une version modifiée des catégories de la revue de Rainey et collègues,[118] qui étaient basées sur la *"Classification of Factors Affecting Receipt of Vaccines"* de Vaccines (5ème edition).[119]

4. Résultats

4.1. Article 1 – Hépatite B au Sénégal : Succès du programme de vaccination mais un besoin urgent d'améliorer l'accès au dépistage et au traitement à grande échelle

Bien que la majorité des pays en ASS aient introduit la vaccination contre l'hépatite B dans leurs PEV, il y'a peu de données sur la situation épidémiologique du VHB dans la région. Afin d'éliminer l'hépatite B en tant que problème de santé publique d'ici 2030, des données épidémiologiques robustes et récentes au niveau local sont donc nécessaires.

Les objectifs de cet article sont : (i) de documenter la prévalence de l'infection chronique par le VHB en population générale dans la zone de Niakhar au Sénégal, et (ii) d'estimer la proportion d'individus nécessitant un traitement antiviral.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons utilisé les données du projet AmBASS. Tous les participants ont été dépistés pour l'infection par le VHB (détection de l'AgHBs sur DBS) et ont répondu à un questionnaire socio-économique. Les participants AgHBs-positifs ont effectué un bilan clinique et biologique. Nous avons évalué leur éligibilité au traitement antiviral en utilisant les recommandations nationales et de l'OMS.

Parmi les 3118 participants, 206 étaient AgHBs-positifs. La prévalence de l'infection chronique par le VHB était de 6.9% (IC à 95%, 5.6-8.1%) en population générale, avec d'importantes différences selon les groupes d'âge. Tandis que la prévalence était très basse chez les enfants : (0.00% [IC à 95% 0.00-0.01%] chez les 0-4 ans et 1.5% [IC à 95% 0.0-2.3%] chez les 5-14 ans), elle était élevée chez les adultes nés avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans le PEV (12.4% [IC à 95% 9.1-15.6%] et 8.8% [IC à 95% 6.1-11.5%] chez les 15-34 et ≥35 ans, respectivement). Parmi les individus ayant fait un bilan clinique et biologique, la moitié avait une infection chronique active et cinq (4.1% [IC à 95% 1.5-10.7%]) étaient éligibles au traitement antiviral.

En conclusion, la faible prévalence du VHB chez les enfants montre le succès de la vaccination contre l'hépatite B au Sénégal. En effet, le pays a atteint l'objectif de l'OMS d'une prévalence inférieure à 1% chez les moins de 5 ans en 2020 et est proche d'atteindre l'objectif d'une réduction de l'incidence de l'infection chronique par le VHB de 90% d'ici

2030. Néanmoins, la prévalence élevée chez les adultes souligne la nécessité d'un dépistage communautaire à large échelle et de l'amélioration de l'accès aux soins et au traitement contre l'hépatite B.

L'article a été soumis à *BMJ Global Health*. Les annexes de l'article sont présentées dans l'annexe C.

Hepatitis B in Senegal: A successful infant vaccination programme but urgent need to scale up screening and treatment (ANRS 12356)

Authors: Lauren PERIERES[1], Aldiouma DIALLO[1], Fabienne MARCELLIN*[2], Marie Libérée NISHIMWE[2], El Hadji BA[1], Marion COSTE[2,3], Gora LO[4], Philippe HALFON[5], Coumba TOURÉ KANE[4], Gwenaëlle MARADAN[2,6], Patrizia CARRIERI[2], Assane DIOUF[1], Yusuke SHIMAKAWA[7], Cheikh SOKHNA[8], Sylvie BOYER[2] and the ANRS 12356 AmBASS survey Study Group♦

Affiliations:
[1] VITROME, Campus IRD-UCAD, Dakar, Senegal
[2] Aix Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France
[3] Aix Marseille Univ, CNRS, EHESS, Centrale Marseille, AMSE, Marseille, France
[4] Institut de Recherche en Santé de Surveillance Epidémiologique et de Formation, Dakar, Senegal
[5] Laboratoire Alphabio, Hôpital Européen, Marseille, France
[6] ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France
[7] Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France
[8] Aix Marseille Univ, IRD, SSA, VITROME, Marseille, France

***Corresponding author:** Fabienne MARCELLIN, fabienne.marcellin@inserm.fr
SESSTIM UMR 1252
Aix-Marseille Univ
Faculté de Médecine
3e étage - Aile Bleue
27, boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE cedex 5 – FRANCE
Tel : +33 4.13.73.22.90

Word count:2987

ABSTRACT

Background

Senegal introduced the infant hepatitis B virus (HBV) vaccination in 2004 and recently committed to eliminating hepatitis B by 2030. Updated epidemiological data are needed to provide information on the progress being made, and to develop new interventions. We estimated the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in children and adults living in rural Senegal, and assessed hepatitis B treatment eligibility.

Methods

A cross-sectional, population-based, serosurvey of HBsAg was conducted in 2018-2019 in a large sample (n=3118) of residents living in the Niakhar area (Fatick region, Senegal). HBsAg-positive individuals subsequently underwent clinical and biological assessments. Data were weighted for age and sex and calibrated to be representative of the area's population.

Results

Among the 3118 participants, 206 were HBsAg-positive (prevalence of 6.9% [95% confidence interval: 5.6-8.1%]). Prevalence varied markedly according to age group: 0.0% [0.00-0.01%], 1.5% [0.0-2.3%], 12.4% [9.1-15.6%], and 8.8% [6.1-11.5%] in individuals aged 0-4, 5-14, 15-34, and ≥35 years old, respectively. Of those subsequently assessed, 50.9% [41.8-60.0%] had active HBV infection; four (2.9% [0.9-9.4%]) were eligible for hepatitis B treatment.

Conclusions

In this first population-based serosurvey targeting children and adults in rural Senegal, HBsAg prevalence was very low in the former – meeting the World Health Organisation's (WHO) <1% HBsAg 2020 target – but high in young adults (15-34 years old) born before the HBV vaccine was introduced in 2004. To reach national and WHO hepatitis elimination goals, general population testing (particularly for adolescents and young adults), care and treatment scale-up must all be urgently implemented.

Keywords: hepatitis B; Senegal; prevalence; hepatitis B treatment; public health.

SUMMARY BOX

What is already known?

- Hepatitis B is endemic in Senegal, but prevalence estimates over the past twenty years have mostly relied on studies conducted in the capital Dakar, in specific adult populations.
- Senegal introduced the infant hepatitis B virus (HBV) vaccination in 2004 and recently committed to eliminating hepatitis B by 2030.

What are the new findings?

- HBsAg prevalence was highest (12.4%) in young adults (15-34 years old) and lowest (<1%) in children <5 years old.
- Half of the 206 HBsAg-positive individuals had active infection and 3% required immediate treatment.

What do the new findings imply?

- To reach national and World Health Organisation hepatitis elimination goals, general population testing, care and treatment scale-up must be implemented.

INTRODUCTION

Hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence in Africa is high (6.1%, 95% confidence interval [CI] 4.6-8.5%) and an estimated 60 million individuals have chronic hepatitis B virus (HBV) infection (1). West and Central Africa are the most affected sub-regions with approximately 10% of the population chronically infected (2).

In sub-Saharan Africa, HBV exposure predominantly occurs during early childhood, mostly through horizontal and mother-to-child transmission (3). Following exposure, individuals either clear the virus or develop chronic infection. The risk of the latter is inversely related to age at infection, occurring in up to 90% of those infected perinatally, but falling to less than 5% in individuals infected during adulthood (4,5). The natural history of chronic HBV infection is complex; some individuals may remain asymptomatic and the infection may even resolve. For others, disease progression leads to chronic liver disease and the risk of cirrhosis or hepatocellular carcinoma (6). In 2016, the World Health Organisation (WHO) estimated that HBV infection caused 107,000 deaths in Africa (7).

Hepatitis B is endemic in Senegal. A modelling study estimated HBsAg prevalence in the general population at 8.1% [95% CI, 7.5-9.0%] in 2016 (2). However, prevalence estimates over the past twenty years have mostly relied on studies conducted in the capital Dakar, in specific adult populations, including pregnant women (8,9), human immunodeficiency virus (HIV) co-infected persons (10,11), and blood donors (12–14). Although two studies targeted children, both were conducted before 2016 in healthcare facilities in Dakar (15,16).

To fight the HBV epidemic, Senegal has implemented several control measures. The three-dose hepatitis B vaccine, administered as a combined vaccine to infants 6, 10, and 14 weeks after birth, was introduced in the Expanded Programme on Immunisation (EPI) in 2004; the monovalent birth dose vaccine was added in 2016. The targets of the 2019-2023 Senegalese Strategic Plan to Fight Against Viral Hepatitis (17) reflect the aims of the WHO Global Health Sector Strategy, namely a 90% reduction in chronic HBV infection incidence, a 65% reduction in HBV mortality, and 80% treatment coverage among those eligible for treatment by 2030 (18). Key interventions to achieve this include decentralising screening and treatment services at the healthcare system's regional and district levels (17).

In order to design public health interventions which are adapted to the decentralisation of HBV care in rural Senegal, up to date epidemiological data on HBV infection in adults and in children born after the vaccination programme's introduction are needed. We aimed to document the prevalence of HBsAg in the general population in a rural area of Senegal, and to estimate the proportion of HBV-infected individuals eligible for antiviral therapy using national and WHO guidelines.

METHODS

Study design

The ANRS 12356 AmBASS cross-sectional survey was conducted between October 2018 and May 2019 in a large sample of residents living in the area covered by the Niakhar Health and Demographic Surveillance System (HDSS) in the region of Fatick. In 2018, Fatick was selected as Senegal's pilot region for the decentralisation of HBV care. The HDSS is located 135 km east of Dakar and covers 203 km^2, with a population of 44,854 individuals in 30 villages (19). It has four primary healthcare posts managed by nurses (study area map in Figure 1) (20). Two healthcare centres managed by physicians (reference facilities at the district level) and the regional hospital are located close to the HDSS area.

Survey sampling strategy
The survey methodology is extensively described elsewhere (20). Household sampling was performed using a two-stage stratified design with simple random sampling at both stages. We first selected 11 villages according to their levels of infrastructure (three semi-urban, eight rural) and then 401 households among these villages. The sample size (n=3200 individuals) was determined so as to have a precision of ±1.2% for the prevalence of HBsAg positivity in the general population (assuming a 10-17% prevalence of HBsAg, based on previous studies in Senegal), and ±3.0% in each of the following age groups: ≤14, 15-34, and ≥35 years old (20).

Study population
Among selected households, all residents ≥6 months old were invited to participate in the survey, except adults unable to sign informed consent and children whose parent or legal guardian was not present in the household at the time of the survey. Informed consent to participate was mandatory; parental consent was obtained for all participating minors.

Clinical and biological data collection

Household members who agreed to participate received pre-test counselling. Subsequently, dried blood spots (DBS, Whatman 903 Protein saver card) were collected by nurses using capillary whole blood to screen for HBV infection. Thanks to their high (>90%) diagnostic sensitivity and specificity compared with plasma or serum (21), the WHO recommends DBS to detect HBsAg in areas where rapid diagnostic tests are unavailable or where there are no facilities or personnel to take venous blood samples. Using a standardised method (22), DBS were eluted to detect HBsAg using a chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT, Abbott, Sligo, Ireland). To determine optimal cut-off values for positivity and negativity using DBS, we obtained paired capillary blood for DBS and venous blood for serum samples from 39 individuals in the pilot study of AmBASS (see Supplementary Table S1). Cut-off values were determined at 1.0 IU/mL (for negativity) and 1.5 IU/mL (for positivity). For HBsAg levels between 1.0 and 1.5 IU/mL using DBS, we systematically performed a second HBsAg test using serum samples to confirm the status.

All participants received their HBsAg screening test results and post-test counselling. Additionally, HBsAg-positive individuals underwent biological and clinical examinations in healthcare facilities to assess liver disease stage and treatment eligibility. Venous blood was collected for full blood count, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hepatitis B e antigen (HBeAg), HIV antibody (ARCHITECT, Abbott) and hepatitis D virus (HDV) antibody (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, Hepatitis Delta, Virion\Sirion). Using DBS, HBV DNA levels were quantified for all HBsAg-positive participants (RT-PCR, Gene Proof DNA, Biosynex, limit of detection: 26 IU/mL) (22).
All blood samples were transported to the Niakhar station laboratory where they were stored and transferred weekly for analysis to the Institute for Health Research, Epidemiological Surveillance and Training (IRESSEF) in Diamniadio.
Participants with ALT>upper limit of normal (ULN) and HBV DNA>2000 IU/mL underwent transient elastography (Fibroscan®) in Dakar, as they were potentially eligible for antiviral therapy according to the Senegalese recommendations.

Socioeconomic data collection
Fieldworkers administered a face-to-face socioeconomic questionnaire to participants to collect information on socio-demographic and socioeconomic characteristics, living conditions, knowledge about HBV infection, previous HBV diagnosis, and exposure to HBV infection risk factors (for children). Furthermore, another questionnaire, administered to the head of the household or household representative, gathered economic data at the household level. We used: (i) vaccination cards (when available), (ii) biannual vaccination data from the HDSS

database, and (iii) vaccination records in healthcare posts (where possible) to determine children's HBV vaccination status.
Data were recorded electronically on tablets using Voxco Survey Software.

Statistical analyses

Data weighting and calibration
Data were weighted and calibrated to ensure that the survey sample was representative of the residents of the Niakhar HDSS aged ≥6 months in terms of sex and age (see Supplementary Box S1). All analyses were performed using weighted and calibrated data.

Descriptive analyses
The sociodemographic and economic characteristics of sampled households and individuals were described using percentages for categorical variables and means ± standard deviation for continuous variables.

Prevalence estimations
As per WHO recommendations for settings where HBsAg seroprevalence is above 0.4%, we considered that testing positive for HBsAg at a single assessment represented chronic HBV infection (21). HBsAg positivity prevalence was first calculated for the total population, then for each group stratified by age and sex. A 95% CI was estimated using standard Wald confidence limits for proportions, except for 0-4 year old children, where the Agresti-Coull interval was used as no child in this age group was HBsAg-positive (23).
All analyses were performed using SAS, version 9.4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and Stata, version 14.2 for Windows (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Hepatitis B treatment eligibility
HBsAg-positive adults were assessed for treatment eligibility using both national and WHO guidelines (24). Senegalese guidelines recommend treatment initiation if: (i) ALT levels>2xULN and HBV DNA>20,000 IU/mL; or (ii) ALT>ULN and HBV DNA>2,000 IU/mL and at least F2 liver fibrosis stage; or (iii) cirrhosis and detectable HBV DNA levels. The WHO recommends initiating antiviral treatment in the following situations: (i) clinical evidence of cirrhosis; or (ii) AST-to-platelet ratio index (APRI) score above two; or (iii) ≥30 years old with persistently abnormal ALT levels and HBV DNA>20,000 IU/mL (24). In our study, we applied the ALT value measured at a single time point.
The following ALT ULN values were used to determine treatment eligibility: i) 55U/L (used by the laboratory IRESSEF for national guidelines) and ii) 30 U/L for men and 19 U/L for women (WHO guidelines) (24).

RESULTS

Participation rate and characteristics of study participants

The participation rate was 75.1% (301/401) among randomly selected households and 91.5% (3118/3409) among eligible residents of participating households.

A total of 1530 adults and 1588 children (i.e., 0-14 years old) participated. Of the former, 50.5% were male, mean age was 34.8±16.7 years, 54.8% had at least primary education, and 56.5% were married (Table 1a). Of the latter, 51.8% were male, mean age was 7.6±4.0 years (Table 1b), and 87.8% of those aged ≥7 years (school initiation age in Senegal) were enrolled in school. Among those with available vaccination data (517/1588, 68.4%), 90.1% and 59.9% of 0–4-year-olds and 5–14-year-olds, respectively, had received three doses of pentavalent vaccine (71.9%

overall). Half (54.5%) the children born ≥2016 had received the birth dose vaccine within 24 hours of birth.

Prevalence of HBsAg positivity

Among the 3118 survey participants, 206 tested HBsAg-positive (189 adults, 17 children) corresponding to a prevalence of 6.9% [95% CI 5.6-8.1]. Prevalence was highest in 15–34-year-olds (12.4%, 95% CI 9.1-15.6), and those ≥35 years old (8.8%, 95% CI: 6.1-11.5). Prevalence was 12.5% [9.1-15.8] and 9.2% [7.0-11.4] in adult males and females, respectively, and 0.0% [0.00-0.01] and 1.5% [0.0-2.3] for children 0-4 and 5-14 years old, respectively (Table 2 and Figure 2).

Characteristics of HBsAg-positive participants and anti-HBV treatment eligibility

Mean age of the 206 HBsAg-positive participants was 30.3±12.4 years in adults, and 11.9±2.5 years in children. HBV DNA was detected in 44.9% of these participants; 33.1% had HBV DNA levels of 2000-19,999 IU/mL, and the remaining 11.8% levels ≥20,000 IU/mL.

A majority (n=163; 74.6%) of participants who tested HBsAg-positive underwent additional clinical and biological examinations (Table 3). Of these, 6.6% of the adults - but no child - had a family history of hepatocellular carcinoma or cirrhosis in a first-degree relative, and 3.0% had ongoing clinical signs suggestive of decompensated cirrhosis (oedema, ascites, icterus), but this was not confirmed by laboratory tests (see Supplementary Table S2). None of the 163 assessed had signs suggesting extra-hepatic complications of chronic HBV infection (vasculitis, cryoglobulinemia, vascular purpura, arthromylagia, liver damage, livedo, or neuropathy). Furthermore, 13.1% were HBeAg-positive, but none had HIV or HDV co-infection. Half of the adults (51.2%) and a quarter (24.6%) of the children had HBeAg-negative chronic infection (formally known as inactive carrier state, i.e., HBeAg-negative and anti-HBe positive and HBV DNA <2,000 IU/mL and ALT<ULN).

Finally, only 2.9% [0.9-9.4%] were eligible for treatment (4/163; three according to Senegalese recommendations and one according to WHO criteria). All four were men aged 16-39 years. Furthermore, a 14-year-old girl was potentially eligible according to Senegalese guidelines (i.e., ALT>ULN and HBV DNA>2000 IU/mL) but the Fibroscan® result was missing. Clinical and biological characteristics of these individuals are presented in Supplementary Table S3.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to estimate chronic HBV infection prevalence in the general population in rural Senegal - including children born after the introduction of hepatitis B vaccination in the country's EPI in 2004 - and to assess eligibility for hepatitis B treatment. We found a high prevalence of HBsAg positivity in the general population of the Niakhar HDSS with large variations across different age groups. Specifically, while prevalence in children (0-14 years old) born after the HBV vaccination programme started was close to 1%, it was above 10% in those born beforehand. Half the HBsAg-positive individuals in our sample had active chronic HBV infection, but only 3% - four men aged 16-39 years old - were immediately eligible for treatment according to national and WHO guidelines.

HBsAg prevalence in our study was lower than that found for Senegal's general population in a systematic review based on published literature (11.06%, 95% CI 10.72-11.40) (25), and slightly below but comparable to the prevalence estimated in a modelling study (8.1%, 95% CI 7.5-9.0) (2). The high prevalence of HBsAg in adults is consistent with studies conducted in specific adult population groups in Dakar (8–14). Interestingly, HBsAg prevalence was lower in those aged ≥35 years old than in 15–34-year-olds. A decrease in prevalence with increasing age was also

observed in The Gambia, and could be explained by the spontaneous loss of HBsAg over time and by higher mortality rates in HBsAg-positive adults (26).

The low prevalence of HBsAg in children (i.e., 0-14 years old) reflects findings for hospitalised children in Dakar born after 2004 (0.2% and 1.1%) (15,16). However, the prevalence in those aged 0-4 years old was below that in five-year-olds estimated in a modelling study (1.6%, 95% CI 1.5-1.8) (2). Our data suggest that the WHO's target of achieving <1% prevalence of HBsAg in children under five years of age by 2020 (18) was reached in the study area of Niakhar, probably thanks to the high coverage of the hepatitis B vaccination programme in recent years. Specifically, 90.1% of those aged 0-4 years old had received three doses of pentavalent vaccine and 66.8% of those born in 2017-2018 had received the birth dose within 24 hours of birth (27).

The low proportion of HBsAg-positive persons eligible for hepatitis B treatment which we found (3%) is consistent with findings in studies conducted in The Gambia where 3.7% (95% CI 2.0-6.5%) to 6.7% (95% CI 5.1-8.3) of HBsAg-positive persons were eligible (26,28). Interestingly, treatment eligibility in our study differed according to the guidelines used (WHO *versus* national recommendations). Specifically, three and one of the four eligible participants were eligible only according to national and WHO recommendations, respectively. This highlights the complexity of identifying eligible patients when different recommendations exist (29).

The important policy implications highlighted by our study for hepatitis B elimination in Senegal can be transferred to other West African countries. First, our results demonstrate the success of the Senegalese HBV vaccination programme in reducing HBV infection prevalence below 1% in children, and suggest that if current efforts continue, the country may achieve the WHO-desired 90% reduction in chronic HBV incidence by 2030 (i.e., 0.01% prevalence) (18).

Second, good acceptability of HBsAg screening (75.1% and 91.5% participation rates at the household and individual levels, respectively) and good linkage into care (74.6% of those HBsAg-positive underwent clinical and biological assessments) show that - as suggested elsewhere (26) - large-scale community-based screening seems feasible, even in rural Senegal.

Third, our findings highlight important follow-up and future treatment needs. Specifically, at the population level, we estimate that 91 [75-108] of the 3140 [2602-3723] HBsAg-positive persons living in the Niakhar HDSS are immediately eligible for treatment and that approximately 1630 [1350-1932] have active chronic hepatitis B; the latter run the risk of liver complications without timely treatment (24). However, decentralised care for HBV in rural Senegal is hindered by high costs and unavailability of tests for both HBV monitoring and treatment eligibility assessment (e.g., Fibroscan® and viral load measurement). Patients living in the Fatick region must travel over 100 km to Dakar and pay 15,000 FCFA (22.9€) for a Fibroscan®. Moreover, a monthly fee of up to 5000 FCFA (7.6€) per month may be applied for tenofovir depending on health insurance coverage. The socioeconomic data we collected suggest that only an estimated 29% of the Niakhar HDDS population testing positive for HBV infection would have the means to pay for nationally recommended follow-up tests (i.e., two HBV DNA tests and two Fibroscan® per year for a total cost of 80 000 FCFA [122€]). All the above findings highlight the need to develop alternative monitoring algorithms adapted to supply and demand constraints at the health system's decentralised level. For example by measuring HBV DNA at the initial examination and then only when transaminases levels are abnormal, by using alternative methods to quantify HBV DNA levels (30,31), or by adapting the frequency of follow-up (depending on whether HBV infection is active or inactive).

Our study has several limitations. First, it is not representative of the whole country. However, the Niakhar HDSS is quite representative of rural areas in Senegal in terms of demographics, economic activity, and health infrastructure. Second, the prevalence of HBsAg may have been slightly underestimated by the use of DBS. Depending on the distribution of HBsAg levels in the

target population, the use of highly sensitive assays (e.g. limit of detection <0.1 IU/mL) may have identified more HBV-infected individuals (32). However, this limitation is offset by the fact that people with low HBsAg levels are often inactive carrier and do not require antiviral therapy (33). Furthermore, of the 32 tests falling within the range defined as undetermined using DBS (i.e. between 1.0 to 1.5 IU/mL), only six were confirmed positive using blood samples, suggesting that we probably did not miss any HBsAg-positive individual.

To conclude, HBsAg prevalence was very low in children (<1%), highlighting the success of the Senegalese HBV vaccination programme and suggesting that Senegal may be on a track to achieving the WHO target of a 90% reduction in chronic HBV infection incidence by 2030. Prevalence was highest in young adults and those eligible for treatment were mostly young men. To reach hepatitis elimination goals in Senegal, general population testing (particularly for adolescents and young adults), and the scale-up of care and treatment are urgently needed.

Ethics approval

The ANRS 12356 AmBASS survey received ethical approval from the Senegalese National Ethical Committee for Research in Health (CNERS) no.082MSAS/DPRS/CNERS, and authorisation from the French Commission on Information Technology and Liberties (CNIL) reference MMS/HG/OTB/AR181521. The survey conforms to the Declaration of Helsinki.

Author contributions

SB and A Diallo were the principal investigators of the AMBASS 12356 ANRS study and ensured its overall coordination. FM and PC contributed to the design of the study protocol. MC and EB were in charge of the project management. EB and A Diallo were responsible for the overall management of the data collection. A Diouf was responsible for the biological and clinical data collection. LP and GM provided support for the data collection. CS provided administrative, technical and material support for the study's implementation. GL and CTK were responsible for the analysis of biological data. PH provided support for the biological analysis. LP, FM, MN, YS performed the data analysis. LP and FM wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to data interpretation, made critical comments on the draft manuscript, and approved the final version for submission. FM will act as a guarantor for the paper.

Data availability

The data underlying this article cannot be shared publicly for the privacy of individuals that participated in the study. The data will be shared on reasonable request to the corresponding author.

Supplementary data

Supplementary data are available at *IJE* online.

Funding

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research-ANRS Emerging Infectious Diseases [Inserm-ANRS, grant number 12356].

Acknowledgments

We thank our partners at the National Viral Hepatitis Programme and Ministry of Health and Social Action in Senegal, all the healthcare workers and individuals who agreed to participate in the study, and the field team: Modou Diome, Ndèye Selbé Diouf, Khadim Gueye, Moussa Gueye, Ibrahima Ndaw, Fadiène Ndiaye, Mayé Ndour, Coumba Sandiane Sène (interviewers), Khady Ba Gaye, Fatima Sène (nurses), Assane Faye and Etienne Silmang Ndong (drivers). We also thank the ANRS Emerging Infectious Diseases for its financial and technical support, especially Nicolas

Rouveau and Maria Camila Calvo Cortes. Finally, our thanks to Philippe Colson and Léa Luciani for the DBS quality control, and Jude Sweeney (Milan, Italy) for the revision and copyediting of our English manuscript.

♦The ANRS 12356 AmBASS survey Study Group
Cyril Bérenger; Marwan al Qays Bousmah; Sylvie Boyer; Patrizia Carrieri; Marion Coste; Maëlle de Seze; Tchadine Djaogol; Gwenaëlle Maradan; Fabienne Marcellin; Carole Treibich (Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, ISSPAM, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France). Elhadji Ba; Aldiouma Diallo; Fambaye Dièye; Assane Diouf; Elhadji Bilal Faye; Assane Ndiaye; Lauren Perieres; Cheikh Sokhna ; Mouhamadou Baba Sow (UMR VITROME, IRD-Université Aix Marseille, AP-HM, SSA, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France et Campus International IRD-UCAD de l'IRD, Dakar, Sénégal). Coumba Touré Kane; Gora Lo; Anna Julienne Selbé Ndiaye; Samba Ndiour (Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation, Dakar, Sénégal). Philippe Halfon; Sofiane Mohamed (Hôpital Européen, Marseille, France). Nicolas Rouveau; Maria-Camila Calvo Cortès; Gabrièle Laborde-Balen (ANRS Emerging Infectious Diseases, Paris, France). Martine Audibert, Fatou Fall, Ibrahima Gueye, Karine Lacombe, Moussa Seydi, Yusuke Shimakawa, Edouard Tuaillon, Muriel Vray (AmBASS scientific advisory board).

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

1. WHO. Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

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

3. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, O'Callaghan CJ, Whittle HC, Hall' AJ. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiol Infect*. 1996;313–25.

4. 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 Lond B Biol Sci*. 1993 Aug 23;**253**(1337):197–201.

5. Hyams KC. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. *Clin Infect Dis*. 1995 Apr 1;**20**(4):992–1000.

6. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009 May;**49**(S5):S45–55.

7. WHO. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000-2016. Geneva; 2018.

8. Niang MS, Fall KS, Mbengue B, Mbow M, Diouf NNd, Boye O, et al. Immunological Status to Hepatitis B Virus of Pregnant Women in Dakar, Senegal. *Open J Immunol*. 2017;**07**(02):37–44.

9. Lo G, Diawara PS, Diouf NN, Faye B, Seck MC, Sow K, et al. Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) chez les femmes enceintes au laboratoire de l'hôpital Militaire de Ouakam (HMO), Dakar. *Med Afr Noire*. 2012;241–4.

10. Diop-Ndiaye H, Touré-Kane C, Etard JF, Lô G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, et al. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study). *J Med Virol*. 2008 Aug;**80**(8):1332–6.

11. Lo G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, Mandiouba NCID, Thiam M, Diop F, et al. Prevalence of hepatitis B markers in Senegalese HIV-1-infected patients. *J Med Virol*. 2016;**88**(3):461–5.

12. Etard J-F, Colbachini P, Dromigny J-A, Perrier-Gros-Claude J-D. Hepatitis C antibodies among blood donors, Senegal, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2003 Nov;**9**(11):1492–3.

13. Vray M, Debonne J-M, Sire J-M, Tran N, Chevalier B, Plantier J-C, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Dakar, Sénégal. *J Med Virol*. 2006 Mar;**78**(3):329–34.

14. Seck M, Dièye B, Guèye YB, Faye BF, Senghor AB, Toure SA, et al. Évaluation de l'efficacité de la sélection médicale des donneurs de sang dans la prévention des agents infectieux. *Transfus Clin Biol*. 2016 May;**23**(2):98–102.

15. Rey-Cuille M-A, Njouom R, Bekondi C, Seck A, Gody C, Bata P, et al. Hepatitis B Virus Exposure During Childhood in Cameroon, Central African Republic and Senegal After the Integration of HBV Vaccine in the Expanded Program on Immunization: *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;**32**(10):1110–5.

16. Lo G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, Babacar N, Diouf NN, Daffé SM, et al. Hepatitis B virus (HBV) infection amongst children in Senegal: current prevalence and seroprotection level. Pan Afr Med J [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 14];32. Available from: http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/140/full/

17. Programme National de Lutte Contre les Hépatites. Strategic plan against viral hepatitis in Senegal (2019-2023): Policy brief. [Internet]. 2019. Available from: http://hepatites.sn/images/docs/psn2019-2023-policybrief.pdf

18. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/

19. Delaunay V, Douillot L, Diallo A, Dione D, Trape J-F, Medianikov O, et al. Profile: The Niakhar Health and Demographic Surveillance System. *Int J Epidemiol*. 2013 Aug;**42**(4):1002–11.

20. Coste M, De Sèze M, Diallo A, Carrieri MP, Marcellin F, Boyer S. Burden and impacts of chronic hepatitis B infection in rural Senegal: study protocol of a cross-sectional survey in the area of Niakhar (AmBASS ANRS 12356). *BMJ Open*. 2019 Jul;**9**(7):e030211.

21. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

22. Mohamed S, Raimondo A, Pénaranda G, Camus C, Ouzan D, Ravet S, et al. Dried Blood Spot Sampling for Hepatitis B Virus Serology and Molecular Testing. Yu M-L, editor. *PLoS ONE*. 2013 Apr 16;**8**(4):e61077.

23. Dean N, Pagano M. Evaluating Confidence Interval Methods for Binomial Proportions in Clustered Surveys. *J Surv Stat Methodol*. 2015 Dec;**3**(4):484–503.

24. WHO. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. WHO. Geneva; 2015 [cited 2020 Jun 25]. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/

25. 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. *The Lancet*. 2015 Oct;**386**(10003):1546–55.

26. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Taal M, Ndow G, Chemin I, et al. Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: the Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. *Lancet Glob Health*. 2016 Aug;**4**(8):e559–67.

27. Périères L, Marcellin F, Lo G, Protopopescu C, Ba E, Coste M, et al. Hepatitis B Vaccination in Senegalese Children: Coverage, Timeliness, and Sociodemographic Determinants of Non-Adherence to Immunisation Schedules (ANRS 12356 AmBASS Survey). *Vaccines*. 2021 May 15;**9**(5):510.

28. 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):2007–16.

29. Aberra H, Desalegn H, Berhe N, Mekasha B, Medhin G, Gundersen SG, et al. The WHO guidelines for chronic hepatitis B fail to detect half of the patients in need of treatment in Ethiopia. *J Hepatol*. 2019 Jun;**70**(6):1065–71.

30. Vanhomwegen J, Kwasiborsk A, Diop A, Boizeau L, Hoinard D, Vray M, et al. Development and clinical validation of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay to diagnose high HBV DNA levels in resource-limited settings. *Clin Microbiol Infect*. :32.

31. Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, Ahn SH, Alidjinou EK, Atsukawa M, et al. Hepatitis B Core-Related Antigen to Indicate High Viral Load: Systematic Review and Meta-Analysis of 10,397 Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;**19**(1):46-60.e8.

32. Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, Ogawa S, Ri M, Matsui T, et al. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay. *Liver Int*. 2017 Aug;**37**(8):1138–47.

33. Njai HF, Shimakawa Y, Sanneh B, Ferguson L, Ndow G, Mendy M, et al. Validation of Rapid Point-of-Care (POC) Tests for Detection of Hepatitis B Surface Antigen in Field and Laboratory Settings in the Gambia, Western Africa. *J Clin Microbiol*. 2015;**53**(4):8.

Table 1. Characteristics of the survey participants, using weighted and calibrated data (ANRS 12356 AmBASS survey)

1a – Characteristics of participating adults (i.e., ≥15 years old) (n=1530)

Characteristics (% of missing values)	% or mean ± SD
SOCIODEMOGRAPHIC AND SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS	
Sex (0.0)	
Male	50.5
Female	49.5
Age group *(years)* (0.0)	
15-34	57.8
≥35	42.2
Age *(years)* (0.0)	34.8 ± 16.7
Matrimonial status (1.4)	
Single	39.5
Married (monogamous)	41.4
Married (polygamous)	15.1
Widowed or divorced	4.0
Having children (2.0)	58.3
No. of children	5.8 ± 4.1
Educational level (3.6)	
Never attended school	45.2
Primary or junior high school	35.4
High school or above	19.4
Economic activity (1.7)	
Agricultural activity	55.3
Non-agricultural activity	19.2
Studies/training	18.1
Inactive	7.4
Household index of life conditions (quartiles) (0.0)	
1st	17.3
2nd	21.2
3rd	24.5
4th	37.0
No. of months of presence in the household during the previous year (2.6)	9.7 ± 3.5
HEALTH-RELATED CHARACTERISTICS	
Physical impairment[a] (1.5)	1.6
Hospitalisation during the previous year (1.6)	2.9
Health problems (illness or wound) during the previous 3 months (1.4)	18.6

Abbreviation: SD, standard deviation.

[a] Vision impairment (n=11), lower limbs disability (n=10), upper limbs disability (n=4), asthma (n=3), hearing impairment (n=2), goiter (n=1)

1b – Characteristics of participating children (i.e., 0 to 14 years of age) (n=1588)

Characteristics (% of missing values)	% or mean ± SD
Sex (0.0)	
Male	51.8
Female	48.2
Age group *(years)* (0.0)	
0-4	31.4
5-9	36.7
10-14	31.9
Age *(years)* (0.0)	7.6 ± 4.0
Household index of life conditions (quartiles) (0.0)	
1st	17.6
2nd	23.1
3rd	24.3
4th	35.0
Enrolled in the Senegalese education system (only for those ≥7 years old), n=862 (0.3)	
Yes	87.8
No	12.2
Regular school attendance during the 2017-2018 academic year (<5 days of absence), n=758 (0.8)	98.0
WORK ACTIVITY IN THE PREVIOUS YEAR (persons ≥7 years old), n=862	
Household agricultural or business activities (0.2)	52.6
Domestic activities (0.2)	66.1
Paid activities (0.3)	0.7
Disability or chronic health condition[a] (0.1)	1.7
Hospitalisation in the previous year (0.0)	1.1
Illness or wound in the previous three months (0.8)	22.0
Three doses of pentavalent received (31.5)	71.9
Birth dose vaccine received ≤24h after birth (born ≥ 2016, n=272) (12.0)	54.5

Abbreviation: SD, standard deviation.

[a]Asthma (n=24), sickle cell disease (n=1), physical disability (n=2), mute (n=1), epilepsy (n=1), vision impairment (n=1).

Table 2. Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the rural area of Niakhar, Senegal, using weighted and calibrated data (ANRS 12356 AmBASS survey)

	Prevalence of HBsAg Number of HBsAg positive individuals (mean; 95% CI)		
	All	**Male**	**Female**
Age classes *(years)*			
0-4	0 (0.0%, 0.00-0.01%)	0 (0.0%, 0.00-0.02%)	0 (0.0%, 0.00-0.02%)
5-14	17 (1.5%, 0.0-2.3%)	9 (1.3%, 0.3-2.2%)	8 (1.8%, 0.4-3.1%)
15-34	115 (12.4%, 9.1-15.6%)	59 (15.9%, 10.9-20.9%)	56 (9.1%, 5.9-12.2%)
≥35	74 (8.8%, 6.1-11.5%)	34 (8.2%, 4.4-12.0%)	40 (9.5%, 6.2-12.8%)
Children[a]	17 (1.0%, 0.5-1.6%)	9 (0.9%, 0.0-1.5%)	8 (1.2%, 0.0-2.1%)
Adults[b]	189 (10.9%, 8.8-12.9%)	93 (12.5%, 9.1-15.8%)	96 (9.2%, 9.0-11.4%)
Total	206 (6.9%, 5.6-8.1%)	102 (7.7%, 5.8-9.7%)	104 (6.1%, 4.7-7.4%)

Abbreviations: CI, confidence interval, HBsAg, hepatitis B surface antigen.
[a] Children = aged <15 years old
[b] Adults = aged ≥ 15 years old

Table 3. Clinical and biological characteristics of hepatitis B surface antigen (HBsAg) - positive individuals who subsequently underwent clinical and biological examination (n=163), using weighted and calibrated data (ANRS 12356 AmBASS survey)

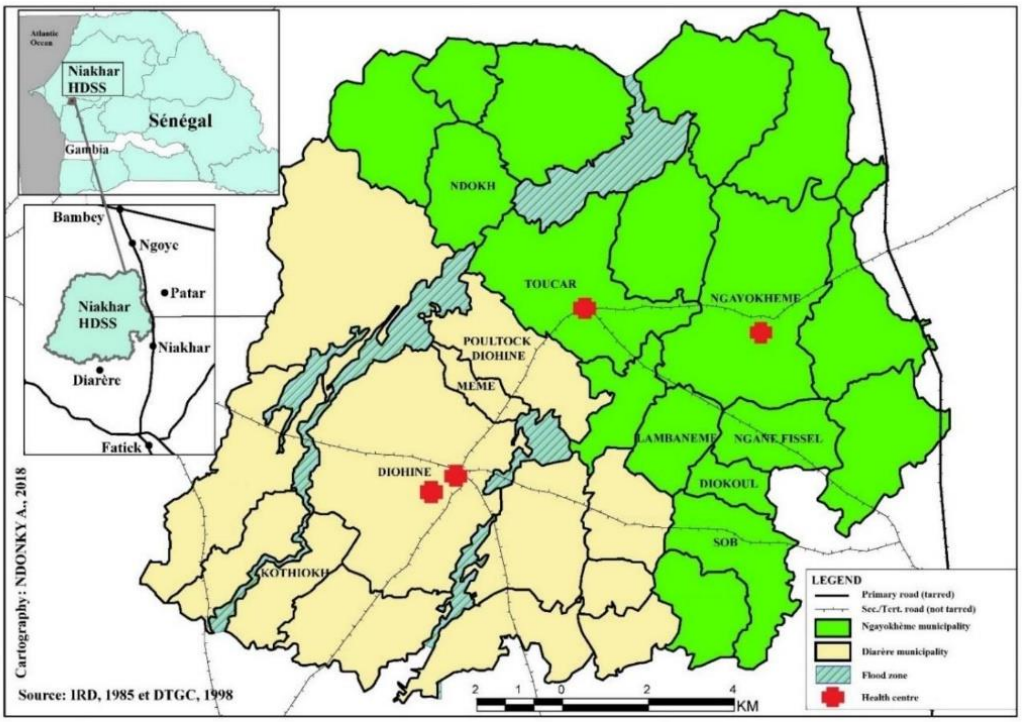
Characteristics (% of missing values)	Adults[a] %	Children[b] %
Body mass index (0.0)[c]		
Underweight (<18.5)	54.2	56.5
Normal weight (18.5-24.9)	31.7	43.5
Overweight (25.0-29.9)	12.5	0.0
Obesity (≥30.0)	1.7	0.0
Past medical history of chronic disease (0.0)	4.1[d]	0.0
Ongoing signs of cirrhosis (0.0)		
Oedema (0.0)	0.9	0.0
Ascites (0.0)	0.4	0.0
Icterus (0.0)	1.2	0.0
Past history/symptoms (0.0)		
Previously diagnosed cirrhosis (0.0)	0.0	0.0
Gastrointestinal hemorrhage (0.0)	0.0	0.0
Encephalopathy (0.0)	0.0	0.0
Family history of hepatocellular carcinoma or cirrhosis in a first-degree relative (0.0)	6.6	0.0
HBV DNA (IU/mL) (0.0)		
Undetectable (<26)	50.0	59.7
26-1999	28.2	0.0
2000-19,999	9.7	11.2
≥20,000	12.1	29.1
Anti-HDV positive (2.7)	0.0	0.0
Anti-HIV positive (0.0)	0.0	0.0
HBeAg positive (0.0)	12.8	16.6
ALT[e] (0.0)		
<40	93.5	80.2
40-79	3.4	19.8
≥80	3.1	0.0
AST[f] (0.0)		
<34	93.3	75.5
34-67	5.5	19.8
≥ 68	1.3	4.7

APRI[g] (≥18 years old, n=124) (12.7)		
<1.00	94.9	
1.00-1.99	5.1	Not applicable
≥2.00	0.0	
Inactive chronic HBV infection (0.0)		
HBeAg negative and anti-HBe positive and HBV DNA <2,000 IU/mL and ALT<ULN[e]	51.2	24.6
Eligible for antiviral treatment according to national recommendations (0.0)		
ALT > 2ULN[e] and HBV DNA > 20,000 IU/ml	0.5	0.0
ALT > ULN[e] and HBV DNA > 2000 IU/ml, and Fibroscan® (at least F2 Fibrosis)	2.1	14.7
Cirrhosis and HBV DNA	0.0	0.0
Eligible for antiviral treatment according to WHO guidelines (0.0)		
Clinical diagnosis of cirrhosis	0.0	0.0
APRI[g] score >2.00	0.0	Not applicable
≥30 years old and persistently abnormal ALT levels (>30 U/L for men, >19 U/L for women) and HBV DNA>20, 000 IU/ml	0.5	Not applicable

Abbreviations: APRI, ALT-to-platelet-ratio-index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus; ULN, upper limit of normal threshold.

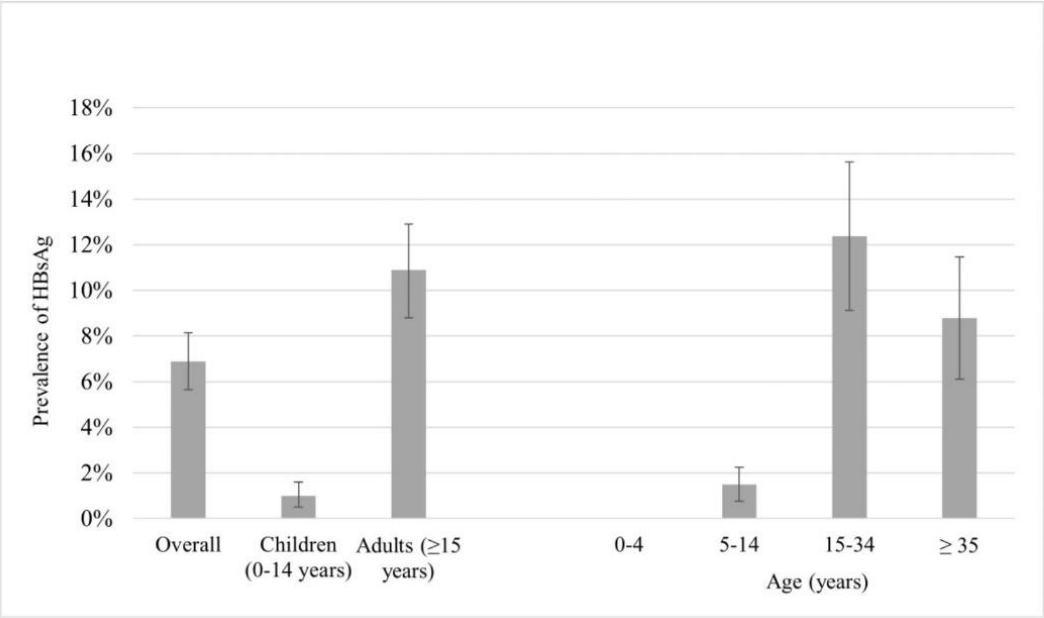
[a] Adults = aged ≥ 15 years old (n=147).
[b] Children = aged <15 years old (n=17).
[c] For individuals under 18 years old, body-mass-index-for-age curves were used.
[d] Asthma (n=2), hypertension (n=1), right hemiparesis (n=1), paraplegia following cerebral tuberculomas (n=1).
[e] ULN for Senegalese recommendations 55 U/L.
[f] ULN upper limit of normal threshold 34 U/L.
[g] APRI: ALT-to-platelet-ratio-index, APRI = [*(AST/ULN) x 100] / platelet count (10^9 /L).

Figure 1. Map of the area covered by the Niakhar Health and Demographic Surveillance System with identification of the 11 villages and four healthcare posts participating in the ANRS 12356 AmBASS survey



Abbreviations: HDSS, Health and Demographic Surveillance System.

Figure 2. Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity by age, using weighted and calibrated data (ANRS 12356 AmBASS survey)



Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen.

4.2. Article 2 – Le statut VHB de la fratrie, la naissance à domicile, les tatouages et les points du suture sont des facteurs de risque de l'infection par le VHB chez les enfants Sénégalais : Une enquête transversale

L'épidémie de l'hépatite B en ASS est principalement due à des infections acquises pendant l'enfance. En effet, l'infection par le VHB à un jeune âge est le principal facteur de progression vers l'infection chronique et le cancer du foie et en ASS, le VHB se transmet surtout pendant l'enfance. Cependant, peu d'études en ASS ont identifié les facteurs de risques associés à une infection par le VHB chez les enfants.

Les objectifs de ce deuxième article étaient : (i) d'estimer la prévalence de l'infection chronique par le VHB chez les enfants Sénégalais nés après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B, et (ii) d'identifier les facteurs de risque associés.

Nous avons pris comme population d'étude les enfants inclus dans le projet AmBASS nés entre 2004 et 2015 ; après l'introduction du vaccin pentavalent dans le PEV (2004) et avant la mise en place de la dose à la naissance (2016). Des DBS ont été utilisés pour identifier les enfants AgHBs-positifs. Un questionnaire socio-économique a été administré à un parent ou tuteur légal. Nous avons utilisé un modèle de régression binomial négatif pour identifier les facteurs de risque associés à une infection par le VHB.

Parmi les 1327 enfants inclus, 17 étaient AgHBs-positifs (prévalence 1.23%, IC à 95% 0.61-1.85%). Les enfants plus âgés, ayant un tatouage, ayant eu des points de suture, ayant un frère ou une sœur (issu de la même mère) infecté par le VHB et les enfants nés à la maison (plutôt qu'en structure de santé) étaient plus à risque d'être infectés par le VHB.

Ces résultats montrent le succès de la vaccination contre l'hépatite B au Sénégal. Par ailleurs, ces résultats suggèrent l'importance de la transmission intrafamiliale et mettent en évidence, pour la première fois, les risques liés à certaines pratiques. Afin de réduire davantage l'infection par le VHB chez les enfants, il est nécessaire de dépister les groupes à risque (en particulier les femmes enceintes et les frères et sœurs des enfants AgHBs-positifs), d'encourager l'accouchement en structure de santé, et de renforcer les pratiques de prévention et de contrôle des infections des personnels de santé et des communautés.

L'article a été publié dans *Journal of Viral Hepatitis*. Les annexes de l'article sont présentées annexe D.

Received: 5 February 2021 | Revised: 12 July 2021 | Accepted: 22 July 2021

DOI: 10.1111/jvh.13589

ORIGINAL ARTICLE

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS JVH WILEY

Sibling status, home birth, tattoos and stitches are risk factors for chronic hepatitis B virus infection in Senegalese children: A cross-sectional survey

Lauren Périères[1] | Camelia Protopopescu[2] | Gora Lo[3] | Fabienne Marcellin[2] | El Hadji Ba[1] | Marion Coste[2,4] | Coumba Touré Kane[3] | Aldiouma Diallo[1] | Cheikh Sokhna[5] | Sylvie Boyer[2] | the ANRS 12356 AmBASS survey Study Group

[1]VITROME, Campus IRD-UCAD, Dakar, Senegal

[2]Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Économiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France

[3]Institut de Recherche en Santé de Surveillance Epidémiologique et de Formation, Dakar, Senegal

[4]Aix Marseille Univ, CNRS, EHESS, Centrale Marseille, AMSE, Marseille, France

[5]VITROME, IRD, AMU, AP-HM, SSA, IHU-MI, Marseille, France

Correspondence
Camelia Protopopescu, Aix Marseille University, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Économiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France.
Email: camelia.protopopescu@inserm.fr

Funding information
The AmBASS research project was funded in full by the French ANRS Emerging Infectious Diseases research agency under the auspices of the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM) (INSERM-ANRS), grant number 12356.

Abstract

Sub-Saharan Africa's hepatitis B virus (HBV) burden is primarily due to infection in infancy. However, data on chronic HBV infection prevalence and associated risk factors in children born post-HBV vaccination introduction are scarce. We estimated hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence and risk factors in Senegalese children born during the HBV vaccination era. In 2018–2019, a community-based cross-sectional survey was conducted in Senegal among children born between 2004 and 2015 (ie after the three-dose HBV vaccine series was introduced (2004) but before the birth dose's introduction (2016)). HBsAg-positive children were identified using dried blood spots. A standardized questionnaire collected socioeconomic information. Data were age-sex weighted and calibrated to be representative of children living in the study area. Risk factors associated with HBsAg positivity were identified using negative binomial regression. Among 1,327 children, 17 were HBsAg-positive (prevalence = 1.23% (95% confidence interval [CI] 0.61–1.85)). Older age (adjusted incidence-rate ratio [aIRR] 1.31 per one-year increase, 95% CI 1.10–1.57), home vs healthcare facility delivery (aIRR 3.55, 95% CI 1.39–9.02), stitches (lifetime) (aIRR 4.79; 95% CI 1.84–12.39), tattoos (aIRR 8.97, 95% CI 1.01–79.11) and having an HBsAg-positive sibling with the same mother (aIRR 3.05, 95% CI 1.09–8.57) were all independently associated with HBsAg positivity. The low HBsAg prevalence highlights the success of the Senegalese HBV vaccination program. To further reduce HBV acquisition in children, high-risk groups, including pregnant women and siblings of HBsAg-positive individuals, must be screened. Vital HBV infection prevention measures include promoting delivery in healthcare facilities, and increasing awareness of prevention and control procedures.

KEYWORDS
child, hepatitis B, prevalence, risk factors, Senegal

Abbreviations: aIRR, adjusted incidence-rate ratio; DBS, dried blood spots; EPI, expanded program on immunization; GHSS, Global Health Sector Strategy on viral hepatitis; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HDSS, health and demographic surveillance system; SSA, sub-Saharan Africa.

The ANRS 12356 AmBASS survey Study Group members are present in Appendix.

 © 2021 John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

The expansion of routine hepatitis B virus (HBV) vaccination has led to a significant reduction in chronic HBV infection prevalence in children worldwide, from 4.7% among under-five-year-olds in the pre-vaccination era to 1.3% in 2015.[1] However, HBV infection prevalence in children remains high in Africa, particularly in West Africa (estimated at 5.8% in five-year-olds in 2016).[2]

HBV is transmitted through mucous membrane or non-intact skin exposure to infected blood or other bodily fluids such as saliva, semen and vaginal fluid.[3] In sub-Saharan Africa (SSA), infection most commonly occurs in early childhood through horizontal transmission (close interaction with infected household contacts and playmates) and mother-to-child transmission during delivery.[4-9] Other infection pathways include poor infection control procedures during surgery[10] and traditional practices (eg tattooing).[10,11]

The risk of developing chronic HBV infection is inversely related to age at infection, occurring in up to 90% of those infected perinatally, but falling to less than 5% in individuals infected during adulthood.[4] Although HBV infection may remain asymptomatic and even resolve spontaneously, in up to 50% of cases, chronic HBV infection can lead to liver disease and related complications, and even death.[12]

The prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the general population reflects the endemicity of HBV infection.[13] In Senegal, HBsAg prevalence in the general population is estimated at 8.1% (95% confidence interval [CI], 7.5–9.0%).[2] Several control measures have been implemented in recent years, including the three-dose series vaccine (administered 6, 10 and 14 weeks after birth) and the birth dose, introduced in the national Expanded Program on Immunization (EPI) in 2004 and 2016, respectively.

Estimating HBsAg prevalence in children and identifying associated risk factors is particularly important to better control the hepatitis B epidemic. Infection during early childhood is also associated with a higher risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma.[14] However, to our knowledge, few studies to date have measured the prevalence of HBsAg[11,15-18] and identified associated factors[15,17,18] in children born after the introduction of the HBV vaccine in SSA, including Senegal. This study aimed to (i) estimate the prevalence of chronic HBV infection in children born post-HBV vaccine introduction in a rural area of Senegal, and (ii) identify associated risk factors.

2 | METHODS

2.1 | Study setting and design: the ANRS 12356 AmBASS survey

The ANRS 12356 AmBASS cross-sectional survey aimed to assess the health and socioeconomic burden of chronic HBV infection at the individual, household and population levels in a rural area of Senegal.[19] Data were collected from October 2018 to May 2019 in the Niakhar Health and Demographic Surveillance System (HDSS) facility, which is located 135 kilometres east of Dakar. The HDSS monitors demographic and health characteristics of adults and children living in 30 villages around Niakhar through regular data collection. Information on births, deaths, migrations and pregnancies is recorded in the HDSS database.[20] In 2018, the HDSS covered a population of 44,854 individuals.[20] Health care is provided by four healthcare posts managed by nurses in the HDSS area, as well as two healthcare centres managed by physicians (district level reference facilities) and a regional hospital, all located close to the HDSS area.[19] Healthcare posts offer primary care including maternal and child health care, vaccination and child deliveries. Key actors at the community level include community health workers (who are responsible for health points, Senegal's lowest care level after healthcare posts, where health education and first aid care are provided) and community health volunteers (who promote maternal and child health).

The survey sample size was defined to provide an estimation of chronic HBV infection prevalence with at least 3% precision in the main age groups (≤14, 15–34 and ≥35 years old).[19] Two-stage stratified sampling of participating households was conducted. First, the villages covered by the HDSS were categorized into three semi-urban and 27 rural villages. The three semi-urban villages and eight randomly chosen rural villages were selected for participation. Second, 401 households were randomly selected from these 11 villages. All residents aged at least six months old in these households were invited to participate in the survey. For children, a parent or legal guardian had to be present at the time of the survey and had to provide consent for the child's participation.

The ANRS 12356 AmBASS survey methodology and sampling procedure have been previously described elsewhere.[19]

2.2 | Data collection for children

All participating children were screened for HBV infection, and socioeconomic information was collected using a standardized questionnaire.

2.2.1 | *Serological assay*

Nurses performed home-based HBV screening using dried blood spots (DBS) on a Whatman 903 protein card saver. DBS have a high (>90%) diagnostic sensitivity and specificity compared with plasma or serum.[13,21] Using a standardized method,[22] DBS were eluted to detect HBsAg by a chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT, Abbott). To determine optimal cut-off values for positivity and negativity using DBS, we obtained paired capillary blood for DBS and venous blood for serum samples from 39 individuals in the pilot study of AmBASS, three of whom were HBsAg positive using a serum sample (see Appendix S1). We then determined HBsAg cut-off values of 1.0 IU/ml (for negativity) and 1.5 IU/ml (for positivity). For HBsAg levels between 1.0 and 1.5 IU/ml using DBS,

we systematically performed a second HBsAg test using serum samples to confirm the status.

Once air-dried, DBS were frozen at −20°C and transferred weekly for analysis to the Institute for Health Research, Epidemiological Surveillance and Training in Diamniadio, approximately 120 km from Niakhar. HBsAg was measured using chemiluminescence microparticle immunoassay (Abbott Diagnostics).[19] Participants received their HBsAg screening results within one to two months.

2.2.2 | *Socioeconomic questionnaire*

A socioeconomic questionnaire was completed by each child's parent or legal guardian to document the child's socio-demographic characteristics, health history (impairments, hospitalization and illnesses), HBV vaccination status and exposure to HBV transmission risk factors. Vaccination history was determined from three data sources (i) children's vaccination cards (if available), (ii) six-monthly vaccination data from the HDSS database (based on vaccination cards) and (iii) vaccination records in healthcare posts (where possible).

Data were recorded electronically on tablets using Voxco Survey Software (version 2).

2.3 | Ethical considerations

The study received ethical approval from the Senegalese National Ethical Committee for Research in Health (no. 082MSAS/DPRS/CNERS), and authorization from the French Commission on Information Technology and Liberties (reference MMS/HG/OTB/AR181521). The study conforms to the declaration of Helsinki.

2.4 | Study population

The study population of the present analysis included children born between 01 January 2004 (ie after the introduction of the three-dose HBV vaccine series in Senegal's EPI) and 31 December 2015 (ie before the introduction of the birth dose in the EPI). Children born on or after 01 January 2016 were excluded from the analysis in order to have a homogeneous population with the same exposure to vaccination.

2.5 | Study outcome

The study outcome was chronic HBV infection. As per WHO recommendations for settings where HBsAg seroprevalence is above 0.4%, we considered that testing positive for HBsAg at a single assessment (ie without subsequent confirmatory testing) represented chronic HBV infection.[13]

2.6 | Explanatory variables

The following explanatory variables were tested as risk factors for chronic HBV infection:

- Socio-demographic characteristics: sex; age (years); enrolment in the Senegalese education system (yes/no/too young [<7 years old]); birth order (1/2/≥3); type of village (semi-urban/rural); household distance from the nearest healthcare post (≤3 km/>3 km) and household living conditions index (1st or 2nd/3rd or 4th quartile), built using a multiple component analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.
- Pentavalent vaccination status (complete/incomplete or delayed/missing information): 'complete' vaccination was defined as receiving all three doses of the pentavalent vaccine within the WHO-recommended timeframe (ie first dose received at least six weeks after birth and a delay of at least four weeks between each subsequent dose).
- HBV transmission risk factors: place of birth (healthcare facility (ie healthcare post, healthcare centre, hospital) or home); birth by caesarean section; previous hospitalization; lifetime stitches; invasive medical procedures (dental care, intravenous therapy, care involving injections or needles, care involving spring-loaded syringes); scarification; tattoos; piercings; sharing of personal hygiene items (toothbrush, razor, hair needle, manicure or pedicure equipment); consumption of pre-chewed food; and circumcision.
- HBV status of other compound (ie the 'residential unit' in the HDSS database, and understood as a grouping of one or several households[20]), household or family members: at least one HBsAg-positive individual (adult or child) in the compound; at least one HBsAg-positive child in the compound; at least one HBsAg-positive individual in the household; at least one HBsAg-positive child in the household; at least one HBsAg-positive sibling (same mother); at least one HBsAg-positive sibling (same father); mother's HBV status.

2.7 | Statistical analyses

2.7.1 | *Data weighting and calibration*

Data were weighted and calibrated to ensure that the study sample was representative of the population living in the Niakhar HDSS in terms of sex and age. To do this, sampling weights were calculated as the inverse of the individual probability of inclusion in the sample. Final weights were obtained after multiplying sampling weights by calibration factors, calculated as the ratio of the percentage of individuals in the HDSS demographic database to the percentage of individuals in the survey sample for each age and sex group.[19] Weighted and calibrated data were used for all analyses.

2.7.2 | *Chronic HBV infection prevalence estimation*

The prevalence of chronic HBV infection was calculated as the percentage of HBsAg-positive individuals among those with available and valid biological data. The 95% CI was estimated using the standard Wald CI for proportions.

2.7.3 | *Descriptive analyses*

The study population's socio-demographic characteristics and exposure to HBV risk factors were described using percentages for categorical variables and means ±standard deviations for continuous variables.

2.7.4 | *Regression model*

Factors associated with chronic HBV infection were identified using a negative binomial regression model. The choice of this model was justified by the low number of HBsAg-positive children.[23] Variables with a p value <.25 (Wald chi-square test) in the univariable analysis were considered eligible to enter the multivariable model. Backward stepwise selection was used to determine variables in the final multivariable model with a p value threshold set at 0.05.

We also conducted a sensitivity analysis in the population of children born between 2004 and 2018 (ie including children born after the introduction of the birth dose in 2016).

All statistical analyses were performed using Stata, version 14.2 for Windows (StataCorp).

3 | RESULTS

3.1 | Chronic HBV infection prevalence

Among the 1,327 children in the study population, 17 had chronic HBV infection; prevalence was 1.28% (95% CI, 0.68–1.89) using crude data, and 1.23% (95% CI, 0.61–1.85) using weighted and calibrated data. Figure 1 shows the distribution of HBsAg positivity per birth year.

3.2 | Socio-demographic characteristics of study participants

Mean age was 8.80 ± 3.83 years. Approximately half were male (52.48%) and two-thirds were born in healthcare facilities (62.23%). The majority lived in semi-urban villages (61.30%) located within three kilometres of the nearest healthcare post (72.33%). HBV vaccination data were available for 63.97% of the sample. Of these, 49.88% had received all three doses of pentavalent vaccine within the recommended timeframe. Table 1 presents the socio-demographic characteristics of the whole study population and according to HBV status. Vaccination status, HBV status of siblings, HBV status of household or compound members and mother's HBV status for all 17 children with chronic HBV infection are presented in Appendix S2.

3.3 | Prevalence of HBV transmission risk factors

Some HBV infection risk factors were frequent in our study sample (Table 1). For instance, a high proportion of children shared personal hygiene items (40.19%), had undergone invasive medical procedures (64.13%) and lived in a compound (52.98%) or individual household (48.74%) with at least one HBsAg-positive individual. In contrast, stitches (lifetime) (6.36%), scarification (4.25%), tattoos (0.17%) and a caesarean section at birth (0.85%) were quite rare. Moreover, few participants lived in a compound (8.44%) or household (6.44%) where there was an HBsAg-positive child, and few had an HBsAg-positive sibling from the same mother (10.44%) or father (11.52%).

3.4 | Chronic HBV infection risk factors

As none of the 17 children with chronic HBV infection were born by caesarean section, had been hospitalized in the past or consumed

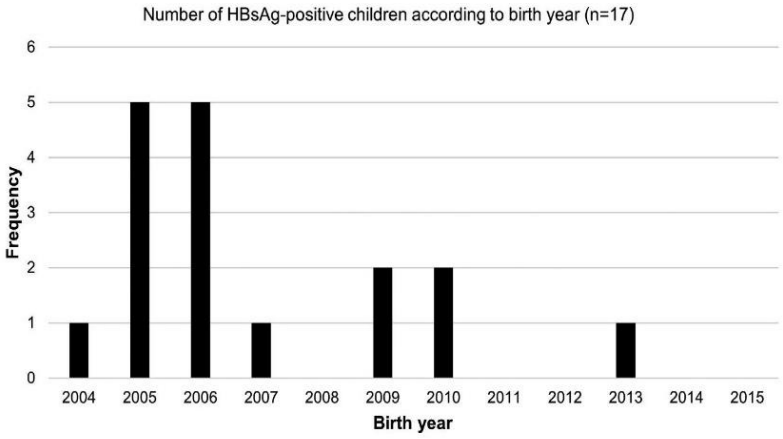


FIGURE 1 Number of HBsAg-positive children according to year of birth (ANRS 12356 AmBASS). HBsAg: hepatitis B surface antigen

TABLE 1 Descriptive characteristics of children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey and factors associated with chronic HBV infection in participants born after the introduction of the HBV vaccine (negative binomial regression, univariable and multivariable analyses using weighted and calibrated data)

Characteristics (% of missing data)	Overall % ($n = 1327$)	No chronic HBV infection % ($n = 1310$)	Chronic HBV infection % ($n = 17$)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				IRR [95% CI]	*p* value	aIRR [95% CI]	*p* value
Socio-demographic characteristics							
Sex (0.00)							
Male (ref.)	52.48	52.60	43.36	1	.475		
Female	47.52	47.40	56.64	1.44 [0.48–4.39]			
Age (years) mean ± standard deviation (0.00)	8.80 ± 3.83	8.76 ± 3.82	11.97 ± 2.77	1.38 [1.16–1.63]	.002	1.31 [1.10–1.57]	.007
Type of village (0.00)							
Semi-urban (ref.)	61.30	61.32	60.24	1	.923		
Rural	38.70	38.68	39.76	1.05 [0.38–2.90]			
Enrolled in the Senegalese education system (0.24)							
Yes (≥7 years old) (ref.)	57.32	56.95	86.49	1	.094		
No/ Koranic school (≥7 years old)	7.83	7.81	9.03	0.77 [0.15–3.83]			
Too young (<7 years old)	34.86	35.24	4.48	0.09 [0.01–0.81]			
Birth order (0.45)							
1	18.99	19.00	17.99	0.85 [0.19–3.74]	.713		
2	15.65	15.73	9.21	0.53 [0.10–2.71]			
≥3 (ref.)	65.36	65.27	72.80	1			
Household index of living conditions (0.00)							
$1^{st}/2^{nd}$ quartile (ref.)	41.57	41.79	24.17	1	.164		
$3^{rd}/4^{th}$ quartile	58.43	58.21	75.83	2.23 [0.67–7.37]			
Distance from the nearest healthcare post (0.18)							
≤3 km (ref.)	72.33	72.50	59.13	1	.210		
> 3 km	27.67	27.50	40.87	1.81 [0.67–4.87]			
Risk factors of chronic HBV infection							
Birthplace (2.63)							
Healthcare facility (ref.)	62.23	62.71	24.43	1	.006	1	.013
Home	37.77	37.29	75.57	5.10 [1.84–14.14]		3.55 [1.39–9.02]	
Caesarean section (0.93)							
No	99.15	99.14	100.00				
Yes	0.85	0.86	0.00				

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Characteristics (% of missing data)	Overall % ($n = 1327$)	No chronic HBV infection % ($n = 1310$)	Chronic HBV infection % ($n = 17$)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				IRR [95% CI]	*p* value	aIRR [95% CI]	*p* value
Stitches (lifetime) (2.78)							
No (ref.)	93.64	94.96	68.68	1	.009	1	.005
Yes	6.36	6.04	31.32	6.71 [1.82–24.79]		4.79 [1.84–12.39]	
Hospitalized in the past (0.10)							
No	98.58	98.56	100.00				
Yes	1.42	1.44	0.00				
Past invasive medical procedures[a] (0.77)							
No (ref.)	35.87	35.85	37.35	1	.902		
Yes	64.13	64.15	62.65	0.94 [0.30–2.93]			
Scarification (0.11)							
No (ref.)	95.75	95.75	95.75	1	.989		
Yes	4.25	4.25	4.25	1.02 [0.09–12.20]			
Tattoos (0.11)							
No (ref.)	99.83	99.88	95.78	1	.010	1	.049
Yes	0.17	0.12	4.22	25.76 [2.64–251.55]		8.97 [1.01–79.11]	
Piercing (0.18)							
No (ref.)	54.84	54.98	43.36	1	.373		
Yes	45.16	45.02	56.64	1.59 [0.52–4.83]			
Circumcision (0.76)							
No (male) (ref.)	33.44	33.69	14.21	1	.116		
Yes (male)	18.68	18.54	29.15	3.68 [1.15–11.76]			
Not concerned (female)	47.88	47.77	56.64	2.79 [0.67–11.51]			
Shared hygiene objects[b] (0.16)							
No (ref.)	59.81	59.84	57.36	1	.830		
Yes	40.19	40.16	42.64	1.11 [0.39–3.11]			
Consumed pre-chewed food (1.70)							
No	98.95	98.93	100.00				
Yes	1.05	1.07	0.00				

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Characteristics (% of missing data)	Overall % ($n = 1327$)	No chronic HBV infection % ($n = 1310$)	Chronic HBV infection % ($n = 17$)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				IRR [95% CI]	*p* value	aIRR [95% CI]	*p* value
Received complete pentavalent vaccine schedule[c] (0.00)							
Yes (ref.)	31.91	32.02	22.88	1			
No	32.06	32.28	14.31	0.62 [0.15–2.66]	.138		
Information not available	36.04	35.70	62.81	2.43 [0.67–8.81]			
≥ 1 other HBsAg-positive individual in the compound[d] (0.00)							
No (ref.)	47.02	47.24	29.18	1	.206		
Yes	52.98	52.76	70.82	2.15 [0.60–7.70]			
≥ 1 other HBsAg-positive child in the compound[d] (0.00)							
No (ref.)	91.56	91.64	85.32	1	.423		
Yes	8.44	8.36	14.68	1.87 [0.35–10.06]			
≥ 1 other HBsAg-positive individual in the household (0.00)							
No (ref.)	51.26	51.36	42.84	1	.567		
Yes	48.74	48.64	57.16	1.40 [0.39–5.08]			
≥ 1 other HBsAg-positive child in the household (0.00)							
No (ref.)	93.56	93.60	90.21	1	.649		
Yes	6.44	6.40	9.79	1.58 [0.18–14.07]			
≥ 1 other HBsAg-positive sibling (same mother) (4.78)							
No (ref.)	89.56	89.79	72.00	1	.068	1	.037
Yes	10.44	10.21	28.00	3.34 [0.90–12.44]		3.05 [1.09–8.57]	
≥ 1 other HBsAg-positive sibling (same father) (6.07)							
No (ref.)	88.48	88.70	72.00	1	.115		
Yes	11.52	11.30	28.00	2.99 [0.72–12.34]			
Mother's HBV status (18.51)							
Negative (ref.)	87.04	87.03	88.43	1	.853		
Positive	12.96	12.97	11.57	0.88 [0.19–4.06]			

Abbreviations: CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; IRR, incidence rate ratio; aIRR, adjusted incidence rate ratio; HBsAg: hepatitis B surface antigen.

[a]Care involving spring-loaded syringes, needles, dental care, perfusion.

[b]Toothbrush, razor, hair needle, manicure/pedicure materials.

[c]≥ 4 weeks between each vaccine dose, first dose received at ≥6 weeks after birth.

[d]The 'residential unit' in the HDSS database, and understood as a grouping of one or several households.[20]

pre-chewed food, these variables were excluded from the regression analyses.

Factors associated with chronic HBV infection in univariable and multivariable analyses are presented in Table 1. The following variables were eligible to enter the multivariable model (p value <.25 in univariable analysis): age, enrolment in the Senegalese education system, household index of living conditions, distance from the nearest healthcare post, place of birth, stitches, tattoos, circumcision, pentavalent vaccine schedule status, HBV status of other children in the compound, siblings' (same mother) HBV status and siblings' (same father) HBV status.

After multivariable adjustment, older age (adjusted incidence-rate ratio [aIRR] of 1.31 per one-year increase, 95% CI 1.10–1.57), home birth (*versus* a healthcare facility) (aIRR 3.55, 95% CI 1.39–9.02), stitches (aIRR 4.79; 95% CI 1.84–12.39), tattoos (aIRR 8.97, 95% CI 1.01–79.11) and having an HBsAg-positive sibling (same mother) (aIRR 3.05, 95% CI 1.09–8.57) were all associated with HBsAg positivity.

The sensitivity analysis results were similar (Appendix S3).

4 | DISCUSSION

This is one of the few studies to date in SSA to both estimate the prevalence of chronic HBV infection and identify associated risk factors in children born after the introduction of the HBV vaccine. It is also the first to do so in Senegal using a representative sample of children living in a rural area. Our results show a very low prevalence of chronic HBV infection in children born after the vaccine's introduction. Older age, tattoos, stitches (lifetime), having a sibling (same mother) with CHB, and home birth (*versus* healthcare facility) were all associated with chronic HBV infection.

The low prevalence of chronic HBV infection in children living in the Niakhar HDSS can, for the most part, be attributed to the introduction of the HBV vaccine in the national EPI in 2004, despite vaccination coverage variability in our study population. HBsAg prevalence in our study population reflected that found in hospitalized children in Dakar born after 2004 (0.2% and 1.1%)[15,16] and was slightly below the value estimated in a literature review and modelling study among five-year-old children in 2016 (1.6%).[2] This low prevalence in children strongly contrasts with the pre-vaccination era[24] and with the prevalence estimated for individuals born before 2004 in the Niakhar HDSS (L. Périères, A. Diallo, F. Marcellin, M.L. Nishimwe, E. H. Ba, M. Coste, G. Lo, P. Halfon, C. Touré Kane, G. Maradan, P. Carrieri, A. Diouf, Y. Shimakawa, C. Sokhna, S. Boyer). Furthermore, Senegalese children have one of the lowest HBsAg prevalence in SSA since the vaccine's introduction in the region.[11,17,18]

Several risk factors associated with HBsAg positivity in our study population are consistent with findings from other studies on children in SSA. For instance, in Burkina Faso, children 5–10 years old had a higher risk of HBV exposure (HBsAg or antibody to hepatitis B core antigen positivity, adjusted odds ratio 2.1, 95% CI 1.2–3.8%) than children 1–4 years old.[11] In our study, older age was associated with chronic HBV infection and the number of children who acquired HBV infection was highest in the years 2005 and 2006. This may be because children born shortly after the introduction of the HBV vaccine in the EPI had lower vaccination coverage than those born more recently.[11] Although we found no association between vaccination status and HBsAg positivity, vaccination data were unavailable for 35.9% of the whole study population, and 62.8% of those with chronic HBV infection, particularly older children. HBV infection in older children may also be due to poor immune response to the vaccine in children born shortly after 2004. Indeed, a study conducted in 2010 in Dakar found that children born between 2006 and 2009 had a low immune response to the pentavalent vaccine, probably due to poor vaccine quality.[25]

In Nigeria, two studies found that tattoos were associated with HBV infection in children, although neither study performed multivariable analyses.[10,18] Unsterilized needles for tattooing constitute a HBV transmission route through potential bleeding or ulceration.[10]

Few recent studies have tested all members of the same household for chronic HBV infection and assessed the risk of horizontal HBV transmission. The participation rate in the AmBASS survey was very high (91.5%), suggesting that almost all household members were tested. Interestingly, having an HBsAg-positive sibling with the same mother was associated with HBsAg positivity in our study sample, while living in the same household or compound as an HBsAg-positive individual and having an HBsAg-positive sibling with the same father were not. In our study setting, children with the same mother were usually raised together, suggesting that sibling-to-sibling transmission is a common mode of HBV transmission in this context. This hypothesis reflects another recent study conducted in The Gambia which found that the risk of the youngest child in the household being HBsAg positive was related to the number of HBsAg-positive siblings.[26] In contrast, chronic HBV infection was not associated with the mother's HBV status or with the child's birth order in our study, suggesting a low risk of mother-to-child transmission in our study setting. However, data on mother's HBV status was missing for 18.5% of all the study population and 2/17 of HBsAg-positive children. Furthermore, descriptive data suggest that mother-to-child transmission may have occurred in 2/17 HBsAg-positive children who had a mother with a positive HBV status despite the fact the former received three doses of pentavalent vaccine.

In the literature on chronic HBV infection in children in SSA, neither stitches nor home delivery is identified associated factors, despite both being known risk factors for HBV transmission. For example, in Ethiopia and Burkina Faso, home delivery was associated with past HBV exposure and lower immunity in children but not with HBsAg positivity,[11,17] suggesting that past exposure to the virus could be due to the use of inadequately sterilized material during delivery.[17] This may explain the association between home delivery and HBsAg positivity in children in our study. More specifically, the 12/17 HBsAg-positive children born at home were delivered by friends and family, not by traditional birth attendants, and it is likely that adherence to infection control procedures was insufficient.

Moreover, mothers who gave birth at home may have been less likely to visit health centres or to vaccinate their child, leading to lower vaccine coverage.[11] This hypothesis could not be confirmed in our study, probably because vaccination data were missing for a third of the sample. However, in another study conducted in the Niakhar HDSS among children born after 2016 (ie year of birth dose introduction in Senegal), home birth was associated with non-adherence to the complete hepatitis B vaccination schedule (ie birth dose followed by at least two pentavalent doses).[27]

In 2016, the World Health Assembly adopted the 'Global health sector strategy on viral hepatitis' (GHSS), which aims to eliminate hepatitis B as a public health problem by 2030. To do so, a 90% reduction in HBV infection incidence (ie 0.1% prevalence of HBsAg in under-five-year-olds) and a 65% reduction in HBV mortality need to be achieved by 2030.[5] Our study is particularly relevant, as local-level epidemiological data are needed to provide information not only on the HBV epidemic and driving factors for transmission, but also on the progress being made in achieving the GHSS elimination goal.[28]

Our results have several implications for the hepatitis B elimination agenda in Senegal. First, they highlight the success of the country's hepatitis B vaccination program in reducing chronic HBV infection prevalence in children to close to 1% (ie GHSS target for 2020).[5] The introduction of the birth dose in 2016 together with further improvements in vaccination coverage will continue to prevent new HBV infections and have already put Senegal on course to achieving the required 90% reduction in chronic HBV infection incidence to meet the 2030 GHSS target.[5,27] This contrasts with many other countries worldwide which will not achieve this target in time because of insufficient investment in HBV elimination, including in vaccination.[28]

Second, free HBsAg screening should be systematically offered to women during the first trimester of pregnancy[4] to encourage HBsAg-positive women to deliver in healthcare facilities and to ensure that their newborn receives the birth dose as soon as possible. Furthermore, as early diagnosis of HBV infection is key to prevent liver damage, HBV screening should be offered to all siblings as soon as their mother or other household member tests HBsAg positive. Currently, most individuals with chronic HBV infection worldwide are either undiagnosed or present with advanced/late stage liver disease which can lead to death.[29] To develop HBV screening, free rapid diagnostic tests should be made available at all levels of care.[4,28]

Third, training of healthcare professionals and community members on infection prevention and control procedures should be reinforced to prevent HBV transmission during tattooing, stitching and home delivery.

Our study has several limitations. First, its cross-sectional design and the lack of phylogenetic data because of insufficient spots left on DBS, limited our ability to precisely establish the types of HBV transmission. Second, the low number of HBsAg-positive children in the sample meant that estimates for some factors were less precise, with large CIs of aIRRs (eg for the 'tattoos' risk factor). Third, there may have been recall bias, particularly for older children, as parents may have forgotten their children's exposure to the various HBV risk factors studied. By contrast, social desirability bias was minimized as participants' HBV status was not known at the time of the interviews, and therefore, it is unlikely that participants associated questions with HBV risk factors. Fourth, we did not use venous blood sampling, which is the reference method to detect HBsAg. However, the choice to use DBS was based on WHO recommendations for areas where rapid diagnostic tests are unavailable or where there are no facilities or personnel to take venous blood samples.[13] This method has a high performance with a >90% diagnostic sensitivity and specificity compared with plasma or serum tests. Furthermore, we conducted a pilot study to determine HBsAg cut-off values (ie 1.0 IU/ml for negativity and 1.5 IU/ml for positivity) and all results within this range were systematically confirmed using blood samples. Of the 20 tests performed on children's blood samples in the AmBASS survey, only two were positive suggesting that we probably did not miss children with positive HBsAg. Moreover, available literature suggests that occult HBV infection is rare in children and it is therefore unlikely that occult HBV infection would change our results.[15]

The large sample size of our study population, and its consequent representativeness of children living in the Niakhar HDSS, are the major strengths of this work. Other strengths include the wide range of risk factors studied, as well as the measurement of the risk of horizontal transmission (thanks to almost all members of the same household being tested).

In conclusion, chronic HBV infection prevalence was low in children born in Senegal in the 11 years after the introduction of the hepatitis B vaccine, showing the success of the country's HBV vaccination program. Having an HBsAg-positive sibling (same mother), home birth, lifetime stitches and tattoos were all risk factors associated with chronic HBV infection. Screening of high-risk groups—including pregnant women and siblings of HBsAg-positive individuals—is essential to further reduce chronic HBV infection prevalence in children in Senegal. Increasing awareness of infection control procedures and encouraging delivery in healthcare facilities are also essential interventions.

4.1 | Statement of significance

This is one of the few studies to date in SSA estimating the prevalence of chronic HBV infection and identifying associated risk factors in children born after the introduction of the HBV vaccine. Our results highlight the success of the Senegalese vaccination program. Strengthening hepatitis B screening of high-risk groups and promoting delivery in healthcare facilities are key interventions to reduce the hepatitis B burden in Senegal. Increasing awareness of hepatitis B prevention and control measures is needed, both in Senegal and in other sub-Saharan African countries.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank our partners at the National Viral Hepatitis Program and Ministry of Health and Social Action in Senegal, all the healthcare workers and individuals who agreed to participate in the study, as well as the field team: Modou Diome, Ndèye Selbé Diouf, Khadim Gueye, Moussa Gueye, Ibrahima Ndaw, Fadiène Ndiaye, Mayé Ndour, Coumba Sandiane Sène (interviewers), Khady Ba Gaye, Fatima Sène (nurses), Ngor Gousse Faye and Etienne Silmang Ndong (drivers). Our thanks also to the ANRS Emerging Infectious Diseases research agency for its financial and technical support, especially Nicolas Rouveau and Maria Camila Calvo Cortes. Finally, we thank Philippe Colson and Léa Luciani for the DBS quality control, and Jude Sweeney (Milan, Italy) for the English revision and copyediting of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SB and AD were the principal investigators of the ANRS 12356 AmBASS study and ensured its overall coordination. FM contributed to the design of the study protocol. MC and EB were in charge of the project management. EB and AD were responsible for the overall management of data collection. CS provided administrative, technical and material support for the study's implementation. GL and CTK were responsible for the analysis of biological data. LP provided support during data collection, performed the data analysis and wrote the first draft of the manuscript. FM, CP and SB provided support for the data analysis. All authors contributed to data interpretation, made critical comments on the draft manuscript and approved the final version of the manuscript for submission.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Lauren Périères https://orcid.org/0000-0001-8895-5909
Camelia Protopopescu https://orcid.org/0000-0003-0164-7917
Fabienne Marcellin https://orcid.org/0000-0001-8853-3829
Marion Coste https://orcid.org/0000-0001-9005-240X
Aldiouma Diallo https://orcid.org/0000-0003-0792-6722
Cheikh Sokhna https://orcid.org/0000-0003-4810-8232
Sylvie Boyer https://orcid.org/0000-0002-7567-5200

REFERENCES

1. WHO. Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. World Health Organization; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/
2. The 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.
3. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. WHO Weekly epidemiological record. 2017;92(27):369–92.
4. Spearman CW, Afihene M, Ally R, et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):900-909.
5. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [Internet]. WHO; 2016 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/
6. Pinho-Nascimento CA, Bratschi MW, Höfer R, et al. Transmission of hepatitis B and D viruses in an African rural community. *mSystems*. 2018;3(5).e00120-18.
7. 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(10):1005-1017.
8. Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, et al. Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. *J Hepatol*. 2001;35(1):99-104.
9. 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(6):381-396.
10. Eke CB, Ogbodo SO, Ukoha OM, et al. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B virus infection among adolescents in Enugu, Nigeria. *J Trop Pediatr*. 2015;61(6):407-413.
11. Lingani M, Akita T, Ouoba S, et al. The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: a random sampling survey. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):46.
12. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(S5):S45-55.
13. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. WHO; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/
14. 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):e69430.
15. Lo G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, et al. Hepatitis B virus (HBV) infection amongst children in Senegal: current prevalence and seroprotection level. *Pan Afr Med J*. 2019;32(140). https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.140.14485
16. Rey-Cuille M-A, Njouom R, Bekondi C, et al. Hepatitis B virus exposure during childhood in Cameroon, Central African Republic and Senegal after the integration of HBV vaccine in the expanded program on immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1110-1115.
17. Argaw B. Sero-prevalence of hepatitis B virus markers and associated factors among children in Hawassa City, southern Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):528.
18. Ezeilo MC, Engwa GA, Iroha RI, Odimegwu DC. Seroprevalence and associated risk factors of hepatitis B virus infection among children in Enugu metropolis. *Virology (Auckl)*. 2018;9:1178122X1879285.
19. Coste M, De Sèze M, Diallo A, Carrieri MP, Marcellin F, Boyer S. Burden and impacts of chronic hepatitis B infection in rural Senegal: study protocol of a cross-sectional survey in the area of Niakhar (AmBASS ANRS 12356). *BMJ Open*. 2019;9(7):e030211.
20. Delaunay V, Douillot L, Diallo A, et al. Profile: the Niakhar health and demographic surveillance system. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1002-1011.
21. Lange B, Cohn J, Roberts T, et al. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. *BMC Infect Dis*. 2017;17(S1):700.
22. Mohamed S, Raimondo A, Pénaranda G, et al. Dried blood spot sampling for hepatitis B virus serology and molecular testing. *PLoS One*. 2013;8(4):e61077.
23. Hoffman JIE. Negative binomial distribution. In: Mica H, Rafael T, Mariana K, Julia H, Victoria P, eds. *Biostatistics for Medical*

and Biomedical Practitioners. Cambridge, USA: Academic Press; 2015:279-284.
24. Szmuness W, Prince AM, Diebolt G, et al. The epidemiology of hepatitis B infections in Africa: results of a pilot survey in the republic of Senegal. *Am J Epidemiol*. 1973;98(2):104-110.
25. Rey-Cuille M-A, Seck A, Njouom R, et al. Low immune response to hepatitis B vaccine among children in Dakar, Senegal. *PLoS One*. 2012;7(5):e38153.
26. Whittle H, Inskip H, Bradley AK, et al. The pattern of childhood hepatitis B infection in two Gambian villages. *J Infect Dis*. 1990;161(6):1112-1115.
27. Périères L, Marcellin F, Lo G, et al. Hepatitis B vaccination in Senegalese children: coverage, timeliness, and sociodemographic determinants of non-adherence to immunisation schedules (ANRS 12356 AmBASS Survey). *Vaccines*. 2021;9(5):510.
28. Howell J, Pedrana A, Schroeder SE, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol*. 2021;74(3):535-549.
29. Mauss S, Pol S, Buti M, et al. Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC Med*. 2017;15(1):92.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Périères L, Protopopescu C, Lo G, et al. Sibling status, home birth, tattoos and stitches are risk factors for chronic hepatitis B virus infection in Senegalese children: A cross-sectional survey. *J Viral Hepat*. 2021;00:1–11. https://doi.org/10.1111/jvh.13589

APPENDIX

The ANRS 12356 AmBASS survey Study Group (ANRS Emerging Infectious Diseases; AmBASS: Burden and impacts of hepatitis B virus infection in rural Senegal)

Cyril Bérenger; Marwan al Qays Bousmah; Sylvie Boyer; Patrizia Carrieri; Marion Coste; MaëlleSeze; Tchadine Djaogol; Gwenaëlle Maradan; Fabienne Marcellin; Carole Treibich; Camelia Protopopescu (Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France). El hadji Ba; Aldiouma Diallo; Fambaye Dièye; Assane Diouf; Elhadji Bilal Faye; Assane Ndiaye; Lauren Périères; Cheikh Sokhna; Mouhamadou Baba Sow (UMR VITROME, IRD-Université Aix Marseille, AP-HM, SSA, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France et Campus International IRD-UCAD de l'IRD, Dakar, Sénégal). Coumba Touré Kane; Gora Lo; Anna Julienne Selbé Ndiaye; Samba Ndiour (Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation, Dakar, Sénégal). Philippe Halfon; Sofiane Mohamed (Hôpital Européen, Marseille, France). Nicolas Rouveau; Maria-Camila Calvo Cortès; Gabrièle Laborde-Balen (ANRS Emerging Infectious Diseases, Paris, France). Martine Audibert, Fatou Fall, Ibrahima Gueye, Karine Lacombe, Moussa Seydi, Yusuke Shimakawa, Edouard Tuaillon, Muriel Vray (AmBASS scientific advisory board).

4.3. Article 3 – Vaccination contre l'hépatite B chez les enfants Sénégalais : Couverture vaccinale, délais de vaccination et déterminants socio-démographiques du non-respect des schémas vaccinaux (ANRS 12356)

La vaccination est la principale mesure de prévention de l'hépatite B. L'OMS recommande l'administration d'un vaccin monovalent à la naissance suivi d'au moins deux doses additionnelles. Cependant, peu d'études en ASS ont estimé la couverture de la dose à la naissance, outil majeur pour la prévention de la TME. De plus, les estimations de la couverture du vaccin pentavalent au Sénégal ne prennent pas en compte le respect des délais de vaccination, alors que le non-respect de ces délais impacte l'efficacité du vaccin.

Les objectifs de ce troisième article étaient : (i) d'estimer la couverture des vaccins contre l'hépatite B au Sénégal en prenant en compte le respect des délais de vaccination, ainsi que (ii) d'identifier les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons pris comme population d'étude les enfants inclus dans le projet AmBASS nés après la mise en place de la dose à la naissance en 2016. Nous avons estimé leur statut vaccinal à partir des données des carnets de vaccination, de la base de l'observatoire de Niakhar et des registres de vaccination dans les postes de santé. Un questionnaire socio-économique a été complété par un parent ou le tuteur légal des enfants.

Les deux variables d'intérêt étaient : (i) le non-respect du schéma vaccinal de la dose à la naissance, et (ii) le non-respect du schéma vaccinal à trois doses (dose à la naissance suivie d'au moins deux doses de pentavalent). L'OMS recommande d'administrer (i) la dose à la naissance ≤24 heures suivant la naissance, (ii) la première dose de pentavalent ≥6 semaines après la naissance, et (iii) la deuxième dose de pentavalent ≤4 semaines après la première dose. Nous avons identifié les facteurs associés à la non-respect des deux schémas vaccinaux à partir d'un modèle de régression logistique.

Parmi les 241 enfants avec des données de vaccination disponibles, pour 2016 et 2017-2018 respectivement, 31.0% et 66.8% avaient reçu la dose à la naissance dans les 24 heures suivant la naissance, et 24.3% et 53.7% avaient reçu le schéma vaccinal à trois doses dans les délais recommandés. La naissance à la maison, la naissance pendant la saison sèche et la naissance en 2016 étaient associés au non-respect des deux schémas vaccinaux. Vivre à plus de 3 kilomètres du centre de santé le plus proche, être l'aîné de la

fratrie et vivre dans un ménage agricole pauvre étaient associés au non-respect du schéma vaccinal à trois doses.

En conclusion, la proportion élevée d'enfants non vaccinée selon les schémas vaccinaux recommandés montre qu'il est important de prendre en compte le respect des délais de vaccination dans les estimations de couverture vaccinale. Afin d'améliorer la couverture de la dose à la naissance, des incitations pour amener les enfants nés à domicile au centre de santé dans les 24 heures suivant la naissance devraient être mises en place. Par ailleurs, les stratégies avancées de vaccination pourraient être renforcées afin d'améliorer la couverture vaccinale des enfants vivant dans les villages les plus éloignés, ceux nés à domicile et ceux vivant dans des ménages agricoles pauvres.

L'article a été publié dans *Vaccines*. Les annexes de l'article sont présentées dans l'annexe E.

vaccines

MDPI

Article

Hepatitis B Vaccination in Senegalese Children: Coverage, Timeliness, and Sociodemographic Determinants of Non-Adherence to Immunisation Schedules (ANRS 12356 AmBASS Survey)

Lauren Périères [1], Fabienne Marcellin [2,*], Gora Lo [3], Camelia Protopopescu [2], El Hadji Ba [1], Marion Coste [2,4], Coumba Touré Kane [3], Gwenaëlle Maradan [2,5], Aldiouma Diallo [1], Cheikh Sokhna [6], Sylvie Boyer [2] and on behalf of the ANRS 12356 AmBASS Survey Study Group [†]

1 VITROME, Campus IRD-UCAD, CP 18524 Dakar, Senegal; lauren.perieres@etu.univ-amu.fr (L.P.); el-hadj.ba@ird.fr (E.H.B.); aldiouma.diallo@ird.fr (A.D.)
2 Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Aix Marseille University, 13385 Marseille, France; camelia.protopopescu@inserm.fr (C.P.); marion.coste@inserm.fr (M.C.); gwenaelle.maradan@inserm.fr (G.M.); sylvie.boyer@inserm.fr (S.B.)
3 Institut de Recherche en Santé de Surveillance Epidémiologique et de Formation, BP 7325 Diamniadio, Senegal; gora.lo@iressef.org (G.L.); coumba.toure@ucad.edu.sn (C.T.K.)
4 CNRS, EHESS, Centrale Marseille, AMSE, Aix Marseille University, 13001 Marseille, France
5 ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, 13385 Marseille, France
6 IRD, SSA, VITROME, Aix Marseille University, 13385 Marseille, France; cheikh.sokhna@ird.fr
* Correspondence: fabienne.marcellin@inserm.fr; Tel.: +33-413732290
† List of authors in the ANRS 12356 AmBASS survey Study Group provided in the acknowledgments.

check for updates

Citation: Périères, L.; Marcellin, F.; Lo, G.; Protopopescu, C.; Ba, E.H.; Coste, M.; Touré Kane, C.; Maradan, G.; Diallo, A.; Sokhna, C.; et al. Hepatitis B Vaccination in Senegalese Children: Coverage, Timeliness, and Sociodemographic Determinants of Non-Adherence to Immunisation Schedules (ANRS 12356 AmBASS Survey). *Vaccines* **2021**, *9*, 510. https://doi.org/10.3390/vaccines9050510

Academic Editor: Yee-Joo Tan

Received: 1 April 2021
Accepted: 12 May 2021
Published: 15 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Detailed knowledge about hepatitis B virus (HBV) vaccination coverage and timeliness for sub-Saharan Africa is scarce. We used data from a community-based cross-sectional survey conducted in 2018–2019 in the area of Niakhar, Senegal, to estimate coverage, timeliness, and factors associated with non-adherence to the World Health Organisation-recommended vaccination schedules in children born in 2016 (year of the birth dose (BD) introduction in Senegal) and 2017–2018. Vaccination status was assessed from vaccination cards, surveillance data, and healthcare post vaccination records. Among 241 children with available data, for 2016 and 2017–2018, respectively, 31.0% and 66.8% received the BD within 24 h of birth (BD schedule), and 24.3% and 53.7% received the BD plus at least two pentavalent vaccine doses within the recommended timeframes (three-dose schedule). In logistic regression models, home birth, dry season birth, and birth in 2016 were all associated with non-adherence to the recommended BD and three-dose schedules. Living over three kilometres from the nearest healthcare post, being the firstborn, and living in an agriculturally poorer household were only associated with non-adherence to the three-dose schedule. The substantial proportion of children not vaccinated according to recommended schedules highlights the importance of considering vaccination timeliness when evaluating vaccination programme effectiveness. Outreach vaccination activities and incentives to bring children born at home to healthcare facilities within 24 h of birth, must be strengthened to improve timely HBV vaccination.

Keywords: birth dose vaccination; hepatitis B vaccine; pentavalent vaccination; Senegal; vaccination timeliness; vaccination coverage

1. Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection is highly endemic in sub-Saharan Africa, affecting approximately 80 million individuals [1]. It accounts for over 70,000 deaths annually [2]. In 2016, the World Health Assembly adopted the 'Global health sector strategy on viral hepatitis', which aims to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030. The strategy's targets, which include a 90% reduction in hepatitis B incidence and a 65%

reduction in HBV-related mortality by 2030 [3], have been endorsed by most sub-Saharan African countries [4].

HBV transmission in sub-Saharan Africa mainly occurs during early childhood through perinatal transmission and horizontal transmission among children [5]. Horizontal transmission occurs through close contact which is neither perinatal or sexual [5]. Although the mechanisms of horizontal transmission are not fully understood, potential transmission routes include the sharing of personal objects and food [6]. Approximately 90% of HBV infections acquired by infants under six months become chronic [7], with a higher risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma [8]. Accordingly, HBV prevention in this sub-population is key to reducing the disease burden in the region.

Vaccination is the cornerstone of HBV prevention. Perinatal infection can be prevented through a monovalent vaccine within 24 h of birth (the so-called 'birth dose' or BD hereafter), while additional HBV vaccine doses during early childhood prevent horizontal transmission [9]. Currently, the World Health Organisation (WHO) recommends that all children receive at least three doses of HBV vaccine (the BD within 24 h, followed by two or three additional doses) [9]. Hepatitis B vaccination averted 310 million new HBV cases between 1990 and 2020 [10]. In 2017, although all countries in sub-Saharan Africa had included HBV infant vaccination in their national Expanded Programme on Immunisation (EPI), only nine had introduced the BD, including Senegal [4].

HBV infection is a major public health problem in Senegal. In 2016, prevalence in the general population was estimated at 8.1% (95% confidence interval [CI], 7.5–9.0%) [1]. The three-dose pentavalent vaccine (for diphtheria, tetanus, pertussis, HBV, and *Haemophilus influenza type b*, scheduled at 6, 10, and 14 weeks after birth) and the BD monovalent vaccine, were introduced in the country's national EPI in 2004 and 2016, respectively. As part of the EPI, vaccines are administered for free in public healthcare facilities, as well as during mass immunisation campaigns and door-to-door activities [11,12]. HBV vaccine coverage in Senegal is high according to recent WHO/UNICEF estimates and data in the 2019 Demographic and Health Survey (DHS). An estimated 81% of children born in 2019 received the BD (based on Senegalese government data) [13], and 92% of children born in 2017–2018 received all three doses of the pentavalent vaccine [14]. However, these data are only descriptive. Furthermore, vaccination timeliness was not taken into account in the pentavalent vaccine coverage estimates [14]. Measuring timeliness is essential to evaluate the effectiveness of a vaccination programme, as doses received either too early or too close to one another can result in suboptimal immune protection, [15] while delays in vaccination increase susceptibility to vaccine-preventable diseases [16]. Accordingly, studies on adherence to HBV vaccination schedules which identify barriers to timely vaccination are needed, in order to inform decisions on health policy, with a view of improving vaccination programme effectiveness.

The objectives of the present study were: (i) to estimate the coverage and timeliness of HBV vaccination according to WHO recommendations in a mostly rural area of Senegal, and (ii) to identify individual factors associated with non-adherence to recommended schedules. More specifically, we considered BD within 24 h of birth, and BD within 24 h of birth followed by at least two timely doses of the pentavalent vaccine (as receiving three timely doses provides optimal immune protection against HBV [9,17]).

2. Materials and Methods

2.1. Study Setting and Design

The present analysis was conducted as part of the larger ANRS 12356 AmBASS cross-sectional survey, which aimed to assess the health and socioeconomic burden of HBV infection at the individual, household, and population levels, in people living in the area covered by the Niakhar Health and Demographic Surveillance System (HDSS) facility. The HDSS, located 135 kilometres east of Dakar, Senegal, regularly monitors this population, recording births, deaths, migrations, and pregnancies [18]. In 2018, it covered a population of 44,854 individuals in 30 villages [19].

This mostly rural area has four healthcare posts managed by nurses who provide primary care, including maternal and child healthcare, vaccination, and childbirth services [19]. Each post has a specific day every week when the principal activity conducted is vaccination. Vaccination is also performed through regular outreach services for children living in the villages furthest away from the healthcare posts. At each vaccination, the date of the next vaccination appointment is written on the child's vaccination card and communicated orally to caregivers (i.e., parents, guardians, etc.). Caregivers of children who miss vaccination appointments are contacted by community health volunteers for a new appointment. Children born in healthcare posts are supposed to receive the BD vaccination within 24 h of their birth, in accordance with national and WHO recommendations (BD schedule hereafter) [9,20].

Data collection for AmBASS took place between October 2018 and May 2019. Household sampling was based on a two-stage stratified design, using simple random sampling at both stages. First, the villages of the Niakhar HDSS were divided into 3 semi-urban villages and 27 rural villages, according to their levels of infrastructure. The three semi-urban villages and a random sample of eight rural villages were selected for participation. Second, 401 households in these 11 villages were randomly selected in order to reach the target number of 3200 survey participants. Among the selected households, all individuals residing in the household aged at least six months old were invited to participate. For those under 18 years of age ('child' hereafter), a caregiver had to be present in the household at the time of the survey and give consent for the child's participation. The ANRS 12356 AmBASS survey sampling strategy and methodology is described in detail elsewhere [19].

2.2. Data Collection

Once consent was obtained for a child's participation, trained fieldworkers collected data on their HBV vaccination status and administered a socioeconomic questionnaire to the caregiver. Data were recorded electronically on tablets using Voxco Survey Software (version 2) [21].

2.2.1. HBV Vaccination Status

For the present analysis, we used the following three data sources to determine the child's HBV vaccination status: (i) their vaccination card (if available), (ii) six-monthly vaccination data from the HDSS database, and (iii) vaccination records in healthcare posts (where possible). For children with a vaccination card available at the time of the AmBASS survey, information was compared with HDSS data. Vaccination record information from healthcare posts was used when vaccination dates were different between the vaccination card and the HDSS database, or when the child had no vaccination card available or no vaccination information in the HDSS database.

2.2.2. Socioeconomic Questionnaires

One socioeconomic questionnaire documented the child's sociodemographic characteristics, health history (physical and mental impairments, hospitalisations, and illnesses), and exposure to HBV transmission risk factors. Another socioeconomic questionnaire-administered to the child's caregiver collected information on the sociodemographic characteristics of the latter, as well as on the economic characteristics of their household.

2.3. Ethical Consideration

The study received ethical approval from the Senegalese National Ethical Committee for Research in Health (no. 082MSAS/DPRS/CNERS), and authorisation from the French Commission on Information Technology and Liberties (reference MMS/HG/OTB/AR181521).

2.4. Study Population

The study population for the present analysis comprised children from the AmBASS survey born on or after 1 January 2016 (i.e., after the introduction of the BD vaccine for hepatitis B in the national EPI).

2.5. Study Outcome

The following binary variables constituted the two study outcomes: (i) non-adherence to the BD within 24 h of birth (BD schedule) and (ii) non-adherence to the BD within 24 h of birth followed by at least two timely doses of the pentavalent vaccine (three-dose schedule hereafter). We considered 'within 24 h of birth' as including the day of birth and the next day [22]. For the pentavalent doses, we considered the following WHO-recommended timeframe (which is the same as that recommended in Senegal guidelines): the first pentavalent dose at least six weeks after birth, and at least four weeks between the first and the second pentavalent doses [9,20].

2.6. Explanatory Variables

The following explanatory variables were tested as factors associated with non-adherence to the BD and three-dose schedules, based on previous literature [11,12,22–25] and available data:

- Children's sociodemographic characteristics: sex (male/female); season of birth (wet season [July–October]/dry season ([November–June]); place of birth (healthcare facility [i.e., healthcare post, healthcare centre, hospital, etc.]/home); birth order (1/≥2);
- Children's living conditions: type of village (semi-urban/rural); distance to the nearest healthcare post (≤3 km/>3 km); household living conditions index (1st/2nd/3rd/4th quartile); household agricultural resources index (1st/2nd/3rd/4th quartile or 1st quartile/2nd–4th quartiles). The latter two indexes were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural/farming resources, and housing characteristics at the household level;
- Parents' sociodemographic characteristics: mother's age at childbirth (≤19/20–29/≥30 years); prenatal consultation during the mother's most recent pregnancy (yes/no); mother's marital status (married/not married [single, widowed, divorced]); mother's educational level (no schooling/primary school/secondary school and higher); father's educational level (no schooling/primary school/secondary school and higher).

Furthermore, in order to take into account the effect of the progressive implementation of the BD in Senegal, we tested whether being born in the 2016 calendar year (i.e., the year the BD was introduced in the country's EPI) versus being born in subsequent years (i.e., 2017 or 2018), was associated with non-adherence to the two schedules.

2.7. Statistical Analyses

2.7.1. Data Weighting and Calibration

Data collected in the AmBASS survey were weighted and calibrated to ensure the survey sample was representative of people living in the Niakhar HDSS in terms of sex and age. Sampling weights were calculated as the inverse of the individual probability of inclusion in the sample. Final weights were obtained by multiplying sampling weights by calibration factors, the latter being calculated as the ratio of the percentage of individuals in the HDSS demographic database to the percentage of individuals in the survey sample for each age and sex stratum [19]. Weighted and calibrated data were used for all analyses.

2.7.2. Descriptive Analyses

We used percentages for categorical variables, and the Chi-square test to compare the characteristics of children who had available vaccination data with those with missing vaccination data.

2.7.3. Regression Models

We used logistic regression models to identify the factors associated with each one of the two study outcomes. All covariates with a *p*-value below 0.25 (Wald chi-square test) in the univariable analyses were considered eligible for the multivariable analyses. The final multivariable model was constructed using a backward stepwise selection procedure, with a *p*-value threshold set at 0.10.

We also used a Heckman probit model [26] to test whether differences between children with available vaccination data and those with missing vaccination data could bias the estimations of the two regression analyses.

2.7.4. Sensitivity Analyses

Two sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the results when considering two alternative outcomes, which were defined by changing the criteria for timeliness. For the first outcome, we separately assessed non-adherence to the BD and to the three-dose schedules, using a less restrictive timeliness threshold of seven days after birth (instead of 24 h) for the BD. For the second outcome, we assessed non-adherence to the overall HBV vaccination schedule as set out in Senegal's EPI. More specifically, the EPI provides for a total of four doses (i.e., the BD and three pentavalent doses), with a minimum of four weeks between the second and third pentavalent dose (WHO and national recommendations [9,20]).

All statistical analyses were performed using Stata software, version 14.2 for Windows (StataCorp, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Sociodemographic Characteristics of Children

A total of 272 children participating in the AmBASS survey were born on or after 1 January 2016. Of these, 88.0% (n = 241) had available vaccination data and comprised our study population. Slightly over half (54.5%) were female, 65.5% were born in 2017–2018, 62.0% were born during the dry season, and 79.5% were born in a healthcare facility. The majority (71.0%) lived within three kilometres of the nearest healthcare post. No significant sociodemographic differences were observed between children with available vaccination data and the 31 children with missing vaccination data, except for the year of birth (see Table 1).

Table 1. Characteristics of children born after 2016 participating in the ANRS 12356 AmBASS survey and comparison between those with available vaccination data (n = 241) and those with missing vaccination data (n = 31), using weighted and calibrated data.

Characteristics (% of Missing Data)	Overall (n = 272) %	Available Vaccination Data (n = 241) %	Missing Vaccination Data (n = 31) %	Pearson Chi2 p Value
Sex (0.0)				
Male	47.3	45.5	61.1	0.122
Female	52.7	54.5	38.9	
Season of birth (0.0)				
Wet season	35.8	38.0	19.7	0.058
Dry season	64.2	62.0	80.3	
Place of birth (0.0)				
Healthcare facility	77.6	79.5	63.2	0.155
Home	22.4	20.5	36.8	

Table 1. *Cont.*

Characteristics (% of Missing Data)	Overall (n = 272) %	Available Vaccination Data (n = 241) %	Missing Vaccination Data (n = 31) %	Pearson Chi2 p Value
Birth order (0.6)				
1	19.9	18.5	30.5	0.132
≥2	80.1	81.5	69.5	
Type of village (0.0)				
Semi-urban	57.7	58.7	50.0	0.475
Rural	42.3	41.3	50.0	
Distance to closest healthcare post (0.6)				
≤3 km	69.6	71.0	60.0	0.268
>3 km	30.4	29.0	40.0	
Mother's age at child's birth (years) (5.7)				
≤19	6.9	6.1	15.3	0.119
20–29	46.0	48.1	22.9	
≥30	47.1	45.8	61.8	
Prenatal consultation during the mother's most recent pregnancy (14.2)				
Yes	96.2	95.9	100.0	0.444
No	3.8	4.1	0.0	
Mother's marital status (11.2)				
Married	97.1	96.9	100.0	0.439
Not married (single, widowed, divorced)	2.9	3.1	0.0	
Mother's educational level (6.9)				
No schooling	66.5	68.0	49.6	
Primary school	20.1	18.7	35.6	0.394
Secondary school and higher	13.4	13.3	14.8	
Father's educational level (25.4)				
No schooling	57.3	57.9	50.8	
Primary school	26.6	24.9	44.5	0.263
Secondary school and higher	16.1	17.2	4.7	
Household living conditions index [1] (0.0)				
1st quartile	13.7	13.1	18.0	
2nd quartile	22.6	21.6	29.6	0.354
3rd quartile	26.0	27.7	13.2	
4th quartile	37.7	37.6	39.2	
Household agricultural wealth index [1] (0.0)				
1st quartile	24.1	21.4	44.2	0.118
2nd quartile	18.7	19.1	15.8	
3rd quartile	24.3	25.6	14.3	
4th quartile	32.9	33.9	25.7	
Born in 2016 (0.0)				
Yes	39.3	34.5	74.1	0.006
No (2017–2018)	60.7	65.5	25.9	

[1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

3.2. Vaccination Coverage and Timeliness

Of the 241 children with available vaccination data, 71.5% had received the BD. Of these, 54.5% had received it within 24 h of birth, while 58.2% received it within seven days of birth. Figure 1 shows the BD vaccination administration timeframe according to year of birth. Adherence to the BD schedule within 24 h increased from 31.0% in 2016 (i.e., the year

the BD was introduced) to 66.8% in 2017–2018. Furthermore, the proportion of children who received the BD within seven days of birth increased from 34.7% in 2016 to 70.5% in 2017–2018.

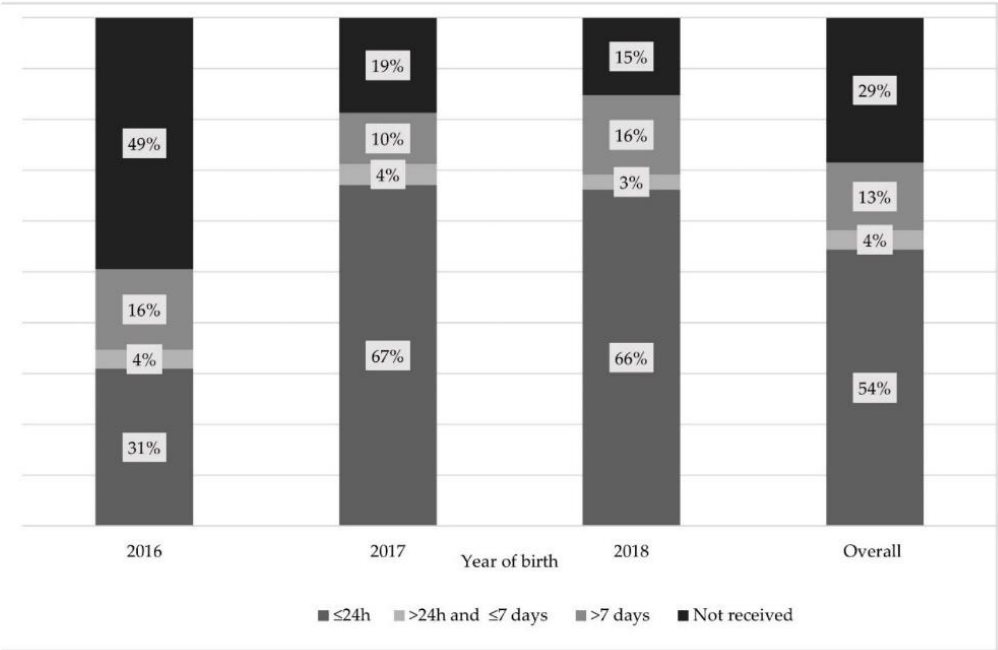
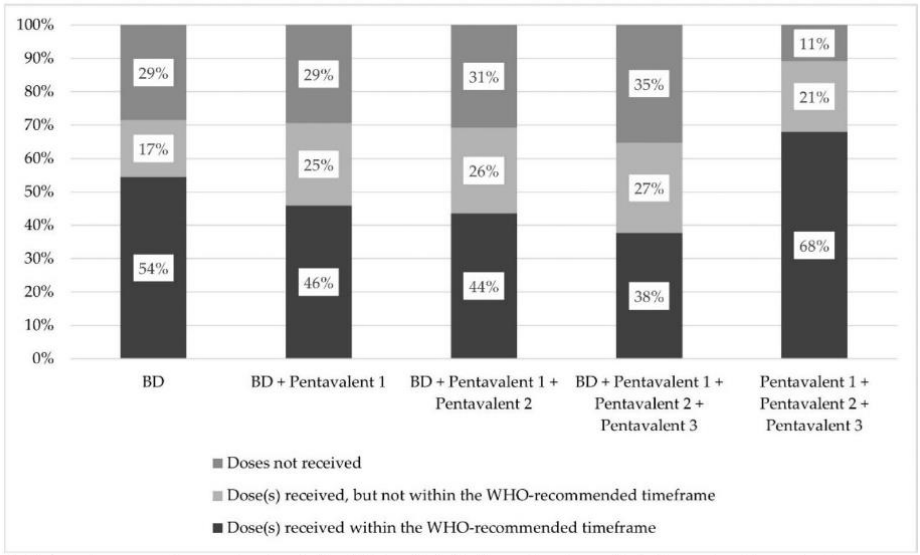


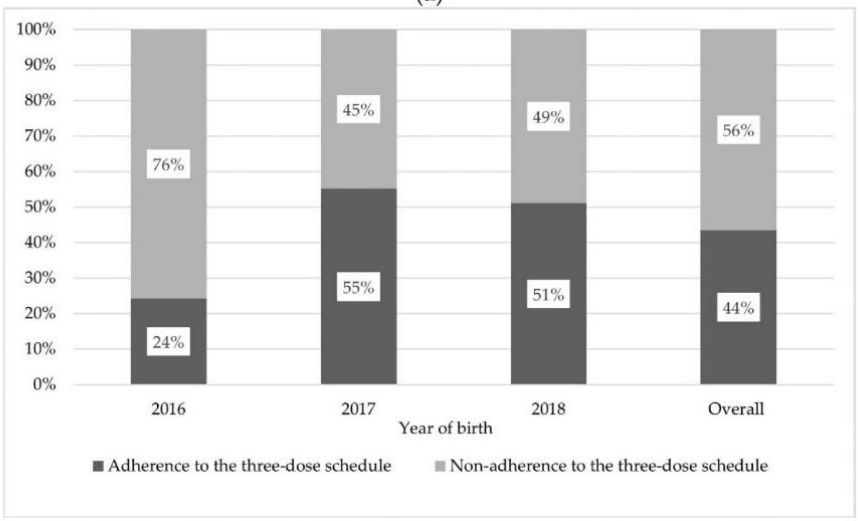
Figure 1. Coverage and administration timeframes of hepatitis B virus (HBV) vaccine birth dose (BD) in children born after its introduction in Senegal's national Expanded Programme on Immunisation in 2016, per year of birth (percentage of children) (ANRS 12356 AmBASS survey, n = 241 children living in the rural area of Niakhar with available vaccination data, using weighted and calibrated data).

Figure 2 shows the level of vaccination timeliness according to all the different dose schedules (Figure 2a) and adherence to the three-dose schedule, per year of birth (Figure 2b). The majority of children who started the vaccine series completed it fully (i.e., BD plus all three pentavalent doses). More specifically, 71.6% of children with available vaccination data received at least three doses of HBV vaccine (BD plus at least two doses of the pentavalent vaccine). However, only 43.6% were vaccinated according to the WHO-recommended schedule (24.3% of those born in 2016 and 53.7% of those born in 2017–2018) mainly because of a >24-h delay between birth and BD administration. Furthermore, although 89.1% of children received all three doses of the pentavalent vaccine, only 68.0% received them according to the national recommended timeframe.



WHO-recommended timeframe: BD received within 24 h of birth (i.e., the day of birth or the day after), pentavalent 1 received at least six weeks after birth, pentavalent 2 received at least four weeks after pentavalent 1, and pentavalent 3 received at least four weeks after pentavalent 2.

(**a**)



- Adherence to the recommended three-dose schedule: BD received within 24 h of birth (day of birth or the day after), pentavalent 1 received at least six weeks after birth, and pentavalent 2 received at least four weeks after pentavalent 1.
- Non-adherence to the three-dose schedule: not receiving all three doses, or receiving all three doses but not according to the recommended timeframe.

(**b**)

Figure 2. Coverage and timeliness of the WHO-recommended three-dose HBV vaccination schedule (i.e., Birth dose (BD) plus at least two doses of pentavalent vaccine) in children born after the BD was introduced in Senegal's national Expanded Programme on Immunisation in 2016 (ANRS 12356 AmBASS survey, n = 241 children living in the mostly rural area of Niakhar with available vaccination data, using weighted and calibrated data). (**a**) HBV vaccine coverage and timeliness (percentage of children), per dose schedule; (**b**) Adherence and non-adherence (percentage of children) to recommended three-dose HBV vaccine schedule according to year of birth.

3.3. Factors Associated with Non-Adherence to WHO-Recommended Schedules

3.3.1. Non-Adherence to the BD Schedule

Factors associated with non-adherence to the BD schedule in univariable and multivariable logistic regression analyses are presented in Table 2. Variables eligible to enter the multivariable analysis ($p < 0.25$ in univariable analysis) were the child's sex, season of birth, place of birth, birth order, and the birth year. In multivariable analysis, being born in 2016 (the year the BD was introduced in Senegal's EPI) (versus 2017–2018) (aOR [adjusted odds ratio] 4.94, 95% CI 2.14–11.40) was associated with non-adherence to the BD schedule at the 5% threshold. Moreover, being born during the dry season (aOR 1.97, 95% CI 0.99–3.95) and at home (versus in a healthcare facility) (aOR 2.02, 95% CI 0.91–4.47) were associated with non-adherence to the BD schedule at the 10% threshold.

Table 2. Factors associated with non-adherence to the hepatitis B virus (HBV) birth dose (BD) schedule in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data).

Characteristics (% of Missing Data)	Non-Adherence to the BD Schedule (n = 112) %	Adherence to the BD Schedule (n = 129) %	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
			OR [95% CI]	p Value	aOR [95% CI]	p Value
Sex (0.0)						
Male (ref.)	40.1	49.9	1	0.200		
Female	59.9	50.1	1.49 [0.78–2.84]			
Season of birth (0.0)						
Wet season (ref.)	31.3	43.6	1	0.102	1	0.054
Dry season	68.7	56.4	1.70 [0.88–3.27]		1.97 [0.99–3.95]	
Place of birth (0.0)						
Healthcare facility (ref.)	74.4	83.8	1	0.108	1	0.077
Home	25.6	16.2	1.78 [0.86–3.72]		2.02 [0.91–4.47]	
Birth order (0.7)						
1	23.4	14.4	1.81 [0.81–4.06]			
≥2 (ref.)	76.6	85.6	1	0.131		
Type of village (0.0)						
Semi-urban (ref.)	58.3	59.0	1	0.922		
Rural	41.7	41.0	1.03 [0.53–2.01]			
Distance to closest healthcare post (0.7)						
≤3 km (ref.)	68.9	72.7	1	0.554		
>3 km	31.1	27.3	1.20 [0.61–2.38]			
Mother's age at child's birth (years) (1.5)						
≤19	8.4	4.1	2.47 [0.48–12.73]			
20–29	50.4	46.1	1.32 [0.70–2.49]	0.461		
≥30 (ref.)	41.2	49.8	1			
Prenatal consultation during the mother's most recent pregnancy (9.9)						
Yes (ref.)	95.4	96.3	1	0.801		
No	4.6	3.7	1.25 [0.18–8.40]			

Table 2. *Cont.*

Characteristics (% of Missing Data)	Non-Adherence to the BD Schedule (n = 112) %	Adherence to the BD Schedule (n = 129) %	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
			OR [95% CI]	p Value	aOR [95% CI]	p Value
Mother's marital status (11.2)						
Married (ref.)	95.5	98.0	1	0.341		
Not married (single, widowed, divorced)	4.5	2.0	2.34 [0.35–15.82]			
Mother's educational level (2.9)						
No schooling (ref.)	62.7	72.3	1			
Primary school	23.2	15.0	1.78 [0.76–4.17]	0.363		
Secondary school and higher	14.1	12.7	1.28 [0.54–3.06]			
Father's educational level (22.6)						
No schooling (ref.)	59.7	56.4	1			
Primary school	27.2	23.0	1.12 [0.56–2.32]	0.598		
Secondary school and higher	13.1	20.6	0.60 [0.16–2.30]			
Household living conditions index [1] (0.0)						
1st quartile	16.8	10.0	2.20 [0.90–5.38]			
2nd quartile	21.7	21.5	1.31 [0.48–3.63]	0.424		
3rd quartile	29.2	26.5	1.44 [0.67–3.09]			
4th quartile (ref.)	32.3	42.0	1			
Household agricultural wealth index [1] (0.0)						
1st quartile	25.0	18.4	1.63 [0.64–4.17]			
2nd quartile	21.3	17.2	1.48 [0.60–3.65]	0.558		
3rd quartile	23.1	27.7	1.00 [0.47–2.14]			
4th quartile (ref.)	30.6	36.7	1			
Born in 2016 (0.0)						
Yes (ref.)	52.3	19.6	4.48 [1.99–10.08]	0.002	4.94 [2.14–11.40]	0.002
No (2017–2018)	47.7	80.4	1		1	

OR = odds ratio, aOR = adjusted odds ratio, CI = confidence interval, BD = birth dose. [1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

3.3.2. Non-Adherence to the Three-Dose Schedule

Table 3 shows the results of the univariable and multivariable analysis of factors associated with non-adherence to the three-dose schedule. Variables eligible for the multivariable model were the child's season of birth, place of birth, birth order, distance to the nearest healthcare post, household agricultural wealth, and the birth year. After multivariable adjustment, factors independently associated with non-adherence to the three-dose schedule at the 5% threshold were birth during the dry season (aOR 2.70, 95% CI 1.35–5.39), home birth (versus in a healthcare facility) (aOR 2.38, 95% CI 1.02–5.56), living in an agriculturally poorer household (1st wealth quartile versus 2nd–4th wealth quartiles) (aOR 3.18, 95% CI 1.33–7.61), and being born in 2016 (versus 2017–2018) (aOR 3.93, 95% CI 1.74–8.89). Living more than three kilometres away from the nearest healthcare post (aOR 2.04, 95% CI 0.97–4.27) and being the first-born child (aOR 2.07, 95% CI 0.97–4.27) were both associated with non-adherence at the 10% threshold.

Table 3. Factors associated with non-adherence to the WHO-recommended three-dose hepatitis B virus (HBV) vaccine schedule in children born on or after 1 January 2016, living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data).

Characteristics (% of Missing Data)	Non-Adherence to the Three-Dose Schedule (n = 138)	Adherence to the Three-Dose Schedule (n = 103)	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
			OR [95% CI]	p Value	aOR [95% CI]	p Value
Sex (0.0)						
Male (ref.)	43.6	47.8	1	0.596		
Female	56.4	52.2	1.19 [0.59–2.38]			
Season of birth (0.0)						
Wet season (ref.)	30.5	47.7	1	0.034	1	0.010
Dry season	69.5	52.3	2.08 [1.07–4.02]		2.70 [1.35–5.39]	
Place of birth (0.0)						
Healthcare facility (ref.)	75.3	85.0	1	0.114	1	0.047
Home	24.7	15.0	1.86 [0.83–4.16]		2.38 [1.02–5.56]	
Birth order (0.7)						
1	23.6	12.0	2.27 [0.98–5.24]	0.054	2.07 [0.97–4.40]	0.057
≥2 (ref.)	76.4	88.0	1		1	
Type of village (0.0)						
Semi-urban (ref.)	60.4	56.6	1	0.608		
Rural	39.6	43.4	0.86 [0.44–1.66]			
Distance to closest healthcare post (0.7)						
≤3 km (ref.)	67.3	75.8	1	0.030	1	0.058
>3 km	32.7	24.2	1.52 [0.81–2.85]		2.04 [0.97–4.27]	
Mother's age at child's birth (years) (1.5)						
≤19	8.6	2.9	3.64 [0.62–21.3]			
20–29	49.6	46.1	1.32 [0.70–2.47]	0.321		
≥30 (ref.)	41.8	51.0	1			
Prenatal consultation during the mother's most recent pregnancy (8.3)						
Yes (ref.)	96.3	95.4	1	0.778		
No	3.7	4.6	0.78 [0.12–5.13]			
Mother's marital status (11.2)						
Married (ref.)	96.3	97.5	1	0.650		
Not married (single, widowed, divorced)	3.7	2.5	1.49 [0.22–10.01]			
Mother's educational level (2.9)						
No schooling (ref.)	66.9	69.5	1			
Primary school	20.0	17.0	1.23 [0.49–3.06]	0.894		
Secondary school and higher	13.1	13.5	1.01 [0.43–2.27]			
Father's educational level (22.6)						
No schooling (ref.)	62.1	52.4	1			
Primary school	25.1	27.4	0.85 [0.39–1.88]	0.541		
Secondary school and higher	12.8	22.9	0.47 [0.12–1.90]			
Household living conditions index [1] (0.0)						
1st quartile	17.4	7.6	2.50 [0.99–6.32]			
2nd quartile	19.2	24.7	0.85 [0.31–2.36]	0.324		
3rd quartile	27.3	28.3	1.05 [0.53–2.08]			
4th quartile (ref.)	36.1	39.4	1			

Table 3. *Cont.*

Characteristics (% of Missing Data)	Non-Adherence to the Three-Dose Schedule (*n* = 138)	Adherence to the Three-Dose Schedule (*n* = 103)	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
			OR [95% CI]	*p* Value	aOR [95% CI]	*p* Value
Household agricultural wealth index [1] (0.0)						
1st quartile	26.3	15.1	2.00 [0.95–4.22]	0.064	3.18 [1.33–7.61]	0.015
2nd–4th quartile (ref.)	73.7	84.9	1		1	
Born in 2016 (0.0)						
Yes (ref.)	46.3	19.2	3.61 [1.68–7.75]	0.004	3.93 [1.74–8.89]	0.004
No (2017–2018)	53.7	80.8	1		1	

OR = odds ratio, aOR = adjusted odds ratio, CI = confidence interval. [1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

The Heckman model did not have sufficient power to estimate the correction for selection bias in the analysis (data not shown). The only factor significantly associated with unavailable vaccination data was year of birth (Table 1).

3.3.3. Sensitivity Analyses

Using a less restrictive timeframe for BD administration (within seven days of birth instead of 24 h), the factors associated with non-adherence to both the BD (Table S1) and three-dose schedules (Table S2) were similar to those in the Sections 3.3.1 and 3.3.2. For the three-dose schedule only, being the first-born child was not associated in multivariable analysis (Table S2). When considering the overall four-dose HBV vaccination schedule (i.e., the BD and all three pentavalent doses, as set out in Senegal's EPI) as the outcome variable, the results of the multivariate model were also similar, except that neither being born during the dry season nor being the first-born child were independently associated with non-adherence (Table S3).

4. Discussion

By measuring the timeliness of HBV vaccination in Senegal, this study is one of the first to assess not only the coverage but also the effectiveness of a HBV vaccination programme in sub-Saharan Africa [27]. It is also the first study in Senegal, and one of the few in sub-Saharan Africa to date, to identify barriers to both BD timeliness and complete HBV vaccination. Adherence to the WHO's recommended HBV vaccination schedules significantly increased between 2016 and 2017–2018 (from 31.0% to 66.8% for the BD schedule, and from 24.3% to 53.7% for the three-dose schedule). Being born at home, during the dry season, and in 2016 (i.e., the year the BD was introduced in Senegal's EPI) were three distinct factors independently associated with non-adherence to both the BD schedule and three-dose schedules. Additional correlates of non-adherence to the three-dose schedule included living more than three kilometres away from the nearest healthcare post, being the first-born child, and living in an agriculturally poorer household.

The proportion of children who received the BD within 24 h of birth (i.e., as per the WHO recommendation) in our study was slightly lower than estimates in the 2018 and 2019 Senegalese DHS, which estimated that 54% of children born between mid-2016 and December 2017 [28], and 81.3% of those born between mid-2017 and December 2018 [14] received the BD within 24 h of birth. Although our results are not nationally representative, our estimates for 2016 are lower than WHO/UNICEF estimates (31% versus 58%), but comparable for 2017 (67% versus 72%) and 2018 (63% versus 66%) [13]. BD coverage and timeliness in our study were significantly lower in 2016 than in 2017 and 2018, most likely because of the progressive vaccine roll-out in 2016. Moreover, BD coverage and timeliness were slightly lower in 2018 than in 2017, most probably due to the healthcare workers' strike from April to December 2018, which affected vaccination services throughout the country. Compared with other countries in the region, the proportion of children with

timely BD vaccination is high in Senegal. According to a recent systematic review, only 1.3% (95% CI, 0.0–4.5%) and 21.5% (95% CI, 9.4–36.8%) of children in sub-Saharan African countries that have introduced the BD received it within 24 h and seven days of birth, respectively [27].

To our knowledge, no other study to date has estimated the coverage or timeliness of the WHO-recommended HBV vaccination schedule in children in sub-Saharan Africa. The large disparity we found between the proportion of children who received all three doses (71.6%), and the proportion who received them according to the recommended timeframe (43.6%) is mainly explained by the >24 h delay between birth and BD administration. This disparity reflects findings in studies evaluating infant HBV three-dose pentavalent vaccination coverage and timeliness in Kenya [29,30], Burkina Faso [24], Ghana [31], Cameroon [25], and Ethiopia [32]. For instance, in a study in Burkina Faso, while 93% of children born between 2006–2008 received the third pentavalent vaccine dose, only 48% received it on time (in that study, timely vaccination was considered as receiving the third dose anytime from 3 days prior to the recommended vaccination date to 28 days after it) [24]. Moreover, a previous study, based on data from the 2014 Senegal DHS, found that only 55% of children in the country received the third dose of pentavalent vaccine on time [33].

We tested a wide range of individual sociodemographic and economic factors for their association with non-adherence to the recommended BD and three-dose HBV vaccination schedules. Most of the risk factors associated with non-adherence were also identified in previous studies. Moreover, results from several studies reflect our finding of the association between the child's place of birth and HBV vaccine receipt and timeliness. In Kenya, children born in healthcare facilities were 1.25 (95% CI 1.22–1.28) times more likely to receive all three pentavalent doses according to recommended age-appropriate timeframes than those born at home [30]. In Cameroon, children born in healthcare facilities were 2.11 (95% CI 1.69–2.64) times more likely to receive all three pentavalent doses (irrespective of vaccination timeliness) than those born at home [25]. These two findings may be due—at least in part—to the possibility that women who give birth in healthcare facilities in these two countries are more frequent users of these services, and therefore, are more likely to be aware of the vaccination schedule [30]. However, unlike our study, the child's place of birth was not associated with adherence to the BD schedule in a study focusing on The Gambia [22] or in a systematic review of the coverage and timeliness of BD vaccination in sub-Saharan Africa [27]. In Senegal, the monovalent HBV BD vaccine is free of charge and widely available in all healthcare facilities providing childbirth, maternal, and child health services. Furthermore, mothers who give birth at home are encouraged to go to the healthcare posts as soon as possible afterwards so their child can receive the BD vaccine. However, in another study conducted in the area covered by the Niakhar HDSS (i.e., the same area as our present study), healthcare workers mentioned that home births were a barrier to timely vaccination at birth, as mothers may encounter various difficulties to bring their child to a health facility within 24 h of birth [34].

We found that living more than 3 km from a healthcare post was associated with non-adherence to the three-dose schedule. This result echoes findings in a Kenyan study where distance to a healthcare facility was associated with age-appropriate receipt of the third dose of pentavalent vaccine [30]. In a study in rural Ethiopia, time—which might be considered as a proxy for distance to healthcare facilities—was associated with three-dose pentavalent receipt [35]. Geographical distance from healthcare facilities may be a barrier for childhood vaccination—particularly the administration of the BD within 24 h of birth—in remote areas [35], for many reasons, including caregiver availability and cost of transport.

Being the first-born child was associated with non-adherence to the hepatitis B vaccination in our study. Similarly, being the third-born child and above (versus first-or second-born) was associated with up-to-date and age-appropriate receipt of three doses of pentavalent vaccine in Kenya [30]. Children with an older sibling may be better vaccinated

as multiparous mothers may already be more aware of vaccination schedules through their experience with their first child.

We also identified risk factors associated with non-adherence to HBV vaccination that have not been previously reported in the literature. For instance, we found that the season of birth (dry/wet) was associated with non-adherence to the BD schedule, which contrasts with the results of the above-mentioned study in The Gambia [22]. Seasonal migration during the dry season, particularly of women, may partly explain lower HBV vaccination coverage and timeliness in the Niakhar HDSS area.

Living in an agriculturally poorer household was associated with poorer adherence to the recommended three-dose schedule in our study. However, we did not identify any other study exploring this association in sub-Saharan Africa. This result suggests that although EPI vaccines are free in Senegal, the poorest agricultural households may face additional barriers to vaccinating their children on time.

Finally, being born in 2016 (i.e., the year the BD vaccine was introduced in Senegal's EPI) (versus being born in 2017–2018) was associated with non-adherence to both the recommended BD and three-dose schedules. This reflects a positive trend in the vaccination programme performance in the study area in recent years.

The 'Global health sector strategy on viral hepatitis' aims to achieve a 90% infant vaccination coverage rate, and a BD vaccination rate of 80% coverage by 2030 [3]. Our results highlight the importance of complementing coverage estimations with measurements of timeliness [30–33] in order to assess the effectiveness of vaccination programmes more accurately. Traditionally, effectiveness has been assessed by measuring the proportion of children who receive a vaccine by a benchmark age, irrespective of the timing of the vaccination. However, overall high vaccination coverage can mask serious delays in vaccine administration, which may in turn undermine a programme's effectiveness [36].

Our present study identified several at-risk populations (children born at home, those living more than three kilometres from a healthcare centre, those born during the dry season, first-born children, and those born in an agriculturally poorer household) that need to be targeted in order to improve vaccination timeliness. Encouraging and increasing childbirth in healthcare facilities could be a very effective strategy to improve both HBV vaccination timeliness and coverage. In addition, when mothers give birth at home, positive incentives are required to further encourage them to bring their child to a healthcare structure for HBV vaccination within 24 h of birth. Coverage and timeliness of doses after the BD dose may also be improved through outreach immunisation activities, especially for children who live furthest away from healthcare facilities [27]. Moreover, improved communication models are needed to both increase mothers' awareness of the importance of respecting the vaccination schedule in order to prevent HBV transmission to their new-borns, and to help them to remember their vaccination appointments. A recent cluster-randomised controlled trial in rural Kenya found that mobile phone-delivered reminders with a small monetary incentive significantly improved coverage and timeliness of routine vaccines [37]. Redesigned immunisation reminder cards may also help to increase vaccination coverage and timeliness [38].

This study has several limitations. First, we may have slightly overestimated vaccination coverage as we expected that children without available vaccination data had poorer vaccination status and different socioeconomic characteristics than those of children with available data. However, the only factor significantly associated with missing vaccination data was birth year. Accordingly, we can assume that the missing data were almost completely randomly distributed, and therefore, the selection bias was probably negligible in our regression analyses.

Second, although we explored a large range of individual factors, we did not investigate determinants related to the healthcare services, such as logistic issues related to vaccines, healthcare worker knowledge, or issues related to information delivery [39,40], all of which may play a role in non-adherence to HBV vaccination schedules. Further

research is needed to better understand and disentangle the specific role of individual and healthcare-related supply factors in vaccination programme effectiveness.

Third, although we used the WHO-recommended HBV vaccine timeframe as the schedule of reference (which is the same as that recommended in Senegal guidelines), there is no universally accepted standard for timeliness and official vaccination schedules may differ from one country to another. Accordingly, inter-study comparison is difficult [36]. However, we conducted sensitivity analyses to investigate the effects of using both more and less restrictive criteria to define timeliness. Results found that overall, the findings were similar to those for the main analysis.

5. Conclusions

Although our data show the progress made in recent years in HBV vaccine coverage for children in rural Senegal, a substantial proportion of children had not been vaccinated according to the WHO-recommended timeframe. Incentives to bring all children born at home to healthcare facilities within 24 h of birth could be very effective to increase timely BD coverage. Outreach vaccination activities must also be strengthened to increase coverage in children born at home, those living far from healthcare posts, and those in agriculturally poorer households. In addition, vaccination timeliness should be considered when evaluating the effectiveness of the current HBV vaccination programme in Senegal.

Supplementary Materials: The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/vaccines9050510/s1, Table S1: Factors associated with non-adherence to the hepatitis B virus (HBV) birth dose administration within 7 days of birth in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data), Table S2: Factors associated with non-adherence to the three-dose hepatitis B virus (HBV) vaccine schedule (birth dose and two-dose pentavalent, with the birth dose received >7 days/not received) in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data), Table S3: Factors associated with non-adherence to the four-dose hepatitis B virus (HBV) vaccine schedule in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data).

Author Contributions: Conceptualisation, S.B., F.M., C.P. and L.P.; methodology, C.P., S.B., F.M. and L.P.; software, C.P. and L.P.; validation, C.P., S.B. and F.M.; formal analysis, L.P.; investigation, E.H.B., M.C., A.D., C.S., S.B., L.P. and G.M.; resources, E.H.B., M.C., A.D., C.S. and G.L.; data curation, L.P., E.H.B., M.C. and S.B.; writing—original draft preparation, L.P.; writing—review and editing, L.P., S.B., F.M., C.P., G.L., E.H.B., M.C., C.T.K., G.M., A.D. and C.S.; visualisation, L.P.; supervision, S.B., F.M., C.P., A.D. and C.S.; project administration, A.D., S.B., E.H.B., M.C., C.T.K. and C.S.; funding acquisition, S.B., A.D. and C.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The AmBASS research project was funded in full by the French National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS) under the auspices of the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM) (INSEMR-ANRS), grant number 12356.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and received ethical approval from the Senegalese National Ethical Committee for Research in Health (no. 082MSAS/DPRS/CNERS) and authorisation from the French Commission on Information Technology and Liberties (reference MMS/HG/OTB/AR181521).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data available on request due to privacy/ethical reasons.

Acknowledgments: We thank our partners at the National Viral Hepatitis Programme and Ministry of Health and Social Action in Senegal, all the healthcare workers and persons who agreed to participate in the study, as well as the field team: Modou Diome, Ndèye Selbé Diouf, Khadim

Gueye, Moussa Gueye, Ibrahima Ndaw, Fadiène Ndiaye, Mayé Ndour, Coumba Sandiane Sène (interviewers), Khady Ba Gaye, Fatima Sène (nurses), Ngor Gousse Faye, and Etienne Silmang Ndong (drivers). We also thank the French National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research for its financial and technical support, especially Nicolas Rouveau and Maria Camila Calvo Cortes. Finally, we thank Philippe Colson and Léa Luciani for the DBS quality control, as well as Jude Sweeney (Milan, Italy) for the English revision and copyediting of our manuscript. The ANRS 12356 AmBASS survey Study Group: Cyril Bérenger, Marwan al Qays Bousmah, Sylvie Boyer, Patrizia Carrieri, Marion Coste, Maëlle de Seze, Tchadine Djaogol, Gwenaëlle Maradan, Fabienne Marcellin, Carole Treibich, and Camelia Protopopescu (Aix Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France)); Elhadji Ba, Aldiouma Diallo, Fambaye Dièye, Assane Diouf, Elhadji Bilal Faye, Assane Ndiaye, Lauren Périères, Cheikh Sokhna, and Mouhamadou Baba Sow (Aix Marseille Univ, IRD, SSA, VITROME, Marseille, France and VITROME, Campus IRD-UCAD, Dakar, Senegal); Coumba Touré Kane, Gora Lo, Anna Julienne Selbé Ndiaye, and Samba Ndiour (Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Epidémiologique et de Formation, Dakar, Sénégal); Philippe Halfon and Sofiane Mohamed (Hôpital Européen, Marseille, France); Nicolas Rouveau, Maria-Camila Calvo Cortès, and Gabrièle Laborde-Balen (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites, Paris, France); Martine Audibert, Fatou Fall, Ibrahima Gueye, Karine Lacombe, Moussa Seydi, Yusuke Shimakawa, Edouard Tuaillon, and Muriel Vray (AmBASS scientific advisory board).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Razavi-Shearer, D.; Gamkrelidze, I.; Nguyen, M.H.; Chen, D.-S.; Van Damme, P.; Abbas, Z.; Abdulla, M.; Rached, A.A.; Adda, D.; Aho, I.; et al. The Polaris Observatory Collaborators Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *3*, 383–403. [CrossRef]
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results*; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): Seattle, WA, USA, 2020.
3. WHO. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021*; WHO: Geneva, Switzerland, 2016.
4. Spearman, C.W.; Afihene, M.; Ally, R.; Apica, B.; Awuku, Y.; Cunha, L.; Dusheiko, G.; Gogela, N.; Kassianides, C.; Kew, M.; et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: Strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 900–909. [CrossRef]
5. Edmunds, W.J.; Medley, G.F.; Nokes, D.J.; O'Callaghan, C.J.; Whittle, H.C.; Hall, A.J. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiol. Infect.* **1996**, 313–325. [CrossRef] [PubMed]
6. Martinson, F.E.A.; Weigle, K.A.; Royce, R.A.; Weber, D.J.; Suchindran, C.M.; Lemon, S.M. Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. *Am. J. Epidemiol.* **1998**, *147*, 478–487. [CrossRef] [PubMed]
7. Edmunds, W.J.; Medley, G.F.; Nokes, D.J.; Hall, A.J.; Whittle, H.C. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1993**, *253*, 197–201.
8. Shimakawa, Y.; Yan, H.-J.; Tsuchiya, N.; Bottomley, C.; Hall, A.J. 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*, e69430. [CrossRef] [PubMed]
9. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-July. *WHO Wkly. Epidemiol. Rec.* **2017**, *92*, 369–392.
10. Nayagam, S.; Thursz, M.; Sicuri, E.; Conteh, L.; Wiktor, S.; Low-Beer, D.; Hallett, T.B. Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 1399–1408. [CrossRef]
11. Mbengue, M.A.S.; Sarr, M.; Faye, A.; Badiane, O.; Camara, F.B.N.; Mboup, S.; Dieye, T.N. Determinants of complete immunization among senegalese children aged 12–23 months: Evidence from the demographic and health survey. *BMC Public Health* **2017**, *17*, 630. [CrossRef] [PubMed]
12. Peretti-Watel, P.; Cortaredona, S.; Ly, E.Y.; Seror, V.; Ndiaye, S.; Gaye, I.; Fall, M. Determinants of childhood immunizations in Senegal: Adding previous shots to sociodemographic background. *Hum. Vaccines Immunother.* **2020**, *16*, 363–370. [CrossRef]
13. WHO; UNICEF. *Senegal: WHO and UNICEF Estimates of Immunization Coverage: 2019 Revision*. 2020. Available online: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/sen.pdf (accessed on 7 May 2021).
14. Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie (ANSD) [Sénégal]. *Sénégal: Enquête Démographique et de Santé Continue (EDS-Continue 2019)*; ANSD and ICF: Rockville, MA, USA, 2020. (In French)
15. Kroger, A.; Bahta, L.; Hunter, P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practice Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available online: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf (accessed on 7 May 2021).
16. Guerra, F.A. Delays in Immunization Have Potentially Serious Health Consequences. *Pediatr Drugs* **2007**, *6*, 143–148. [CrossRef]

17. Soares-Weisner, K. Ompitmizing the Hepatitis B Vaccinaiton Schedules: Systematic Review Of Safety and Efficacy of Childhood Schedules Using Hepatitis B Containing Vaccines. Available online: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1 (accessed on 6 April 2021).
18. Delaunay, V.; Douillot, L.; Diallo, A.; Dione, D.; Trape, J.-F.; Medianikov, O.; Raoult, D.; Sokhna, C. Profile: The Niakhar Health and Demographic Surveillance System. *Int. J. Epidemiol.* **2013**, *42*, 1002–1011. [CrossRef] [PubMed]
19. Coste, M.; De Sèze, M.; Diallo, A.; Carrieri, M.P.; Marcellin, F.; Boyer, S. Burden and impacts of chronic hepatitis B infection in rural Senegal: Study protocol of a cross-sectional survey in the area of Niakhar (AmBASS ANRS 12356). *BMJ Open* **2019**, *9*, e030211. [CrossRef] [PubMed]
20. Programme National de Lutte Contre les Hépatites. *Strategic Plan against Viral Hepatitis in Senegal (2019–2023): Policy Brief*; Ministère de la Santé et de l'Action Sociale and Programme National de Lutte Contre les Hépatites: Dakar, Senegal, 2019.
21. Voxco—The Insights platform for Changemakers. Available online: https://www.voxco.com/ (accessed on 17 March 2021).
22. Miyahara, R.; Jasseh, M.; Gomez, P.; Shimakawa, Y.; Greenwood, B.; Keita, K.; Ceesay, S.; D'Alessandro, U.; Roca, A. Barriers to timely administration of birth dose vaccines in The Gambia, West Africa. *Vaccine* **2016**, *34*, 3335–3341. [CrossRef]
23. Sarker, A.R.; Akram, R.; Ali, N.; Chowdhury, Z.I.; Sultana, M. Coverage and Determinants of Full Immunization: Vaccination Coverage among Senegalese Children. *Medicina* **2019**, *55*, 480. [CrossRef]
24. Schoeps, A.; Ouédraogo, N.; Kagoné, M.; Sié, A.; Müller, O.; Becher, H. Socio-demographic determinants of timely adherence to BCG, Penta3, measles, and complete vaccination schedule in Burkina Faso. *Vaccine* **2013**, *32*, 96–102. [CrossRef]
25. Dionne-Odom, J.; Westfall, A.O.; Nzuobontane, D.; Vinikoor, M.J.; Halle-Ekane, G.; Welty, T.; Tita, A.T.N. Predictors of Infant Hepatitis B Immunization in Cameroon: Data to Inform Implementation of a Hepatitis B Birth Dose. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2018**, *37*, 103–107. [CrossRef] [PubMed]
26. Van de Ven, W.P.M.M.; Van Pragg, B.M.S. The demand for deductibles in private health insurance: A probit model with sample selection. *J. Econom.* **1981**, *17*, 229–252. [CrossRef]
27. 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**, *8*, 301. [CrossRef] [PubMed]
28. Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie (ANSD) [Sénégal]. *Sénégal: Enquête Démographique et de Santé Continue (EDS-Continue 2018)*; ANSD and ICF: Rockville, MA, USA, 2019. (In French)
29. Gibson, D.G.; Ochieng, B.; Kagucia, E.W.; Obor, D.; Odhiambo, F.; O'Brien, K.L.; Feikin, D.R. Individual level determinants for not receiving immunization, receiving immunization with delay, and being severely underimmunized among rural western Kenyan children. *Vaccine* **2015**, *33*, 6778–6785. [CrossRef]
30. Adetifa, I.M.O.; Karia, B.; Mutuku, A.; Bwanaali, T.; Makumi, A.; Wafula, J.; Chome, M.; Mwatsuma, P.; Bauni, E.; Hammitt, L.L.; et al. Coverage and timeliness of vaccination and the validity of routine estimates: Insights from a vaccine registry in Kenya. *Vaccine* **2018**, *36*, 7965–7974. [CrossRef]
31. Gram, L.; Soremekun, S.; ten Asbroek, A.; Manu, A.; O'Leary, M.; Hill, Z.; Danso, S.; Amenga-Etego, S.; Owusu-Agyei, S.; Kirkwood, B.R. Socio-economic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. *Trop. Med. Int. Health* **2014**, *19*, 802–811. [CrossRef]
32. Marefiaw, T.A.; Yenesew, M.A.; Mihirete, K.M. Age-appropriate vaccination coverage and its associated factors for pentavalent 1-3 and measles vaccine doses, in northeast Ethiopia: A community-based cross-sectional study. *PLOS ONE* **2019**, *14*, e0218470. [CrossRef]
33. Schweitzer, A.; Akmatov, M.K.; Krause, G. Hepatitis B vaccination timing: Results from demographic health surveys in 47 countries. *Bull. World Health Organ.* **2017**, *95*, 199G–209G. [CrossRef]
34. Djaogol, T.; Coste, M.; Marcellin, F.; Jaquet, A.; Chabrol, F.; Giles-Vernick, T.; Diallo, A.; Carrieri, M.P.; Boyer, S. Prevention and care of hepatitis B in the rural region of Fatick in Senegal: A healthcare workers' perspective using a mixed methods approach. *BMC Health Serv. Res.* **2019**, *19*, 627. [CrossRef]
35. Okwaraji, Y.B.; Mulholland, K.; Schellenberg, J.; Andarge, G.; Admassu, M.; Edmond, K.M. The association between travel time to health facilities and childhood vaccine coverage in rural Ethiopia. A community based cross sectional study. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 476. [CrossRef] [PubMed]
36. Masters, N.B.; Wagner, A.L.; Boulton, M.L. Vaccination timeliness and delay in low- and middle-income countries: A systematic review of the literature, 2007–2017. *Hum. Vaccines Immunother.* **2019**, *15*, 2790–2805. [CrossRef] [PubMed]
37. Gibson, D.G.; Ochieng, B.; Kagucia, E.W.; Were, J.; Hayford, K.; Moulton, L.H.; Levine, O.S.; Odhiambo, F.; O'Brien, K.L.; Feikin, D.R. Mobile phone-delivered reminders and incentives to improve childhood immunisation coverage and timeliness in Kenya (M-SIMU): A cluster randomised controlled trial. *Lancet Glob. Health* **2017**, *5*, e428–e438. [CrossRef]
38. Oyo-Ita, A.; Wiysonge, C.S.; Oringanje, C.; Nwachukwu, C.E.; Oduwole, O.; Meremikwu, M.M. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *7*, CD008145. [CrossRef]
39. Rainey, J.J.; Watkins, M.; Ryman, T.K.; Sandhu, P.; Bo, A.; Banerjee, K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. *Vaccine* **2011**, *29*, 8215–8221. [CrossRef]
40. Phillips, D.E.; Dieleman, J.L.; Lim, S.S.; Shearer, J. Determinants of effective vaccine coverage in low and middle-income countries: A systematic review and interpretive synthesis. *BMC Health Serv. Res.* **2017**, *17*, 681. [CrossRef] [PubMed]

4.4. Article 4 – Raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents en Afrique sub-Saharienne : Une revue systématique de la littérature

Bien que les taux de couverture vaccinale des enfants en ASS aient nettement augmenté depuis les années 2000, ceux-ci restent en dessous des objectifs de l'OMS. En conséquence, les maladies évitables par la vaccination demeurent un problème de santé publique majeur sur le continent. Afin de maitriser davantage ces maladies, il est essentiel de comprendre les causes sous-jacentes d'une couverture vaccinale insuffisante en identifiant les obstacles à la vaccination au niveau local.

Ce quatrième article avait pour objectif de passer en revue les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents, telles qu'exprimées par les communautés en ASS.

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Nous avons utilisé les bases de données PubMed, Web of Science, African Index Medicus et African Journals Online pour identifier les articles publiés entre 2010 et 2020 sur les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination des enfants et adolescents en ASS, telles qu'exprimées par les communautés. Nous avons développé un score de pertinence, et seules les études avec un score d'au moins 3 sur 5 ont été sélectionnées pour l'analyse finale. Nous avons classé les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination en 11 thèmes différents.

Nous avons inclus 37 articles dans la revue. Cependant, moins de la moitié des articles ont rapporté séparément les raisons de non-vaccination et de sous-vaccination. Nous avons donc regroupé ces deux variables d'intérêt en « vaccination incomplète ».

Les raisons de vaccination incomplète les plus couramment citées étaient liées au manque de temps des parents (ex : dû au travail, aux files d'attente dans les centres de vaccination, ou aux horaires de vaccination inconvénients), aux croyances et connaissances des communautés vis-à-vis de la vaccination (ex : manque de connaissances sur les vaccins ou les horaires/lieu de vaccination, peur des effets secondaires) ainsi qu'à des problèmes liés aux services de vaccination (ex : occasions manquées de vaccination, personnel absent, matériel insuffisant).

Cette revue est la première revue systématique de la littérature à identifier les raisons de vaccination incomplète des enfants et adolescents en ASS, telles qu'exprimées par les communautés. Nos résultats montrent que peu d'études séparent les raisons de non-

vaccination et de sous-vaccination, alors que les raisons sous-jacentes, et donc les interventions requises, sont différentes dans ces deux situations. Les résultats mettent également en évidence que les raisons de vaccination incomplète sont multiples. Une communication efficace et pertinente autour de la vaccination, ainsi que l'adaptation de l'organisation des services de vaccination au contexte local sont deux interventions clés pour améliorer la vaccination en ASS.

L'article est en cours de finalisation. Les annexes de l'article sont présentées dans l'annexe F.

Reasons given for non-vaccination and under-vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa: A systematic review

Authors : Lauren Périères[1], Valérie Séror[2,3], Patrick Peretti-Watel[2,3]

Affiliations :

[1] VITROME, Campus IRD-UCAD, Dakar, Senegal

[2] Aix Marseille Univ, IRD, SSA, VITROME, Marseille, France

[3]ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France

1. Introduction

Although routine childhood vaccination coverage in Africa has significantly improved since the 2000s, overall coverage rates remain below expected targets [1]. According to the 2019 World Health Organisation (WHO)/UNICEF estimates, coverage with three doses of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP3) – used as a proxy for full childhood vaccination coverage – in Africa have stagnated below 80% during the past decade. Furthermore, 9.4 million of the 19.7 million non-vaccinated and under-vaccinated (without DTP3) children worldwide live in Africa, primarily in Nigeria, the Democratic Republic of the Congo, Ethiopia and Angola [2].

As a consequence, vaccine-preventable diseases (VPDs) are a major public health threat in Africa. More than 30 million children under-five suffer from VPDs each year, accounting for a third of VPDs incidence worldwide [1]. Moreover, over half a million children die from VPDs annually on the continent, mainly due to pneumococcal diseases and rotavirus [1].

Political commitment to improve vaccination coverage in Africa and reduce VPDs has increased in recent years. The Addis Declaration on Immunisation was endorsed by African Heads of State in January 2017, and commits to advance universal access to immunisation across the continent [3]. In 2018, the 2030 Ambition for Immunisation in Africa [1] was published by the WHO African Region and aims to (i) sustain the control, elimination or eradication of poliomyelitis, rubella, tetanus, measles, and hepatitis B; (ii) reduce mortality attributable to rotavirus, cervical cancer, pneumococcal diseases, and malaria and; (iii) empower high risk countries to fight against meningitis, cholera, yellow fever, and typhoid. These aims will help countries reach Universal Health Coverage and the Sustainable Development Goals.

To achieve the full benefits of vaccination, it is important to understand the underlying causes of low vaccination by researching the barriers to vaccination at a local level. This has been identified as a key research area in the Addis Declaration on Immunisation [4] and the WHO Immunisation Agenda 2030 [5]. These results will help shape key messages and strategies to address these barriers.

A few systematic reviews have studied the barriers to complete childhood vaccination in low- and middle-countries [6–11]. These studies mainly focused on the sociodemographic factors associated with incomplete vaccination. However, sociodemographic predictors of vaccination are not sufficient to understand the barriers to vaccination. Indeed, it is important to understand

the reasons that drive caregivers to incompletely vaccinate children [12]. Although three systematic reviews also looked at the reasons for incomplete vaccination, they did not report the reasons separately from the factors [6,7,11] and only one of them was specific to sub-Saharan Africa [11].

This systematic literature review aims to identify the reasons given by community members for non-vaccination, under-vaccination, and untimely vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa. The results of this review will help guide policy makers to achieve the benefits of vaccination in sub-Saharan Africa.

2. Methods

This systematic review followed guidelines from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [13]. The review protocol was registered in PROSPERO (CRD42020178123).

2.1. Search strategy

PubMed, Web of Science, PsycINFO, African Index Medicus and African Journals Online databases were searched on 03 March 2020 using a combination of terms referring to under-vaccination, non-vaccination, and delayed vaccination (see Table 1). No restrictions on the publication date and the language were set. Authors were contacted when the full text article could not be accessed. The reference sections of the articles assessed for eligibility were also examined to supplement the search. Searches were re-run prior to final analysis on 11 December 2020. The reference management software Zotero (Centre for History and New Media, George Mason University) was used to manage the literature search output and remove duplicates.

2.2. Study selection and quality assessment

The criteria for the review were the following:

- Population: Children and adolescents (birth to 19 years) in the general population, living in sub-Saharan Africa and eligible for vaccination
- Exposure: Childhood and adolescent vaccines, regardless of the vaccine delivery strategy (e.g.: routine vaccination services, vaccination campaigns)
- Comparator: Not applicable
- Outcomes: Reasons given for non-vaccination (i.e., receiving no vaccine doses), under-vaccination (i.e., receiving at least one but not all recommended vaccine doses), and untimely vaccination (i.e., receiving the recommended vaccines but not within the recommended delays).
- Study design: studies had to be (i) empirical; (ii) observational or interventional (if reasons for non-vaccination, under-vaccination, or delayed vaccination are reported); and (iii) qualitative, quantitative or mixed methods.

Titles and abstracts were screened independently by three reviewers (LP, VS, PPW) for inclusion criteria and inconsistencies were discussed. As too few studies (less than five) reported the reasons for delayed vaccination, this outcome was dropped. Additionally, studies published before 2010 were excluded because the systematic review by Rainey and colleagues [6] identified reasons and factors for non-vaccination and under-vaccination of children in low- and middle-income countries using literature published before 2010.

Two authors (LP, PPW) independently assessed full-text publications for eligibility and differences between authors were resolved by consensus.

The level of relevance of the eligible articles was assessed by one author (LP) and reviewed by another (PPW) according to the five criteria: (1) one of the study objectives was to investigate the reasons for non-vaccination and/or under-vaccination, (2) the study took place in a community setting, (3) the study linked the reasons to children's vaccination status, (4) the results were reported in sufficient detail, (5) the findings were compared to the results of other studies. Only articles meeting at least 3 of these 5 criteria were included in the review.

2.3. Data extraction

One author (LP) extracted data from the included studies using a standardised Excel form. Data were reviewed by another author (PPW). The following information was extracted from each study: authors, publication year, study setting (country, level [i.e., national, state/region, local], community/health facility based, rural/urban), study design, study population, whether the child's or adolescent's vaccination status known, data collection methods (quantitative/qualitative), outcomes measured (non-vaccination/under-vaccination) and the reasons for non-vaccination and under-vaccination.

Reasons were categorised according to a modified version of the themes in the review by Rainey and colleagues [6], which were adapted from the "Classification of Factors Affecting Receipt of Vaccines" from Vaccines (5th Edition) [14]. Each reason was classified into one theme and was weighted equally regardless of study type or the study sample size. The eleven themes were: time constraints, lack of knowledge regarding vaccination, unavailable vaccines or personnel in healthcare facilities, missed opportunities for vaccination, beliefs about vaccination, fear of minor side effects, poor access to vaccination services, poor relationship with healthcare providers, social or cultural pressure against vaccinations, cost related to vaccination and unexplored/unexplained reasons.

The main results are reported distinguishing the results from quantitative studies and qualitative ones, where possible/relevant.

3. Results

3.1. Literature search

The database search generated 538 articles. After removing duplicates, we reviewed 381 abstracts and assessed 89 full-text articles for eligibility. We assessed the relevance of 71 eligible articles of which 37 were included in the literature review. Among these, 18 were identified through the references of the 71 eligible articles (Figure 1).

3.2. Study characteristics

Twenty-four studies had a relevance score of three, nine had a score of four and four had a score of five. Studies were conducted in 11 different countries: Nigeria (12 studies), Uganda (7), Ethiopia (5), Kenya (3), Burkina Faso (2), Cameroon (2), Malawi (2), Ghana (1), Guinea-Bissau (1), South Sudan (1) and Tanzania (1). Most studies were conducted in the community setting (33) and at a local level (town/municipality/district/county) (28). Eight studies were conducted in rural areas, eight in urban areas, and 20 in both rural and urban areas (the setting was not specified in one study). In the majority of studies, data collection took place between 2010 and 2015 (18), and caregivers, including mothers, were interviewed (33).

All studies were cross-sectional. Five studies only identified the reasons for under-vaccination and 12 only examined the reasons for non-vaccination. Twenty studies explored the reasons for both non-vaccination and under-vaccination; three studies reported the reasons separately whilst 17 studies did not distinguish the reasons for non-vaccination and under-vaccination. Reasons for non-vaccination and under-vaccination were identified using quantitative methods in 25 studies, using qualitative methods in eight studies, and four studies used both methods. Sixteen studies reported reasons for non-vaccination and under-vaccination with one type of vaccine (measles, polio, human papillomavirus [HPV], hepatitis B birth dose [HepB-BD], influenza, diphtheria-tetanus-pertussis [DTP], Bacillus Calmette Guerin [BCG]), and twenty-one studies reported reasons for several routine vaccines (such as the combination of BCG, polio, pentavalent/DTP, rotavirus, yellow fever, measles, etc.). Table 2 presents the characteristics of the studies.

3.3. Reasons for incomplete vaccination (narrative synthesis)

As 17 studies did not report the reasons for non-vaccination and under-vaccination separately, we considered these two outcomes as "incomplete vaccination" [15].

The most frequently mentioned reasons for incomplete vaccination were related to: time constraints (27 studies), lack of knowledge regarding vaccinations (26), the unavailability of vaccines/personnel in healthcare facilities (26), missed opportunities for vaccination (25), fear of minor side effects (23), poor access to vaccination services (21) and beliefs about vaccination (17).

In the narrative synthesis, reasons are presented from the most to the less frequently reported. The study findings are presented in Table S1 in the appendices.

3.3.1. *Time constraints*

In 27 studies [12,15–40], children and adolescents were incompletely vaccinated because of their caregiver's time constraints: caregivers were unavailable, waiting times at vaccination centres were too long and/or vaccination times were inconvenient.

These three reasons were reported separately in quantitative studies. Caregivers were unavailable to bring their child for vaccination because they were too busy (work, travel) or were sick [12,15,18,19,23,26,27,31–39]. This was mentioned by more than 10% of caregivers in twelve studies [12,15,23,26,27,31,32,34–38]. On the other hand, long waiting times [18,24,27–30,33–35,37,39], and inconvenient vaccination times [16,24,27,29,30,33–37] were less frequently mentioned (generally by less than 10% of participants).

Qualitative results showed that in most settings, women were responsible for childcare (including vaccination activities) as well as for other household and economic activities. Vaccination was therefore seen as both a time and an economic constraint [17,20–22,25,40]. Often, vaccination times were not adapted to women's working hours [20] and women did not have time to wait in healthcare facilities for vaccination [21,22,25,40]. One study in Nigeria found that men could not take time off work to bring their child for vaccination, due to high job insecurity in the area [20].

3.3.2. Lack of knowledge regarding vaccination

Lack of knowledge regarding vaccines and the organisation of vaccination services was a reason for incomplete vaccination in 26 studies [16,18,12,22,24–30,33–36,15,37–46], on both specific vaccines and routine vaccines.

Lack of knowledge regarding vaccination included: not knowing about the vaccine or vaccination in general [16,28,34,43], not knowing the benefits or understanding the need for vaccination [12,15,25–27,36,45], and not knowing the vaccination schedule [12,15,24,26,27,33,36,43–45]. In eight quantitative studies, more than 20% of participants said that they lacked knowledge of vaccination [12,15,16,26,39,43,44,46]. In qualitative results, some caregivers believed that children only needed one vaccine dose to be immunised, or that the child did not need additional vaccines [12,26].

Community members were sometimes unaware of the organisation of vaccination services. For example, they did not know the place and/or time of vaccination [15,16,25,27,29,34–37,37,45], or were unaware of the vaccination program or campaign [29,30,33,41,42]. Eight studies were on vaccines delivered through vaccination campaigns: (measles [16,22,29], HPV [30,38,41,46], polio[42], flu [34]). This was rarely cited in quantitative studies (mentioned by less than 10% of participants [15,16,18,26,29,30,33–37,41,42,45]). In two studies parents did not differentiate mass vaccination campaigns from routine immunisation, and were therefore waiting for the vaccinators to come visit their homes to perform routine vaccines [12,26]. Qualitative results showed that mothers who travelled frequently did not know they could receive vaccination services in facilities outside their residential area [40] and that caregivers thought that children without a birth certificate could not be vaccinated in healthcare facilities [22].

3.3.3. *Unavailable vaccines/personnel at healthcare facilities*

In 26 studies [12,15,18–24,26–29,31–33,35–37,39,40,42,44,45,47,48], children and adolescents were incompletely vaccinated because there were no vaccines in healthcare facilities, or vaccinators were absent/unavailable.

Vaccine unavailability was an issue for at least 20% of participants in most of the quantitative studies [12,19,23,24,28,32,33,35,44,45]. Qualitative results showed that caregivers went to vaccination services several times but there were no vaccines, which discouraged them from going anymore [21,22,40]. In Uganda, vaccines were stored at headquarters as healthcare facilities did not have refrigerators, but it could take healthcare workers several hours to get the vaccines [21].

The unavailability or absence of vaccinators was mostly reported on specific vaccines administered through campaigns. This was rarely cited as a reason in quantitative studies (reported by less than 10% of participants [15,27,29,33,35–37]) except in polio campaigns in Kenya [47] and Nigeria [42], where respectively 44% and 25% of participants said that children were not vaccinated because vaccinators did not do the home visits.

3.3.4. Missed opportunities for vaccination

In 25 studies [12,15,17–19,24,26–35,37,40,41,44,46–49], children and adolescents were incompletely vaccinated because of missed opportunities for vaccination; mostly due to wrong contraindications and the child's absence during vaccination times. These were only mentioned in quantitative studies.

Wrong contraindications included the child being ill at the time of vaccination [18,24,26,27,29–35,37,49], caregivers believing that the child had already been vaccinated or was not at risk [12,15,29,30,49] or that child was too young [12,29,30,49]. These were frequently mentioned (by more than 10% of participants [12,15,19,24,26,32–35,41]).

The child's absence at the time of vaccination was mentioned in seven studies, mainly during school or community vaccination campaigns (i.e., polio [47,49], HPV [30,46], flu [34]).

Other missed opportunities to vaccinate, which were less frequently reported, included giving birth on a day when no vaccination sessions were being held [32,44], not having a vaccination card [19], healthcare workers not checking the child's vaccination status [17], caregivers missing the appointment date [28,40], and healthcare workers refusing to vaccinate [17,28,35].

3.3.5. *Fear of minor side effects*

In 23 studies [12,15–17,20,22,24–31,33–39,45,46], children and adolescents were incompletely vaccinated because their caregivers feared vaccination minor side effects. This was mentioned in studies on HPV [30,38,46], influenza [34], measles [16,22,29] and routine vaccines [12,15,17,20,24–28,31,33,35–37,39,45]. In most studies using quantitative methods, this was a reason for incomplete vaccination for at least 10% of participants [15,16,24,26,28,31,35,37–39,45,46]. Qualitative results revealed that fever [17,20] and crying [20,25] were the most cited side effects. In one study, "paralysis of the leg" and becoming "lame" were also mentioned [20]. Some caregivers were scared of the vaccination side effects because the vaccine was new and therefore untested before (e.g. flu vaccines) [34], they had seen other children with side effects following vaccination [22] or their child already had vaccination side effects [20,25].

3.3.6. Poor access to vaccination services

Poor access to vaccination services was reported as a reason for incomplete vaccination in 21 studies [12,15,16,18,20–22,24,26–29,34–39,43,44,48], in both rural and urban areas. The findings of quantitative and qualitative studies were similar. The distance to the vaccination point was reported as a reason for non-vaccination and under-vaccination in the majority of studies [12,15,16,18,20,21,26–29,34–37,43,44,48], and was frequently reported by the caregivers in quantitative studies (by more than 10% of study participants [15,16,18,26–28,35,36,43,48]). Three studies mentioned transportation cost [12,20,38] as a reason for incomplete vaccination.

3.3.7. Beliefs about vaccination

In 17 studies [12,18,20,22,24,26,30,32,34,37,41–43,46,49,50,25], children and adolescents were incompletely vaccinated because of their caregiver's beliefs about vaccination.

Participants believed that vaccines caused serious adverse events, and this was cited by at least 20% of participants [18,32,37,42,46,49] in most quantitative studies. In particular, participants thought that vaccines could cause infertility (e.g. in studies on HPV vaccines [46,49]), had heard myths and rumours about the negative consequences of vaccines on health [24,37,43], and did not trust the government [42,49]. In qualitative results, participants believed that receiving too many vaccines was harmful for children [12,25] and that vaccines caused infertility, diseases, physical disability or death [12,20,25]. Some also thought that vaccinators gave expired vaccines and that the government had a hidden agenda [20,22].

On the other hand, some participants thought that vaccines were not effective. Five studies were on measles [22], polio [42,49], and flu [34] vaccines. At least than 10% of participants cited this reason in the most of quantitative studies [37,49,42]. In qualitative results, participants believed that vaccination did not protect against diseases [12,22] and thought that there was no difference between vaccinated and unvaccinated children [22]. In Uganda, some caregivers believed that healthcare workers only gave expired vaccines which could cause disability or death [20].

3.3.8. *Poor relationship with healthcare providers*

In 16 studies, participants mentioned the poor relationship with healthcare providers as a reason for incomplete vaccination [12,19–21,25–28,33,35,39,40,42,43,45,50].

Respondents criticised healthcare workers' attitude (i.e., unkind, disrespectful, rude, unfriendly). In quantitative studies, this was rare (mentioned by less than 10% of participants [12,26,27,33,39,42,43]). In qualitative studies, participants gave specific situations in which the attitude of healthcare providers attitudes dissuaded them from using vaccination services, for example if they had dirty baby shawls [20], had lost their child's vaccination card or had forgotten the previous vaccination appointment date [25,40] .

Participants also criticised the quality of vaccination services. In Uganda [21], and Burkina Faso [25] caregivers criticised the ways in which caregivers performed vaccination (e.g., hurting the child) and in Ethiopia, caregivers felt that healthcare providers did not give them sufficient information on vaccination [40].

3.3.9. *Social or cultural pressure against vaccination*

In 13 studies [12,17,20,23,25–28,30,38,39,46,50], participants explained that social or cultural pressure against vaccination dissuaded them from completely vaccinating children and adolescents. Studies were conducted in nine different countries. The majority were on routine vaccines, three were on the HPV vaccine and one was on polio vaccine. Qualitative data was the most informative.

In quantitative studies in Kenya [38], Uganda [39], Malawi [30], South Sudan [27] and Tanzania [46], participants experienced social pressure against vaccination came from community members (e.g. family, friends, parents). However, this was rare (generally cited by less than 10% of participants).

Pressure against vaccination from the husband or partner was mentioned in Nigeria [12,17], Uganda [20,39] and Kenya [38]. In three quantitative studies, this was a reason to incompletely vaccinate children for more than 10% of participants [12,38,39]. Qualitative results revealed that women needed their husband's consent to immunise their child [17] and feared going against their husband's will [17,20]. Partners refused to have their child vaccinated because the child would suffer afterwards or because they were not vaccinated themselves [17,20].

In studies in Nigeria [12,50], Malawi [23], Burkina Faso [25], Cameroon [26], and Ethiopia [28] children were incompletely vaccinated for cultural or religious reasons. For example, in some settings, mothers needed to stay in the family compound after the child's birth [12,25].

3.3.10 *Cost related to vaccination*

Vaccines are usually free within the EPI but in 10 studies, cost was a reason for incomplete vaccination [12,15,16,22–27,30,32,33,35,37–39,42,45,47,48,50]. Six studies were on routine vaccines [18,20,26,27,33,39] and the others were on measles [22], HPV [43], HepB0 [44] and BCG [48]. In most studies, the type of cost was not detailed, but in one study caregivers had to pay for syringes and vaccination cards [26], In more than half of quantitative studies, this was frequently mentioned (at least 10% of participants [18,26,39,43,48]). In qualitative results, vaccinators charged for EPI services [21,22,27].

3.3.11 Reasons not explored or not explained

In 21 studies [12,22–26,30–32,35,38,39,45–50], the reasons for incomplete vaccination were not specified. For example, the reasons included "unspecified worries", "disinterest", "maternal disapproval" "lack of interest", "lack of faith" (without specifying what was meant by "faith") and were frequently mentioned in quantitative studies (more than 10% of caregivers [12,15,16,23,24,26,27,30,35,37–39,42,45,48]).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first systematic review to identify the reasons expressed by community members for incomplete vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa. We found that only half of the studies reported the reasons for non-vaccination and under-vaccination separately and therefore considered these two outcomes as "incomplete vaccination". The most common reasons for incomplete vaccination were related to caregiver's time constraints, lack of knowledge regarding vaccination, the unavailability of vaccines or personnel in healthcare facilities, missed opportunities for vaccination, caregiver's fear of minor side effects, poor access to vaccination services, and caregiver's vaccination beliefs.

4.1. Comparison with other systematic reviews

We identified three systematic reviews on the reasons and factors of incomplete childhood vaccination in low- and middle-income countries, one of which focused on sub-Saharan Africa [6,7,11]. These reviews did not study separately the reasons (expressed by individuals) and the factors (obtained through statistical analysis) for incomplete vaccination. One review reported separately the reasons for non-vaccination and under-vaccination [6]. The themes we used to categorise the reasons were adapted from those used by two reviews [6,7] and were slightly different from those of the review by Bangura et al. [11], which divided the reasons into parenteral/caretaker barriers, health system barriers and provider barriers, without further sub-categories.

The reasons we identified are similar to those reported in the reviews, but the relative importance of these reasons slightly differ. Bangura et al. [11] found that parental/caretakers' barriers were the main reasons/factors for incomplete vaccination, whilst Favin et al.[7] found that these were mainly related to vaccination systems. In the review by Rainey et al.[6], the main reasons/factors for under-vaccination were related to vaccination systems, and those for non-vaccination were related to parenteral attitudes and knowledge. However, in our study, both parental/caretakers' and healthcare system barriers seem to be equally important reasons for the incomplete vaccination of children in sub-Saharan Africa.

4.2. Public health implications

The wide range of reasons identified calls for a multi-faceted approach to reach incompletely vaccinated children and achieve the full benefits of vaccination in sub-Saharan Africa [6]. We identified two types of interventions that can help address most barriers to vaccination: (i) improving and reinforcing communication around vaccines and (ii) improving the organisation of vaccination services. Interventions need to be locally adapted, depending on the knowledges, perceptions, and social norms around vaccination.

Improving and reinforcing communication around vaccines

Caregiver's lack of knowledge regarding vaccines and/or the organisation of vaccination services were reasons for incomplete vaccination in the majority of studies [12,15,16,18,22,24–30,33–

46,50]. However, good knowledge of vaccines is important for effective vaccine acceptance and utilisation [11]. Therefore, health education programs targeting those responsible for vaccination are essential to strengthen their understanding on the purposes and benefits of vaccination, vaccination schedules, as well as the organisation of vaccination services. These programs can be delivered in healthcare services but also in community settings [7].

The beliefs and perceptions of caregivers and community members about vaccination are also key for childhood vaccination. Indeed, beliefs that vaccines cause serious adverse events or are not effective [12,15,18,20,22,24–27,27,30,32–34,37,41–43,45,46,49,50], caregiver's fear of minor side effects [12,15–17,20,22,24–31,33–39,45,46], and pressures against vaccination from partners, community members, or religious authorities [12,17,20,23,25–28,30,38,39,46,50] were frequently mentioned as reasons for incomplete vaccination. To address these issues, understanding the concerns and points of view of communities regarding vaccination and involving the entire community in the response (including men, religious leaders, and community leaders) are important. Indeed, although women were generally responsible for child vaccination, the community had a strong influence on the final decision in some settings. Some interventions include informing community members about the risks and benefits of vaccination and how to handle common side effects [7], improving counselling at vaccination sites [7], and developing approaches that acknowledge parental concerns and try to correct their misconceptions [11].

Finally, to address missed opportunities for vaccination [12,15,17–19,24,26–35,37,40,41,44,46–49] and poor relationships with healthcare providers [12,19–21,25–28,33,35,39,40,42,43,45,50], improved communication within healthcare services is necessary. For instance, interventions include improving the treatment of staff and providing supportive supervision, providing training on vaccination, and ensuring that all health staff know and accept the national contraindications policy [7].

Improving the organisation of vaccination services

Poor or insufficient organisation of vaccination services is an important reason for incomplete vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa. Indeed, caregiver's time constraints and/or long waiting times at vaccination services [12,15–40], the unavailability of vaccines and/or personnel at vaccination sites [12,15,18–24,26–29,31–33,35–37,39,40,42,44,45,47,48] and missed opportunities for vaccination [12,15,17–19,24,26–35,37,40,41,44,46–49] were common in the studies identified.

To reduce waiting times at vaccination services, vaccination sessions could be regularly organised at times where most caregivers are available and caregivers could also be encouraged, where possible, to come throughout the vaccination hours to avoid long waiting times [7]. If needed, employers could be encouraged to exceptionally allow caregivers to attend vaccination services during working hours [7].

Furthermore, skills and performance in forecasting stocks of vaccines, supplies and equipment, as well as in their storage should to be improved [7]. For instance, each facility director should be responsible for ensuring that vaccination services are available when they should be, that staff are present and that services are still available when staff are away [7].

Poor access to vaccination services was mentioned in several studies [12,15,16,18,20–22,24,26–29,34–39,43,44,48] and could be reduced by identifying the largest pockets of incompletely vaccinated children and increasing outreach activities in these areas.

4.3.3. Further research

Although EPI vaccines are free, the cost related to vaccination was a barrier to vaccination in several studies [18,21,22,26,27,33,39,43,44,48] but only a few studies gave details on the types of costs (e.g., syringes, vaccination cards). Therefore, further research on the type of vaccination

costs incurred by households is needed to then determine how these barriers can be overcome (e.g., improved communication on free EPI vaccines). Second, reasons for incomplete vaccination should be more fully investigated in quantitative studies to understand the barriers to vaccination. Indeed, in more than half the studies [12,22–26,30–32,35,38,39,45–50], reasons for incomplete vaccination were not further explored (e.g., "unspecified worries", "disapproval"), whereas these were frequently mentioned.

4.3.4. Methodological issues in the studies

The main limitation of the studies included is that half of them do not differentiate non-vaccination from under-vaccination, whereas the underlying reasons in each situation generally differ. For example, two studies in Nigeria [12,15] found that the reasons for non-vaccination were related to demand factors (e.g., beliefs, lack of faith vaccination, ignorance of vaccination), whilst supply factors, misunderstanding of the full vaccination schedule and physical inconvenience were important for under-vaccination. Similarly, a systematic review highlighted that most reasons for non-vaccination were linked to demand side factors (parenteral attitudes and knowledge), and those for under-vaccination were linked to immunisation systems [6]. The strategies to address non-vaccination and under-vaccination therefore differ [6,12]. For instance, reasons for non-vaccination that relate to individual's beliefs about vaccination may require an understanding of the underlying causes of non-vaccination and locally adapted communication strategies. To reduce under-vaccination, it may be necessary to provide the correct information on vaccine schedule and timing and organise vaccination systems more effectively.

Other limitations include potential recall bias of the reasons for incomplete vaccination in older children and selection bias as participants were purposefully selected in some studies.

4.3.5. Limitations of this systematic review

Our study has several limitations. First, we may have been unable to locate all relevant articles published during the specified review period, and some subjective judgement may have been employed in selecting relevant articles for full review. However, subjectivity was minimised by using a set of pre-defined inclusion criteria. Furthermore, we did not search for grey literature, whereas information from varied sources can be used to better understand reasons for incomplete vaccination and enhance the development of effective strategies to address these barriers.

Second, the categories used to differentiate the reasons were functional and based on previous literature reviews. We tried to have as many relevant categories as possible, but these categories may not fully capture the multi-causality of incomplete vaccination. The classification was not always straightforward as some reasons could cross categories, but these were discussed in pair.

Third, because the review focused on qualitative reasons linked to incomplete vaccination from different study designs, sample sizes and methodologies (e.g., focus group discussions, open-ended questions, structured or semi-structured questionnaires), we did not assess the reasons identified through various methodologies and each reason was abstracted and weighted equally. This might have increased the relative importance of reasons that did not have strong impact on vaccination status. The frequency of each reason were an attempt to see the relative importance of each reason, but should be interpreted with caution due to the diverse nature of the studies included.

Finally, the reasons were not specific to the type of vaccine or the timing. Furthermore, the studies were only conducted in 12 countries and cannot be representative of a region or even a country.

This literature review provides an overview of the reasons for incomplete of children and adolescents in sub-Saharan Africa, using literature published between 2010 and 2020. In contrast with previous literature reviews, this study solely focuses on the reasons of incomplete vaccination as expressed by the communities. We found that few studies studied the reasons for non-vaccination and those for under-vaccination separately. However, the reasons in each situation generally differ and therefore so do public health interventions needed. The review highlights the multiplicity of reasons for incomplete vaccination and suggests that to achieve the full benefits of vaccination, strengthening communication around vaccination and improving the organisation of vaccination services are essential.

References

[1] WHO. Business case for WHO immunization activities on the African continent: 2018-2030. Brazzaville: World Health Organization; n.d.

[2] WHO, UNICEF. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage: 2019 WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage 2020.

[3] Addis Declaration on Immunization. Ministerial Conference on Immunization in Africa n.d. http://immunizationinafrica2016.org/ministerial-declaration-english (accessed May 27, 2021).

[4] WHO Regional Office for Africa. Roadmap for implementing the Addis Declaration on Immunization: Advocacy, Action, and Accountability 2017.

[5] WHO. Immunization Agenda 2030: A global strategy to leave no one behind 2020.

[6] Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. Vaccine 2011;29:8215–21. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.096.

[7] Favin M, Steinglass R, Fields R, Banerjee K, Sawhney M. Why children are not vaccinated: a review of the grey literature. International Health 2012;4:229–38. https://doi.org/10.1016/j.inhe.2012.07.004.

[8] Sridhar S, Maleq N, Guillermet E, Colombini A, Gessner BD. A systematic literature review of missed opportunities for immunization in low- and middle-income countries. Vaccine 2014;32:6870–9. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.063.

[9] Tauil M de C, Sato APS, Waldman EA. Factors associated with incomplete or delayed vaccination across countries: A systematic review. Vaccine 2016;34:2635–43. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.016.

[10] Phillips DE, Dieleman JL, Lim SS, Shearer J. Determinants of effective vaccine coverage in low and middle-income countries: a systematic review and interpretive synthesis. BMC Health Serv Res 2017;17:681. https://doi.org/10.1186/s12913-017-2626-0.

[11] Bangura JB, Xiao S, Qiu D, Ouyang F, Chen L. Barriers to childhood immunization in sub-Saharan Africa: A systematic review. BMC Public Health 2020;20:1108. https://doi.org/10.1186/s12889-020-09169-4.

[12] Babalola S. Maternal reasons for non-immunisation and partial immunisation in northern Nigeria. J Paediatr Child Health 2011;47:276–81. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01956.x.

[13] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLOS Medicine n.d.;6:e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097.

[14] Hadler S, Hadler V, Okwo-Bele J, Cutts F. Immunization in developing countries. Vaccines. 5th edition, 2008, p. 1541–72.

[15] Sato R. Differential determinants and reasons for the non- and partial vaccination of children among Nigerian caregivers. Vaccine 2020;38:63–9. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.097.

[16] Abebe AM, Mengistu T, Mekuria AD. Measles case, immunization coverage and its determinant factors among 12-23 month children, in Bassona Worena Woreda, Amhara Region, Ethiopia, 2018. BMC Res Notes 2019;12:71. https://doi.org/10.1186/s13104-019-4104-8.

[17] Adamu AA, Uthman OA, Gadanya MA, Cooper S, Wiysonge CS. Using the theoretical domains framework to explore reasons for missed opportunities for vaccination among children in Kano, Nigeria: a qualitative study in the pre-implementation phase of a collaborative quality improvement project. Expert Rev Vaccines 2019;18:847–57. https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1643720.

[18] Abdulraheem IS, Onajole AT, Jimoh AAG, Oladipo AR. Reasons for incomplete vaccination and factors for missed opportunities among rural Nigerian children. Journal of Public Health and Epidemiology 2011;3:194–203.

[19] Atwiine B, Rukundo A, Elias B, MacDonald NE. Reasons for non-timely completion of the routine infant immunization schedule by children in rural South West Uganda. Can J Public Health 2016;106:e564. https://doi.org/10.17269/cjph.106.5393.

[20] Babirye JN, Rutebemberwa E, Kiguli J, Wamani H, Nuwaha F, Engebretsen IM. More support for mothers: a qualitative study on factors affecting immunisation behaviour in Kampala, Uganda. BMC Public Health 2011;11:723. https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-723.

[21] Babirye JN, Engebretsen IM, Rutebemberwa E, Kiguli J, Nuwaha F. Urban settings do not ensure access to services: findings from the immunisation programme in Kampala Uganda. BMC Health Serv Res 2014;14:111. https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-111.

[22] Cockcroft A, Usman MU, Nyamucherera OF, Emori H, Duke B, Umar NA, et al. Why children are not vaccinated against measles: a cross-sectional study in two Nigerian States. Arch Public Health 2014;72:48. https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-48.

[23] Holte JH, Mæstad O, Jani JV. The decision to vaccinate a child: an economic perspective from southern Malawi. Soc Sci Med 2012;75:384–91. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.03.015.

[24] Itimi K, Dienye PO, Ordinioha B. Community participation and childhood immunization coverage: A comparative study of rural and urban communities of Bayelsa State, south-south Nigeria. Niger Med J 2012;53:21–5. https://doi.org/10.4103/0300-1652.99826.

[25] Kagone M, Ye M, Nebie E, Sie A, Muller O, Beiersmann C. Community perception regarding childhood vaccinations and its implications for effectiveness: a qualitative study in rural Burkina Faso. BMC Public Health 2018;18:324. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5244-9.

[26] Kwedi Nolna S, Bonono C-R, Nsangou Moncher M, Bindé T, Nolna D, Ongolo Zogo P. Factors influencing the performance of routine immunization in urban areas: A comparative case study of two cities in Cameroon: Douala and Yaoundé. Vaccine 2018;36:7549–55. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.048.

[27] Mbabazi W, Lako AK, Ngemera D, Laku R, Yehia M, Nshakira N. Maiden immunization coverage survey in the republic of South Sudan: a cross-sectional study providing baselines for future performance measurement. Pan Afr Med J 2013;16:110. https://doi.org/10.11604/pamj.2013.16.110.3164.

[28] Mekonnen AG, Bayleyegn AD, Ayele ET. Immunization coverage of 12-23 months old children and its associated factors in Minjar-Shenkora district, Ethiopia: a community-based study. BMC Pediatr 2019;19:198. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1575-7.

[29] Meyer SA, Kambou JL, Cohn A, Goodson JL, Flannery B, Medah I, et al. Serogroup A meningococcal conjugate (PsA-TT) vaccine coverage and measles vaccine coverage in Burkina Faso--implications for introduction of PsA-TT into the Expanded Programme on Immunization. Vaccine 2015;33:1492–8. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.043.

[30] Msyamboza KP, Mwagomba BM, Valle M, Chiumia H, Phiri T. Implementation of a human papillomavirus vaccination demonstration project in Malawi: successes and challenges. BMC Public Health 2017;17:599. https://doi.org/10.1186/s12889-017-4526-y.

[31] Félicitée ND, Christiane T, Roger D, Sandra T, Stève FWD, Andreas C, et al. Factors Influencing Routine Vaccination of Children of Mothers Live-Stock Retailers in the Markets of Yaoundé WJV 2016;06:23–33. https://doi.org/10.4236/wjv.2016.62004.

[32] Nsubuga F. Comparing static and outreach immunization strategies and associated factors in Uganda, Nov-Dec 2016. Pan African Medical Journal 2019.

[33] Oladokun RE, Adedokun BO, Lawoyin TO. Children not receiving adequate immunization in Ibadan, Nigeria: what reasons and beliefs do their mothers have? Niger J Clin Pract 2010;13:173–8.

[34] Oria PA, Arunga G, Lebo E, Wong JM, Emukule G, Muthoka P, et al. Assessing parents' knowledge and attitudes towards seasonal influenza vaccination of children before and after a seasonal influenza vaccination effectiveness study in low-income urban and rural Kenya, 2010-2011. BMC Public Health 2013;13:391. https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-391.

[35] Porth JM, Wagner AL, Teklie H, Abeje Y, Moges B, Boulton ML. Vaccine non-receipt and refusal in Ethiopia: The expanded program on immunization coverage survey, 2012. Vaccine 2019;37:2106–21. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.045.

[36] Sally ET, Kenu E. Evaluation of access and utilization of EPI services amongst children 12-23 months in Kwahu Afram Plains, Eastern region, Ghana. Pan Afr Med J 2017;28:238. https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.238.11538.

[37] Tefera YA, Wagner AL, Mekonen EB, Carlson BF, Boulton ML. Predictors and Barriers to Full Vaccination among Children in Ethiopia. Vaccines (Basel) 2018;6. https://doi.org/10.3390/vaccines6020022.

[38] Vermandere H, Naanyu V, Mabeya H, Vanden Broeck D, Michielsen K, Degomme O. Determinants of Acceptance and Subsequent Uptake of the HPV Vaccine in a Cohort in Eldoret, Kenya. PLoS ONE 2014;9:e109353. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109353.

[39] Vonasek BJ, Bajunirwe F, Jacobson LE, Twesigye L, Dahm J, Grant MJ, et al. Do Maternal Knowledge and Attitudes towards Childhood Immunizations in Rural Uganda Correlate with Complete Childhood Vaccination? PLoS ONE 2016;11:e0150131. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150131.

[40] Zewdie A, Letebo M, Mekonnen T. Reasons for defaulting from childhood immunization program: a qualitative study from Hadiya zone, Southern Ethiopia. BMC Public Health 2016;16:1240. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3904-1.

[41] LaMontagne DS, Barge S, Le NT, Mugisha E, Penny ME, Gandhi S, et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. Bull World Health Organ 2011;89:821-830B. https://doi.org/10.2471/BLT.11.089862.

[42] Michael CA, Ashenafi S, Ogbuanu IU, Ohuabunwo C, Sule A, Corkum M, et al. An evaluation of community perspectives and contributing factors to missed children during an oral polio vaccination campaign--Katsina State, Nigeria. J Infect Dis 2014;210 Suppl 1:S131-135. https://doi.org/10.1093/infdis/jiu288.

[43] Nabirye J, Okwi LA, Nuwematsiko R, Kiwanuka G, Muneza F, Kamya C, et al. Health system factors influencing uptake of Human Papilloma Virus (HPV) vaccine among adolescent girls 9-15 years in Mbale District, Uganda. BMC Public Health 2020;20:171. https://doi.org/10.1186/s12889-020-8302-z.

[44] Okenwa UJ, Dairo MD, Uba B, Ajumobi O. Maternal reasons for non-receipt of valid Hepatitis B birth dose among mother-infant pairs attending routine immunization clinics, South-east, Nigeria. Vaccine 2019;37:6894–9. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.056.

[45] Taofeek Adedayo Sanni, Olanrewaju Kassim Olasehinde, Makinde Adebayo Adeniyi, Tope Michael Ipinnimo. Uptake of immunization and associated factors among 0-11 months infants in a rural community of Ekiti State. Nigerian Journal of Medicine 2019.

[46] Watson-Jones D, Tomlin K, Remes P, Baisley K, Ponsiano R, Soteli S, et al. Reasons for Receiving or Not Receiving HPV Vaccination in Primary Schoolgirls in Tanzania: A Case Control Study. PLoS ONE 2012;7:e45231. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045231.

[47] Njeru I, Ajack Y, Muitherero C, Onyango D, Musyoka J, Onuekusi I, et al. Did the call for boycott by the Catholic bishops affect the polio vaccination coverage in Kenya in 2015? A cross-sectional study. Pan Afr Med J 2016;24:120. https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.120.8986.

[48] Thysen SM, Byberg S, Pedersen M, Rodrigues A, Ravn H, Martins C, et al. BCG coverage and barriers to BCG vaccination in Guinea-Bissau: an observational study. BMC PUBLIC HEALTH 2014;14. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1037.

[49] Michael CA, Ogbuanu IU, Storms AD, Ohuabunwo CJ, Corkum M, Ashenafi S, et al. An Assessment of the Reasons for Oral Poliovirus Vaccine Refusals in Northern Nigeria. Journal of Infectious Diseases 2014;210:S125–30. https://doi.org/10.1093/infdis/jiu436.

[50] Murele B, Vaz R, Gasasira A, Mkanda P, Erbeto T, Okeibunor J. Vaccine perception among acceptors and non-acceptors in Sokoto State, Nigeria. Vaccine 2014;32:3323–7. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.050.

[51] Kagoné M, Yé M, Nébié E, Sié A, Müller O, Beiersmann C. Community perception regarding childhood vaccinations and its implications for effectiveness: a qualitative study in

rural Burkina Faso. BMC Public Health 2018;18:324. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5244-9.

Table 1. Key words used in the search strategy

Theme #	Theme	Key words (in title/abstract)
1	Reasons	reasons OR reason OR motive OR motives OR motivation OR motivations
2	Child	child OR children OR infant OR infants OR parents OR parents OR newborn OR newborns OR baby OR babies
3	Adolescent	adolescents OR adolescent OR "young adult" OR "young adults" OR teenager OR teenagers OR teen OR teens
4	Vaccination	vaccin* OR immunis* OR immuniz*
5	Under-vaccination	complet* OR incomplete OR partial OR adherence OR adhesion OR compliance OR undervaccination OR under-vaccination OR underimmunisation OR underimmunization OR under-immunisation OR under-immunization OR coverage OR status OR dropout OR drop-out OR contin* OR suboptimal
6	Untimely vaccination	delay* OR time*
7	Non-vaccination	non-vaccin* OR non-immuniz* OR non-immunis* OR nonimmunis* OR nonimmuniz* OR nonvaccin*
8	Sub-Saharan Africa	africa OR angola OR benin OR botswana OR “burkina faso” OR burundi OR cameroon OR "cape verde" OR “central african republic” OR chad OR comoros OR “democratic republic of the congo” OR “republic of the congo” OR djibouti OR equatorial guinea OR “guinea-bissau” OR guinea OR eritrea OR ethiopia OR gabon OR gambia OR ghana OR ivory coast OR "cote d’ivoire" OR kenya OR lesotho OR liberia OR madagascar OR malawi OR mali OR mauritania OR mauritius OR mozambique OR namibia OR niger OR nigeria OR rwanda OR “sao tome and principe” OR senegal OR seychelles OR “sierra leone” OR somalia OR “south africa” OR swaziland OR eswatini OR sudan OR south sudan OR tanzania OR togo OR uganda OR zambia OR zimbabwe
Search **1 AND (2 OR 3) AND 4 AND (5 OR 6 OR 7) AND 8**		

Table 2. Study characteristics

First author, year [ref]	Study location and setting		Methods used to study the reasons for incomplete vaccination					Relevance score
	Country (level: national, regional/state, local*)	Healthcare facility /community (rural/urban)	Person interviewed (child/adolescent target population)	Vaccine	Child vaccination status known	Collection methods (qualitative/quantitative)	Study outcome (non-vaccination, under-vaccination, both [simultaneously or separately])	
Abdulraheem, 2011 [18]	Nigeria (local)	Community (rural)	Mothers (0-11 months)	Routine vaccines (BCG, DTP, polio, measles, hepatitis B)	Yes	Quantitative	Under-vaccination	4
Abebe, 2019 [16]	Ethiopia (local)	Community (both)	Mother or caregiver (12-23 months)	Measles	Quantitative: Yes Qualitative: No	Both	Non-vaccination	3
Adamu, 2019 [17]	Nigeria (local)	Healthcare facility (urban)	Caregivers (0-23 months)	Routine vaccines (not specified)	No	Qualitative	Both (simultaneously)	3
Atwiine, 2016 [19]	Uganda (local)	Community (rural)	Caregivers (12-23 months)	Routine vaccines (not specified)	Yes	Quantitative	Under-vaccination	3
Babalola, 2011 [12]	Nigeria (state)	Community (both)	Mothers (children)	Routine vaccines (not specified)	Yes	Qualitative	Both (separately)	5
Babirye, 2011 [20]	Uganda (local)	Community (urban)	Mothers, fathers, those in charge of community mobilisation for vaccination (<5 years)	Routine vaccines (not specified)	No	Qualitative	Both (simultaneously)	3

Babirye, 2014 [21]	Uganda (local)	Community (urban)	Mothers, fathers, those in charge of community mobilisation for vaccination (<5 years)	Routine vaccines (not specified)	No	Qualitative	Both (simultaneously)	3
Cockcroft, 2014 [22]	Nigeria (state)	Community (both)	Mother or father (young children)	Measles	No	Qualitative	Non-vaccination	3
Holte, 2012 [23]	Malawi (local)	Community (rural)	Main person responsible for making decisions about childhood vaccination (18-59 months old)	Routine vaccines (not specified)	Yes	Quantitative	Under-vaccination	3
Itimi, 2012 [24]	Nigeria (local)	Community (both)	Female head of households (<2 years)	Routine vaccines (BCG, OPV, DTP)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Kagoné, 2018 [25]	Burkina Faso (local)	Community (rural)	Mothers of children <3 years, godmothers, community health workers, traditional healers	Routine vaccines (BCG, OPV, pentavalent, PCV, rotavirus, yellow fever, measles)	No	Qualitative	Under-vaccination	3
Kwedi Nolna, 2018 [26]	Cameroon (local)	Community (urban)	Parents and guardians (12-23 months)	Routine vaccines (not specified)	No	Both	Non-vaccination (quantitative) + Both (simultaneously, qualitative)	4

LaMontagne, 2011 [41]	Uganda (local)	Community (not specified)	Any adult who could verify the girl's vaccination status and respond accurately to survey questions (primary five class or 10 years old)	HPV	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	5
Mbabazi, 2013 [27]	South Sudan (national)	Community (both)	Mothers or caretakers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, DTP, OPV, measles)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	4
Mekonnen, 2019 [28]	Ethiopia (local)	Community (both)	Mothers or caregivers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, measles, rotavirus, pentavalent, OPV, PCV)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously) + Under-vaccination (for one sub analysis)	3
Meyer, 2015 [29]	Burkina Faso (national)	Community (both)	PsA: Parent or head of household (2-15 years) MCV: parent or guardian (12-23 months)	Measles	Yes	Quantitative	Non-vaccination	3
Michael, 2014 [42]	Nigeria (local)	Community (both)	Caregiver (<5 years)	OPV	Yes	Both	Non-vaccination	3
Michael, 2014 [49]	Nigeria (local)	Community (both)	Caregiver (<5 years)	OPV	Yes	Quantitative	Non-vaccination	5

Msyamboza, 2017 [30]	Malawi (local)	Both (both)	School: girls 9-13 Community: parents/caregivers of adolescents (9-13 years)	HPV	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Murele, 2014 [50]	Nigeria (local)	Community (both)	Parents (children)	OPV	Yes	Qualitative	Non-vaccination	3
Nabirye, 2020 [43]	Uganda (local)	Community (both)	Adolescents 9-15 years	HPV	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Nguefack, 2016 [31]	Cameroon (local)	Community (urban)	Mothers (11-48 months)	Routine vaccines (BCG, pentavalent, polio, yellow fever, measles)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Njeru, 2016 [47]	Kenya (national)	Community (both)	Parents and guardians (<5 years old)	Polio	Yes	Quantitative	Non-vaccination	3
Nsubuga, 2019 [32]	Uganda (national)	Community (both)	Caretakers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, OPV, PCV, measles)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Okenwa, 2019 [44]	Nigeria (state)	Healthcare facility (both)	Mothers (infants)	Hepatitis B birth dose	Yes	Quantitative	Non-vaccination	3
Oladokun, 2010 [33]	Nigeria (local)	Community (urban)	Mothers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, OPV, DTP, measles, hepatitis B, yellow fever)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	4

Oria, 2013 [34]	Kenya (local)	Community (both)	Questionnaire: head of households FGD : parents partially or non-vaccinated children (6m-10 years)	Influenza	Yes	Both	Both (separately)	3
Porth, 2019 [35]	Ethiopia (national)	Community (both)	Caregivers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, OPV, DTP, PCV, measles)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	4
Sally, 2017 [36]	Ghana (local)	Community (rural)	Mothers or guardians (12-23 months)	Routine vaccines (DPT, BCG, OPV, PCV, MMR)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Sanni, 2019 [45]	Nigeria (local)	Community (rural)	Parents or caregivers (0-11 months)	Routine vaccines (HepB0, OPV, BCG, Penta, PCV, IPV, measles, yellow fever)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	4
Sato, 2019 [15]	Nigeria (national)	Community (both)	Mothers or caregivers (<2 years old)	Routines vaccines (HepB0, BCG, OPV, pentavalent or DPT, PCV, IPV, measles, yellow fever)	Yes	Quantitative	Both (separately)	5
Tefera, 2018 [37]	Ethiopia (local)	Community (urban)	Mothers (12-23 months)	Routine vaccines (BCG, pentavalent, Hib, PCV, rotavirus, OPV, measles)	Yes	Quantitative	Both (simultaneously)	4
Thysen, 2014 [48]	Guinea-Bissau (local)	Community (rural)	Mothers (<2 years)	BCG	Yes	Quantitative	Non-vaccination	3

Vermandere , 2014 [38]	Kenya (local)	Community (urban)	Mothers (9-14 years)	HPV	Yes	Quantitative	Non-vaccination	3
Vonasek, 2016 [39]	Uganda (local)	Community (rural)	Women 15-49 (<5 years)	Routine vaccines (Polio, pentavalent BCG)	No	Quantitative	Both (simultaneously)	3
Watson-Jones, 2012 [46]	Tanzania (local)	Community (both)	Parents and children (14 years/class 6)	HPV	Yes	Quantitative	Non-vaccination	4
Zewdie, 2016 [40]	Ethiopia (local)	Healthcare facility (both)	Mothers (6-11 months)	DTP	Yes	Qualitative	Under-vaccination	4

**Town , municipality, district, county*

Abbreviations: BCG = Bacillus Calmette-Guerin, DTP = diphteria-tetanus-pertussis, HepB0 = hepatitis B birth dose vaccine, Hib = haemophilus influenzae type B, HPV = human papillomavirus vaccine, IPV = inactivated polio vaccine, MMR = measles mumps rubella, OPV = oral polio vaccine, PCV = pneumococcal conjugate vaccine.

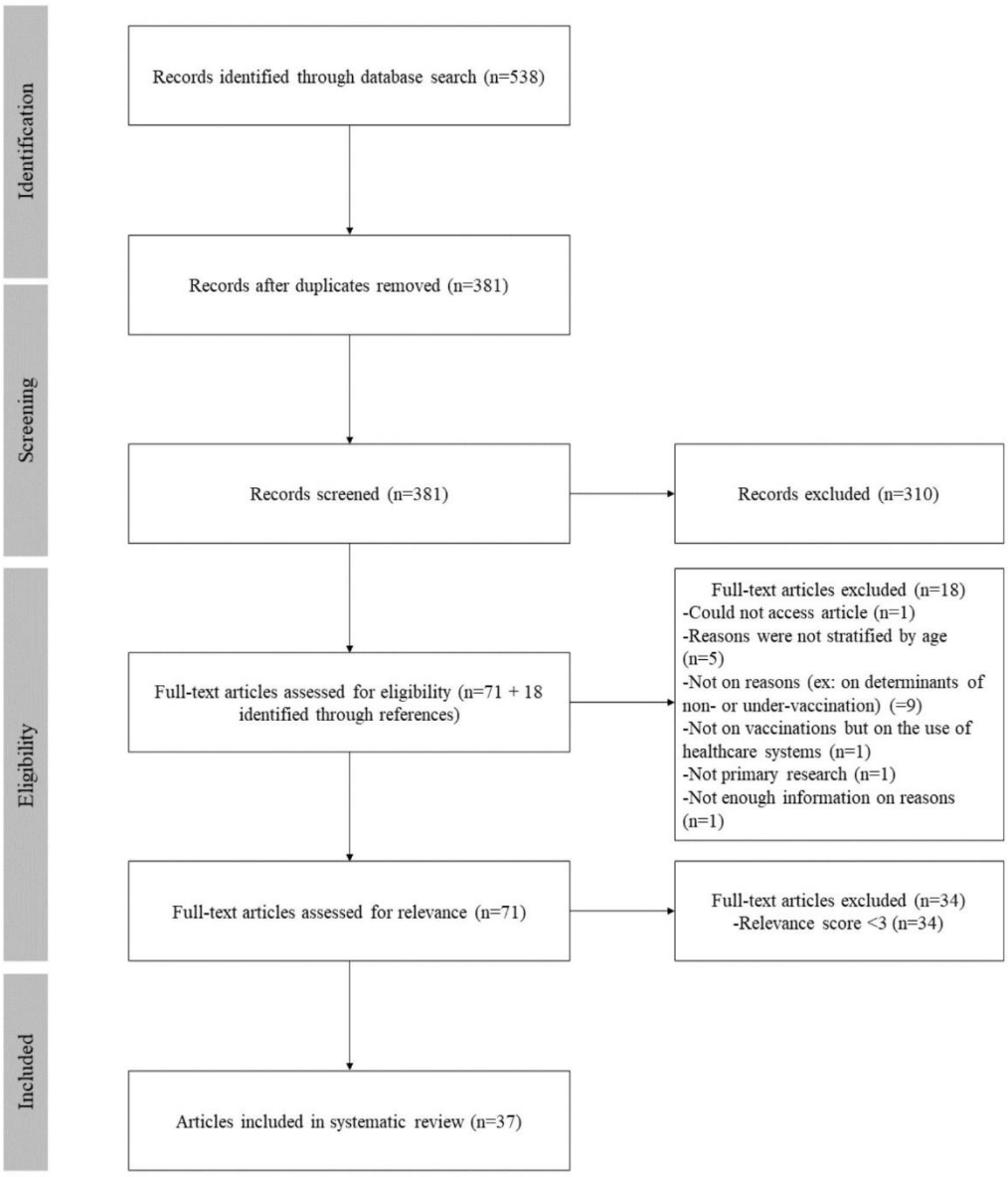


Figure 1. Flow diagram of literature search processes.

5. Discussion

5.1. Synthèse des résultats

L'élimination de l'hépatite B en ASS sur le long-terme repose sur la prévention et le contrôle de l'infection chez les jeunes enfants. Afin d'informer et d'adapter les politiques de santé publique en vue de l'atteinte des objectifs d'élimination à l'horizon 2030, des données épidémiologiques au niveau local sont nécessaires. Ce travail de thèse, en s'appuyant sur les données du projet AmBASS, fourni les premières données sur l'épidémiologie de l'hépatite B au Sénégal chez les enfants en population générale et en milieu rural depuis la mise en place de la vaccination en 2004.

Par ailleurs, les résultats de cette thèse sont les premiers au Sénégal et parmi les rares en ASS :

(i) à estimer la prévalence de l'hépatite B chez les enfants en population générale et à identifier les facteurs associés à une infection par le VHB
(ii) à estimer la couverture vaccinale de la dose à la naissance et les barrières à la vaccination et
(iii) à passer en revue les raisons de vaccination incomplète des enfants, telles qu'exprimées par les communautés en ASS

Les résultats montrent que la prévalence de l'hépatite B était très basse chez les enfants de moins de cinq ans (<1%), mais restait élevée chez les adultes nés avant l'introduction du vaccin contre l'hépatite B (>10%).

Les enfants plus âgés, ayant un tatouage, ayant eu des points de suture, ayant un frère ou une sœur infecté(e) par le VHB et les enfants nés à domicile présentaient un risque plus important d'être infectés par le VHB. Ces résultats montrent l'importance de la transmission intrafamiliale (notamment par les contacts étroits entre enfants d'une même fratrie) et mettent en évidence, pour la première fois, les risques liés à certaines pratiques tels que les tatouages, les points de suture et les accouchements à domicile.

Malgré la faible prévalence de l'infection par le VHB chez les enfants, près de la moitié n'était pas vaccinée (≥3 doses) selon les recommandations de l'OMS. Néanmoins, la proportion d'enfants ayant reçu la dose à la naissance ≤24 heures suivant la naissance a augmenté entre 2016 (31%, année d'introduction du vaccin dans le PEV) et 2017-2018 (67%). Plusieurs caractéristiques socio-démographiques, telles que la naissance à domicile, la naissance pendant la saison sèche et vivre à plus de trois kilomètres du poste de santé le plus proche, étaient associées au non-respect du schéma vaccinal.

La revue de la littérature a également permis de compléter ces résultats en identifiant les raisons de vaccination incomplète des enfants et adolescents en ASS. Celles-ci étaient principalement liées aux contraintes de temps des parents (ex : dû au travail ou aux tâches

ménagères), aux croyances et connaissances des parents et de la communauté vis-à-vis de la vaccination (ex : manque de connaissances sur les vaccins ou les horaires/lieu de vaccination) ainsi qu'à des problèmes liés aux services de vaccination (ex : occasions manquées de vaccination, personnel absent).

Les résultats de cette thèse mettent en évidence l'impact du programme de vaccination contre l'hépatite B chez les enfants au Sénégal et permettent de dégager les principaux enjeux à prendre en compte pour atteindre les objectifs nationaux et internationaux d'élimination de l'hépatite B.

Les résultats du travail de recherche ont permis de montrer :

- Une **prévalence très basse** du VHB chez les enfants de moins de 5 ans (<1%)
- Une **augmentation** du taux d'enfants recevant la **dose à la naissance** : de 31% en 2016 à 67% en 2018

et mis en évidence

- L'importance de la **transmission intrafamiliale** et pour la première fois, les **risques liés à certaines pratiques** (tatouages, points de suture, accouchements à domicile)
- Une couverture **insuffisante** du schéma vaccinal complet **(≥3 doses)**
- Des **facteurs** socio-démographiques (ex : naissance à domicile, naissance pendant la saison sèche, vivre ≥3 km du poste de santé le plus proche, …) et des **raisons** (ex : contraintes de temps, connaissances et croyances vis-à-vis de la vaccination, problèmes liés aux services de vaccination) de vaccination incomplète et/ou incorrecte

5.2. Forces et limites des études réalisées

5.2.1. Forces

La taille importante de l'échantillon du projet AmBASS ainsi que la représentativité des données des habitants de la zone de Niakhar en termes d'âge et de sexe (via la pondération et le redressement des données) constituent deux forces de ces études.

Une autre force du projet AmBASS est son approche multidisciplinaire. Dans cette thèse, des données biologiques, comportementales et socio-démographiques ont été utilisées pour obtenir une vision multifactorielle de l'épidémie d'hépatite B. De plus :

- Le biais de désirabilité sociale a été minimisé lors de l'administration des questionnaires du projet AmBASS car les participants ne connaissaient pas leur statut VHB au moment de l'enquête à domicile.
- Nous avons testé un grand nombre de facteurs socio-démographiques, économiques et comportementaux pour leur association à l'infection par le VHB et au non-respect des schémas vaccinaux.

- Nous avons également pu identifier des facteurs de risque qui n'avaient pas été identifiés dans la littérature auparavant.
- Nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité afin de voir si les facteurs associés à une infection par le VHB et ceux associés au non-respect des schémas vaccinaux variaient en fonction de la population d'étude ou des délais de vaccination choisis, respectivement.
- Dans le troisième article, l'utilisation d'un modèle Heckman nous a permis de vérifier s'il y'avait un biais de sélection (si les enfants avec des données de vaccination manquantes avaient des caractéristiques différentes de ceux avec des données de vaccination disponibles et si cela biaisait les résultats des estimations).
- La revue systématique de la littérature était consacrée aux raisons de vaccination incomplète des enfants telles qu'exprimés par les communautés, alors que la majorité des revues publiées jusqu'à présent se concentrent sur les facteurs associés à une vaccination incomplète.

5.2.2. Limites

Cependant, il y'a plusieurs limites à ces études.

Une des limites principales des études basées sur les données du projet AmBASS concerne la validité externe des résultats. En effet, bien que la zone de Niakhar soit représentative d'une zone rurale intermédiaire au Sénégal (zone dans laquelle 20-50% de la population habite l'espace rural), les résultats de l'étude ne peuvent pas être extrapolés au niveau national. Par ailleurs :

- Nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'un biais de mémoire lors de l'administration des questionnaires AmBASS, en particulier dans le deuxième article sur les facteurs associés à une infection par le VHB chez les enfants. En effet, les parents ou tuteurs ont pu oublier l'exposition des enfants à des facteurs de risque de transmission de l'hépatite B, en particulier pour les enfants plus âgés.
- Les estimations des associations entre des facteurs de risques et l'infection par le VHB chez les enfants dans le deuxième article étaient peu précises en raison de la faible proportion d'enfants infectés par le VHB.
- Les associations que nous avons mises en évidence n'impliquent pas forcément une causalité, du fait de la nature transversale et observationnelle du projet AmBASS.
- Dans le troisième article sur les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux, nous n'avons pas pu étudier l'influence des facteurs liés à l'offre de soins car ces données n'ont pas été collectées dans le cadre du projet AmBASS.
- Nous n'avons pas pu étudier la transmission intrafamiliale du VHB dans la zone. En effet, nous n'avons pas pu faire des analyses phylogénétiques du VHB chez les enfants infectés et les membres infectés de leur famille car il ne restait plus suffisamment de spots sur les DBS.

Concernant la revue systématique de la littérature, certains articles ont pu être omis, en particulier ceux de la littérature grise, et les catégories utilisées pour classer les raisons

de vaccination incomplète ne peuvent pas capturer la multi-causalité des raisons. De plus, nous n'avons pas classé les raisons par type de vaccin, pays ou contexte.

5.3. Implications en santé publique

Les résultats de cette thèse offrent un état des lieux de l'épidémie au Sénégal, pays où l'hépatite B est endémique, et fournissent des données essentielles aux autorités de santé du Sénégal et des autres pays de la sous-région pour adapter les politiques et stratégies nationales de lutte contre l'hépatite B en vue de l'atteinte des objectifs d'élimination à l'horizon 2030.

5.3.1. Vers l'élimination de l'hépatite B : Le succès de la vaccination chez les enfants

Au niveau global, l'expansion de la vaccination contre l'hépatite B a permis de réduire la prévalence du VHB chez les moins de cinq ans de 4.7% avant la mise en place de la vaccination à 0.9% en 2019.[120] Plusieurs pays ont rapporté une baisse de la prévalence de l'infection par le VHB à la suite de l'introduction de la vaccination, mais jusqu'à présent, aucune donnée n'était disponible au Sénégal en population générale.

Les résultats de cette thèse montrent le large succès du programme de vaccination contre l'hépatite B au Sénégal : celui-ci a contribué à réduire significativement la prévalence de l'infection chez les enfants dans l'observatoire de Niakhar. L'amélioration progressive de la couverture par le vaccin pentavalent et l'introduction de la dose à la naissance ont ainsi permis d'atteindre l'objectif du PNLH et de l'OMS d'une prévalence de l'hépatite B inférieure à 1% chez les enfants de moins de 5 ans en 2020.[7,112] Ces données suggèrent que le pays est proche d'atteindre l'objectif national et international d'une réduction de l'incidence de l'infection chronique par le VHB de 90% (équivalent à une prévalence de 0.01% chez les moins de 5 ans) d'ici 2030.

Vers l'élimination de l'hépatite B : points clés

- La vaccination a permis d'atteindre l'objectif du PNLH et de l'OMS d'une prévalence de l'hépatite B ≤1% chez les moins de 5 ans en 2020 au Sénégal.
- Le pays est proche d'atteindre une réduction de l'incidence de l'infection chronique par le VHB de 90% d'ici 2030.

⇨ **L'élimination de l'hépatite B chez les enfants est envisageable. Il est également important de poursuivre les efforts pour augmenter la couverture vaccinale et améliorer les programmes de prévention, de dépistage et de traitement.**

5.3.2. Renforcer la prévention de l'hépatite B

5.3.2.1. Prévenir la transmission mère-enfant

(a) Améliorer la couverture de la dose à la naissance

Comparé à d'autres pays d'ASS, la proportion d'enfants ayant reçu la dose à la naissance ≤24 heures après la naissance dans l'observatoire de Niakhar (67% en 2017-2018) est relativement élevée.

En effet, une méta-analyse publiée en 2020 a montré qu'au Nigeria, en Gambie et en Afrique du Sud, seul 1.3% des enfants recevaient le vaccin ≤24 heures après la naissance (IC à 95% 0.0-4.5%) et 21.5% (IC à 95%9.4-36.8%) le recevaient ≤7 jours.[73] Une autre étude a également rapporté une faible couverture de la dose à la naissance ≤24 heures après la naissance en Gambie (7%) et au Nigeria (13%).[79]

Bien que, dans ces pays, la couverture de la dose à la naissance soit bien plus faible qu'au Sénégal, ces études ne permettent pas d'identifier avec certitude les raisons pour lesquelles la couverture est meilleure au Sénégal. Par exemple, ces études ont évoqué des barrières telles que la proportion élevée de naissances à domicile et la distance des ménages aux postes de santé, mais ces facteurs ont également été mis en évidence dans nos travaux au Sénégal. Cependant, à l'inverse de ces études, nous n'avons pas exploré l'importance d'autres barrières telles que le manque de communication entre les services de vaccination et de maternité.

Dans une des études, la couverture de la dose à la naissance au Botswana (74%) était élevée, et comparable à celle que nous avons trouvé à Niakhar. La couverture élevée au Botswana pouvait s'expliquer par le fait que beaucoup de femmes (presque 100%) accouchaient en structure de santé et assitaient aux consultations prénatales, comparé aux autres pays de l'étude (Nigeria, Gambie, Sao Tome et Principe, Naminie).[79] De plus, les structure de santé avaient la capacité d'administrer la dose à la naissance tous les jours.[79]

Une des cibles de la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021* et des états de l'OMS en Afrique est d'atteindre une couverture de la dose à la naissance de 50% d'ici 2020.[7] Les résultats de cette thèse suggèrent que cet objectif a été atteint dans la zone de Niakhar et que la proportion d'enfants ayant reçu la dose à la naissance dans les 24 heures suivant la naissance est en train d'augmenter depuis 2016.

Néanmoins, afin d'atteindre une couverture du vaccin à la naissance de 90% d'ici 2030, il est important de poursuivre les efforts pour augmenter le taux de couverture vaccinale.

Nous proposons ci-dessous quelques actions clés, notamment : (i) encourager les accouchements en structure de santé, et (ii) pour les femmes accouchant à domicile, mettre en place des interventions complémentaires pour les encourager à amener leur nouveau-né en structure de santé le plus rapidement possible après la naissance et pour vacciner les nouveau-nés à domicile dans les meilleurs délais.

I- Encourager les accouchements en structure de santé

Dans nos analyses, nous avons montré qu'une proportion significative d'enfants était née à domicile (plus de 15%) et que la naissance à domicile était associée au non-respect du schéma vaccinal de la dose à la naissance.

Ce problème est connu dans la zone de Niakhar. En effet, les accouchements à domicile ont été évoqués par les personnels de santé de la région de Fatick comme un obstacle principal à l'administration de la dose à la naissance (lors des ateliers de restitution des résultats du projet AmBASS en juillet 2021). De plus, une enquête qualitative menée avant la mise en place du projet AmBASS dans la région a également mis en évidence cette barrière.[77]

Dans certains pays d'Afrique, l'accouchement en structure de santé et l'accouchement médicalement assisté étaient associés à l'administration du vaccin dans les 24 heures suivant la naissance.[121]

Les accouchements à domicile peuvent avoir plusieurs effets sur l'administration de la dose à la naissance.

Premièrement, les enfants nés à domicile n'ont pas accès à la dose à la naissance car celle-ci est uniquement disponible en structure de santé ou lors de stratégies de vaccination avancées. De plus, les personnels de structures de santé de la zone de Niakhar ne se déplacent pas à domicile pour administrer la dose à la naissance.

Deuxièmement, les parents des enfants nés à domicile sont peut-être moins adhérents à la vaccination. Par exemple, une étude au Kenya a émis l'hypothèse que les femmes accouchant en centre de santé avaient plus de contact avec les centres de santé et connaissaient donc mieux les calendriers de vaccination que celles accouchant à domicile.[122] Cependant, nous n'avons pas testé l'association entre les connaissances de la mère sur la vaccination et l'accouchement à domicile.

Bien que nous n'ayons pas directement étudié l'influence d'un accouchement médicalement assisté sur l'administration de la dose à la naissance, quasiment tous les enfants nés à domicile dans le projet AmBASS ont été mis au monde par des proches (famille, amis de la famille). Nous avons donc raisonnablement fait l'hypothèse que les naissances à domicile n'étaient pas médicalement assistées dans les ménages du projet AmBASS.

Les résultats de nos études suggèrent qu'encourager les accouchements en structure de santé permettrait également d'empêcher l'infection par le VHB chez les enfants. En effet, nous avons montré que les enfants nés à domicile étaient plus à risque d'être infectés par le VHB que ceux nés en structure de santé ; probablement en raison du risque plus élevé du non-respect des schémas de vaccination des enfants nés à domicile, et/ou de pratiques à risque lors des accouchements à domicile (ex : utilisation de matériel non-stérilisé).[123]

Ainsi, encourager les accouchements en structure de santé pourrait permettre d'améliorer la couverture de la dose à la naissance et réduire les risques d'infection par le VHB.

Certains éléments contextuels s'y prêtent particulièrement :

- La majorité des femmes dans la zone de Niakhar assistant aux consultations prénatales (97% ont assisté à ≥1 consultation prénatale lors de leur dernière grossesse, et 72% ont effectué ≥4 consultations prénatales – *article de Djaogol et al. en cours de revue*), les professionnels de santé devraient davantage pouvoir sensibiliser les femmes enceintes à l'importance d'accoucher en structure de santé.
- Une autre intervention possible consisterait à donner des incitations financières aux professionnels de santé. Par exemple, le ministère de la santé au Cambodge a donné des incitations financières aux sage-femmes pour accoucher les enfants en structure de santé, et les sage-femmes partageaient leurs incitations avec les accoucheuses traditionnels si celles-ci amenaient des femmes en structure de santé pour l'accouchement. Ceci a permis d'augmenter les accouchements en structure de santé et d'améliorer la couverture de la dose à la naissance. [124,125] Cette intervention pourrait être évaluée au Sénégal.

Cependant, les interventions visant à augmenter les accouchements en structure de santé n'auront un impact bénéfique sur l'administration de la dose à la naissance que si les structures disposent d'une quantité suffisante de vaccins, d'une capacité à assurer la conservation du vaccin dans la chaine du froid, d'un personnel de santé formé sur son administration, d'une communication efficace entre les services de vaccination et ceux de maternité, et s'il y a des directives claires l'administration du vaccin. [121] [77]

II- Encourager les femmes accouchant à domicile à amener leur nouveau-né en structure de santé le plus rapidement possible et renforcer les activités de vaccination en dehors des structures de santé

Certaines femmes choisissent volontairement d'accoucher à domicile, tandis que d'autres ne peuvent pas faire autrement. Par exemple, lors des ateliers de restitution des résultats du projet AmBASS en juillet 2021, le personnel de santé de la région de Fatick a rapporté que le manque de transport entre les villages est un obstacle important pour l'accouchement en structure de santé, en particulier lorsque les femmes accouchent au milieu de la nuit.

Pour les femmes accouchant à domicile, il faut donc mettre en place des stratégies pour vacciner les nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance, notamment (i) en encourageant les femmes à amener leur nouveau-né en structure de santé le plus rapidement possible après la naissance, et (ii) en vaccinant les nouveau-nés à domicile dans les meilleurs délais possibles.

Pour inciter les femmes à amener leur nouveau-né en structure de santé le plus tôt possible après la naissance, plusieurs actions peuvent être entreprises.

Premièrement, dans les centres de santé de l'observatoire de Niakhar, les femmes qui accouchent à domicile sont incitées à se rendre au poste de santé le plus tôt possible après l'accouchement (≤48 heures) pour vacciner leur nouveau-né contre l'hépatite B. Il faut donc maintenir et si besoin, renforcer cette sensibilisation.

Deuxièmement, sensibiliser davantage les parents et les communautés sur les bénéfices de la dose à la naissance pourrait encourager les parents à venir rapidement au poste de santé après la naissance. En effet, bien que des causeries aient été organisées dans la zone pour sensibiliser les femmes à la dose à la naissance (en particulier l'année de l'introduction de la dose dans le PEV), seul 11.6% des femmes en âge de procréer (15-49 ans) incluses dans le projet AmBASS savaient qu'il existe un vaccin contre l'hépatite B (*article de Djaogol et al. en cours de revue*).

Enfin, les agents de santé communautaires pourraient informer les personnels de santé dès qu'il y'a une naissance à domicile et encourager les familles à amener l'enfant au poste de santé le plus rapidement possible.[121]

Il est également essentiel d'avoir des stratégies innovantes pour vacciner les nouveau-nés en dehors des structures de santé.

En effet, la possibilité de conserver le vaccin monovalent en dehors de la chaine du froid pourrait permettre au personnel de santé (ou les agents de santé communautaires, accoucheuses traditionnelles, …) d'aller vacciner le nouveau-né à domicile ≤24 heures après la naissance.

Cependant, peu de pays en Afrique ont des programmes pour vacciner les nouveau-nés nés en dehors des structures de santé.[79] Une étude menée dans cinq pays (Botswana, Gambie, Namibie, Nigeria, Sao Tome et Principe) a montré qu'aucun des centres de santé enquêtés n'effectuait de stratégies avancées de vaccination pour les enfants nés à domicile.[79] Dans la zone de l'observatoire de Niakhar, les nouveau-nés qui n'ont pas reçu la dose à la naissance peuvent la recevoir lors des stratégies avancées de vaccination ou des vaccinations de rattrapages qui ont lieu mensuellement, mais la dose est généralement reçue plus de 24 heures après la naissance.

A l'inverse, l'administration de la dose à la naissance à domicile a permis d'augmenter la couverture vaccinale dans plusieurs pays d'Asie pays.[121]

Ainsi, une étude au Vietnam a montré que dans certains villages, la proportion d'enfants recevant la dose à la naissance ≤24 heures après la naissance était élevée car les agents de santé communautaires connaissaient les dates d'accouchement à domicile en avance (par l'intermédiaire des *village health workers*), et pouvaient ainsi rapidement se déplacer à domicile pour vacciner les nouveau-nés dans les plus brefs délais.[126]

En Indonésie, plusieurs projets ont testé et évalué des interventions pour administrer la dose à la naissance en milieu rural, en particulier chez les enfants nés à domicile.[127] Par exemple, dans un projet, les accoucheuses traditionnelles étaient incitées à prévenir les sage-femmes et infirmières lorsqu'un accouchement à domicile avait lieu, pour que les sages femmes et infirmières aillent vacciner les enfants à domicile. En échange, les

accoucheuses recevaient du matériel pour les soins de l'accouchement (ex : soins pour le cordon ombilical).[127]

III- Autres éléments à considérer

Nos analyses ont montré qu'être né pendant la saison sèche était associé au non-respect du schéma vaccinal de la dose à la naissance. Nous faisons l'hypothèse que la migration pendant la saison sèche, particulièrement des femmes, peut expliquer cette couverture vaccinale plus faible. En effet, lors des ateliers de restitution des résultats AmBASS, le personnel de santé de la région de Fatick a souligné que les migrations temporaires (notamment vers Dakar) et saisonnières ont beaucoup d'impact sur les activités de santé dans la zone. Davantage de recherches devraient être menées pour comprendre l'influence des saisons sur la vaccination des enfants.

La couverture vaccinale relativement élevée dans l'observatoire de Niakhar suggère une bonne acceptabilité des vaccins de la part du personnel de santé et des communautés. Ceci a été confirmé lors des ateliers de restitution des résultats AmBASS et dans une étude menée auprès de personnels de la santé dans la région de Fatick (99% pensaient que la vaccination dans les 24 heures suivant la naissance était utile et nécessaire, 90% pensaient que le vaccin était efficace et sûre, et le personnel de santé a également rapporté que le vaccin à la naissance était bien accepté par les mères).[77]

(b) Dépister systématiquement les femmes enceintes

Le dépistage anténatal systématique est une étape essentielle pour l'élimination du VHB et permet de cibler davantage les interventions de prévention chez les enfants les plus à risque.

Au Sénégal, le dépistage systématique du VHB chez les femmes enceintes n'est pas obligatoire mais est généralement proposé lors de consultations prénatales. Néanmoins, une étude a montré que moins de 70% des personnels de santé proposaient le test de dépistage aux femmes enceintes.[77] De plus, même lorsque le personnel de santé propose le test, les femmes refusent par manque d'argent. En effet, le test de dépistage est payant (2000 FCFA=3.1€).

Le dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse pourrait être proposé via un test de diagnostic rapide gratuit lors de la première consultation prénatale, tel que recommandé par l'OMS.[60] En cas de résultat positif, des mesures préventives additionnelles pourraient prévenir la TME du VHB au nouveau-né en plus de la vaccination à la naissance, incluant le traitement préventif de la mère par ténofovir.

En complément, une stratégie de dépistage des enfants du ménage et du conjoint de la mère dépistée positive, ou des frères et sœurs d'un enfant positif, pourrait être proposé.

Nos données suggèrent que cette stratégie permettrait de dépister la majorité des personnes atteintes de l'infection chronique par le VHB.

5.3.2.2. Prévenir l'infection pendant l'enfance

(a) Améliorer la couverture vaccinale du schéma multidoses et le respect des délais de vaccination

Les résultats de nos analyses sur les facteurs associés au non-respect du schéma vaccinal complet (≥3 doses) ont mis en évidence des interventions clés pour améliorer la couverture vaccinale et le respect des délais de vaccination, par exemple :

- *Renforcer les « stratégies avancées » de vaccination* (lorsque les vaccinateurs se rendent dans les villages les plus éloignés des postes de santé). En effet, nous avons montré que les enfants nés à domicile et loin des postes de santé étaient plus à risque de ne pas recevoir le schéma vaccinal recommandé.
- *Rappeler aux mères les rendez-vous de vaccination.* Actuellement, dans les postes de santé de la zone de Niakhar, une journée par semaine est dédiée à la vaccination. Ce jour-là, la vaccination est l'activité principale des postes de santé. Après la vaccination, le prochain rendez-vous est marqué sur le carnet de santé et communiqué oralement à la mère. Pour les vaccinations de rattrapage, les infirmiers chefs de poste recensent pour chaque village les enfants qui ne se sont pas présentés au rendez-vous, et les agents de santé communautaire informent les mères du nouveau rendez-vous. Il est important de poursuivre et de renforcer ces activités.
- *Sensibiliser les mères primipares à l'importance de la vaccination et au respect des délais de vaccination.* En effet, être l'aîné était associé au non-respect du schéma vaccinal à trois doses.
- *Comprendre les barrières à la vaccination pour les ménages agricoles pauvres.*

Les résultats de la revue de la littérature sur les raisons de vaccination incomplète des enfants, telles qu'exprimées par les communautés en ASS, viennent compléter les résultats du troisième article sur les facteurs associés au non-respect des schémas vaccinaux.

Bien qu'aucun article de la revue ne présente des études menées au Sénégal, les résultats mettent en évidence deux interventions clés qu'il faut adapter au contexte local pour améliorer la couverture vaccinal,.

Premièrement, **une communication efficace et pertinente** autour de la vaccination est essentielle pour adresser les connaissances et croyances des parents et des communautés. Il faut également privilégier une bonne communication entre personnels de santé pour améliorer les services de vaccination (ex : éviter les occasions manquées de vaccination).

Deuxièmement, il est clé **d'adapter l'organisation des services de vaccination au contexte local**. Par exemple, réaménager occasionnellement les horaires de vaccination

faciliterait l'accès aux services pour les parents occupés en journée (devant travailler ou s'occuper des tâches ménagères). De plus, une meilleure gestion des stocks de vaccins et des ressources permettrait d'améliorer la couverture vaccinale dans certains contextes.

Nous avons également souligné l'importance de prendre en compte le respect des délais de vaccination pour évaluer la performance des programmes de vaccination.[128] En effet, nos analyses ont montré des disparités importantes entre la proportion d'enfants recevant ≥3 doses de vaccin (72%) et celle d'enfants recevant ces doses dans les délais recommandés par l'OMS (44%). Ce non-respect des délais peut avoir des conséquences importantes sur l'efficacité des vaccins.

A noter qu'il n'y a actuellement pas de définition universelle d'une vaccination « dans les délais » ; les calendriers de vaccination varient d'un pays à l'autre, et certaines études utilisent des mesures catégorielles pour évaluer le respect des schémas de vaccination (par exemple, être vacciné dans les délais *versus* ne pas être vacciné dans les délais) tandis que d'autres utilisent des mesures continues (par exemple, le nombre médian de jours entre chaque doses de vaccin).[128]

(b) Réduire les risques d'infection pendant les pratiques à risque

Même si les tatouages (0.2%), ou les points de suture (6%) sont peu courant dans l'observatoire de Niakhar (les tatouages sont pratiqués notamment dans certains groupes ethniques de la zone), il faut réduire les risques d'infection pendant ces pratiques.Par exemple, en s'assurant que le matériel est stérilisé avant l'emploi et en sensibilisant les individus pratiquant ces activités aux mesures de prévention et de contrôle des infections.

Renforcer la prévention de l'hépatite B : points clés

Pour agir efficacement sur l'hépatite B, nos résultats mettent l'accent sur le besoin de renforcer la prévention de la TME, en particulier via :

- L'augmentation de la couverture de la dose à la naissance en encourageant les femmes à **accoucher en structure de santé**, et en mettant en place des interventions complémentaires pour **vacciner les nouveau-nés à domicile** dans les meilleurs délais
- Le développement du **dépistage des femmes enceintes** et de leurs proches

D'autres stratégies essentielles pour éliminer la transmission du VHB pendant l'enfance incluent :

- L'augmentation du taux d'enfants bénéficiant d'un **schéma vaccinal complet (≥3 doses)**
- L'amélioration de l'**accès au traitement prophylactique** chez les femmes à risque élevé de TME

5.3.3. Mettre à niveau le dépistage, les soins et le traitement de l'hépatite B

Bien que l'élimination de l'hépatite B chez les enfants semble envisageable, l'importance de la prévalence chez les adultes pose la question de l'élargissement du dépistage de l'hépatite B ainsi que de la facilitation de l'accès aux soins et aux traitements. Ces actions permettraient d'obtenir une réduction significative de la morbidité et la mortalité liées au VHB et d'atteindre les objectifs fixés par le PNLH et l'OMS dans ce domaine.

5.3.3.1. Mettre en place un dépistage communautaire à large échelle

Au Sénégal, seul 4% des individus AgHBs-positifs sont dépistés et moins d'1% de ceux éligibles au traitement sont mis sous traitement.[8] Des études en milieu rural ont montré que la plupart des individus présentant des symptômes d'une infection hépatique ont recours à la médecine traditionnelle en premier lieu.[77,129] Ces patients se présentent dans les systèmes de soins seulement lorsque la maladie est à un stade avancé.

Une approche communautaire est recommandée pour promouvoir le dépistage et le traitement de l'hépatite B dans les pays d'endémicité intermédiaire à forte.[60]

La bonne acceptabilité du dépistage AgHBs avec DBS dans le projet AmBASS (75.1% et 91.5% de participation au niveau du ménage et individuel, respectivement), la proportion relativement élevée d'individus qui sont entrés dans les soins (74.6% de ceux AgHBs-positifs ont fait les examens cliniques et biologiques), ainsi que la faible proportion d'individus nécessitant une mise sous traitement (4.1%) montre que le dépistage communautaire associé au traitement des sujets infectés à large échelle dans la communauté est faisable.

L'étude PROLOFICA menée entre 2011 et 2014 en Gambie a montré que le dépistage associé au traitement des sujets infectés était faisable, bien accepté et cout-efficace.[83]

Dans le cadre d'une approche communautaire, des tests de diagnostic rapide peuvent être utilisés pour dépister rapidement un grand nombre de personnes, sans avoir à attendre les résultats. Ce type de campagne peut aussi combiner de façon efficace le dépistage de plusieurs infections ou pathologies afin d'optimiser l'organisation de la campagne et de limiter les éventuelles réticences de la population. Pour cela, des outils de diagnostiques doivent être disponibles dans les structures de soins primaires.

5.3.3.2. Simplifier les algorithmes de suivi et élargir l'accès aux soins

Une fois dépistés, l'enjeu est de suivre régulièrement les individus infectés, la majorité n'étant pas immédiatement éligible au traitement.

Pour la plupart des individus au Sénégal, le suivi est souvent rendu difficile par l'insuffisance de ressources financières et l'éloignement des lieux de résidence.

Les examens de suivi sont généralement à la charge du patient, qui bénéficient rarement d'une assurance santé ou d'une mutuelle. Ils occasionnent des dépenses importantes qui peuvent constituer une réelle barrière pour l'accès aux soins.

Le second obstacle est l'inaccessibilité géographique des examens de suivi : certains examens recommandés sont en effet peu, voire pas disponibles en zone rurale, comme la mesure de la charge virale ou le Fibroscan.

Nos résultats montrent le besoin de repenser le modèle actuel de soins de façon à proposer des modalités de suivi et de prise en charge adaptées aux contraintes locales.

En effet, les algorithmes de suivi médical pourraient être simplifiés, par exemple en mesurant la charge virale lors du bilan initial puis seulement lorsqu'une anomalie de transaminases est identifiée, ou en recourant à des outils alternatifs à la charge virale pour mesurer la réplication virale.

Par exemple, le test *Loop-mediated isothermal amplification* est un test rapide (60 minutes) et peu cher (8 USD/test) permettant de diagnostiquer les patients avec une charge virale ≥200,000 UI/L. Le test a été développé et testé dans une étude menée en France et au Sénégal.[130] La mesure du *HBV core-related antigen* pourrait également être une alternative à faible coût (15 USD/test) pour identifier les patients avec une charge virale élevée parmi les individus non traités. Une revue a montré que le test a une sensibilité de 85.2% et une spécificité de 84.7% pour diagnostiquer les individus avec ADN VHB≥2000 UI/L et de 91.8% et 90.5% lorsque ADN VHB≥20,000 UI/L.[131]

5.3.3.3. Valider les critères d'éligibilité au traitement au niveau national, et redéfinir les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé

Nous avons montré que le nombre de patients éligibles au traitement variait selon les recommandations utilisées. En effet, seulement un participant était éligible au traitement selon les recommandations de l'OMS alors que quatre étaient éligibles selon les recommandations nationales. D'autres études ont aussi montré que les recommandations simplifiées de l'OMS semblent peu adaptées au contexte Africain. [86]

Il est donc nécessaire d'avoir des nouvelles recommandations de l'OMS, spécifiques au contexte Africain. Par ailleurs, les critères nationaux de mise sous traitement doivent être

validés officiellement car les personnels de santé sur le terrain sont actuellement confrontés à des recommandations différentes.

Mettre à niveau le dépistage, les soins et le traitement de l'hépatite B : points clés

- La prévalence élevée du VHB chez les adultes pose la question de l'élargissement du dépistage de l'hépatite B ainsi que de la facilitation de l'accès aux soins et aux traitements.

⇨ **Pour atteindre les objectifs du PNLH et de l'OMS sur la couverture des services, quelques pistes sont proposées, en particulier : mettre en place une approche communautaire pour le dépistage du VHB avec des tests de dépistage rapide, simplifier les algorithmes de suivi et valider des critères nationaux d'éligibilité au traitement.**

5.4. Perspectives de recherche

Quelques pistes de recherche découlent de ce travail :

- *Développer et évaluer des stratégies d'administration de la dose à la naissance à domicile en ASS.* C'est notamment l'objectif du projet Néovac actuellement mené par l'Institut Pasteur au Sénégal, au Burkina Faso, et à Madagascar.[132] Le projet utilise des méthodes d'épidémiologie et d'anthropologie afin de développer une intervention pour administrer la dose à la naissance à domicile. L'intervention sera évaluée à travers un essai clinique randomisé par grappes .
- *Identifier les raisons de vaccination incomplète et incorrecte des enfants au Sénégal, telles qu'exprimées par les communautés.* Ceci permettrait de confirmer si les résultats de la revue de la littérature menée dans le cadre de cette thèse reflètent les perspectives des communautés au Sénégal. En 2020, il était prévu d'intégrer des questions autour de la perception de la vaccination VHB dans le guide d'entretien d'une enquête qualitative sur les leviers et les obstacles à l'entrée dans le suivi et le traitement du VHB à Niakhar. Cependant, cette enquête a été reportée en raison de la COVID-19.
- *Etudier l'impact de la vaccination sur la mortalité et la morbidité liée au VHB.* A notre connaissance, aucune étude en ASS n'a été menée sur ce sujet. L'effet de la vaccination sur les complications liées au VHB est seulement visible plusieurs décennies après la mise en place de la vaccination.[76] Quelques pays d'Asie ayant introduit la vaccination anti-hépatite B très tôt ont mis en évidence la réduction des complications liées au VHB.

D'autres pistes de recherche incluent la confirmation de la transmission intrafamiliale du VHB au Sénégal via des analyses phylogénétiques ainsi que l'évaluation de l'impact des saisons, notamment de la migration saisonnière, sur l'accès à la vaccination contre l'hépatite B.

Conclusion générale

Ce travail de thèse répond au besoin urgent de disposer de données épidémiologiques fiables sur l'infection par le VHB chez les enfants en ASS, une population clé pour éliminer l'hépatite B comme problème de santé publique sur le long-terme. En s'appuyant sur les données d'une enquête transversale en population générale en milieu rural au Sénégal, les résultats de ce travail offrent un état des lieux de l'épidémie de l'hépatite B chez les enfants dans ce pays et permettent de dégager les principaux enjeux à prendre en compte pour atteindre les objectifs nationaux et internationaux d'élimination de l'hépatite B.

Les travaux ont montré que l'élimination de l'hépatite B chez les enfants est envisageable au Sénégal. En effet, grâce au programme de vaccination contre l'hépatite B, la prévalence de l'hépatite B chez les enfants est très faible et le pays est proche d'atteindre l'objectif national et de l'OMS d'une réduction de l'incidence de l'infection chronique par le VHB de 90% d'ici 2030. Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence pour la première fois les risques d'infection liés à certaines pratiques et l'importance de la transmission intrafamiliale. Enfin, la couverture vaccinale contre l'hépatite B (dose à la naissance, et ≥3 doses) est encore en dessous des objectifs de 2030, malgré une augmentation de la couverture de la dose à la naissance depuis son introduction en 2016. Plusieurs facteurs et raisons de vaccination incorrecte et/ou incomplète ont été identifiés (ex : naissance à domicile, vivre ≥3 kilomètres du poste de santé le plus proche, naissance en saison sèche, contraintes de temps des parents, manque de connaissances des parents vis-à-vis de la vaccination).

Pour agir efficacement sur l'élimination de l'hépatite B, nos données mettent l'accent sur le besoin de renforcer la prévention de la TME, en particulier via i) l'augmentation de la couverture de la dose à la naissance en encourageant les femmes à accoucher en structure de santé, et en mettant en place des interventions complémentaires pour vacciner les nouveau-nés nés à domicile dans les meilleurs délais ; ii) le développement du dépistage des femmes enceintes et de leurs proches (notamment conjoint et enfants), en cas de dépistage positif. Augmenter le taux d'enfants bénéficiant d'un schéma vaccinal complet (au moins 3 doses administrées dans les délais recommandés) et améliorer l'accès au traitement prophylactique du VHB chez les femmes dépistées AgHBs positives et à risque élevé de TME sont d'autres stratégies essentielles pour éliminer la transmission de l'hépatite B durant l'enfance. Les résultats de cette thèse fournissent des données essentielles aux autorités de santé du Sénégal et des autres pays de la sous-région pour adapter les politiques et stratégies nationales de lutte contre l'hépatite B en vue de l'atteinte des objectifs d'élimination à l'horizon 2030.

Bibliographie

1. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for imapct. Geneva; 2021.

2. World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791

3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Aug 30] p. 323-323A. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/341204

4. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, O'Callaghan CJ, Whittle HC, Hall' AJ. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. Epidemiol Infect. 1996;313–25.

5. Hyams KC. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. Clin Infect Dis. 1995 Apr 1;20(4):992–1000.

6. 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. Khudyakov YE, editor. PLoS ONE. 2013 Jul 19;8(7):e69430.

7. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/

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

9. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. WHO. Geneva; 2015 [cited 2020 Jun 25]. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/

10. World Heal. Global health estimates: Leading causes of DALYs [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys

11. Surial B, Wyser D, Béguelin C, Ramírez-Mena A, Rauch A, Wandeler G. Prevalence of liver cirrhosis in individuals with hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa: Systematic review and meta-analysis. Liver Int. 41(4):170–719.

12. International Agency for Research on Cancer. Africa fact sheets [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 4]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/903-africa-fact-sheets.pdf

13. Lemoine M, Thursz MR. Battlefield against hepatitis B infection and HCC in Africa. J Hepatol. 2017 Mar;66(3):645–54.

14. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

15. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology. 2009 May;49(S5):S45–55.

16. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang M-H, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;4(6):466–76.

17. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2017 Jul;92(27):369–92.

18. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100. A Review of Human Carcinogens. Part B. Biological Agents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012 p. 1–487.

19. Bond W, Favero M, Petersen N, Gravelle C, Ebert J, Maynard J. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet. 1981 Mar 7;317(8219):550–1.

20. Shepard CW. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiol Rev. 2006 Jun 1;28(1):112–25.

21. Pinho-Nascimento CA, Bratschi MW, Höfer R, Soares CC, Warryn L, Pečerska J, et al. Transmission of Hepatitis B and D Viruses in an African Rural Community. Whiteson KL, editor. mSystems. 2018 Sep 18;3(5).

22. Breakwell L, Tevi-Benissan C, Childs L, Mihigo R, Tohme R. The status of hepatitis B control in the African region. Pan Afr Med J. 2017;27.

23. 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.

24. Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, Hill A, Thursz M, Hall A, et al. Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. J Hepatol. 2001 Jul;35(1):99–104.

25. Whittle H, Inskip H, Bradley AK, McLaughlan K, Shenton F, Lamb W, et al. The Pattern of Childhood Hepatitis B Infection in Two Gambian Villages. J Infect Dis. 1990 Jun 1;161(6):1112–5.

26. Martinson FEA, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, Lemon SM. Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. Am J Epidemiol. 1998 Mar 1;147(5):478–87.

27. Ezeilo MC, Engwa GA, Iroha RI, Odimegwu DC. Seroprevalence and Associated Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection Among Children in Enugu Metropolis. Virol Res Treat. 2018 Jan;9:1178122X1879285.

28. David O, Oluduro A, Ariyo A, Ayeni D, Famuwera O. Sero-epidemiological survey of hepatitis B surface antigenaemia in children and adolescents in Ekiti State, Nigeria. J Public Health Epidemiol. 2013 Jan;5(1):11–4.

29. Gray Davis L, Weber DavidJ, Lemon StanleyM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. The Lancet. 1989 Apr;333(8643):889–93.

30. Szmuness W, Prince AM, Diebolt G, Leblanc L, Baylet R, Masseyeff R, et al. The epidemiology of hepatitis B infections in Africa: Results of a pilot survey in the republic of Senegal. Am J Epidemiol. 1973;98(2):104–10.

31. Tabor E, Bayley AC, Cairns J, Pelleu L, Gerety RJ. Horizontal transmission of hepatitis B virus among children and adults in five rural villages in Zambia. J Med Virol. 1985 Jun;15(2):113–20.

32. Abebe A, Nokes DJ, Dejene A, Enquselassie F, Messele T, Cutts FT. Seroepidemiology of hepatitis B virus in Addis Ababa, Ethiopia: transmission patterns and vaccine control. Epidemiol Infect. 2003 Aug;131(1):757–70.

33. Prozesky OW, Szmuness W, Stevens CE, Kew MC, Harley EJ, Hoyland JA, et al. Baseline epidemiological studies for a hepatitis B vaccine trial in Kangwane. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1983 Nov 26;64(23):891–3.

34. Vardas E, Mathai M, Blaauw D, McAnerney J, Coppin A, Sim J. Preimmunization epidemiology of hepatitis B virus infection in South African children. J Med Virol. 1999;58:111–5.

35. Prince AM, White T, Pollock N, Riddle J, Brotman B, Richardson L. Epidemiology of hepatitis B infection in Liberian infants. Infect Immun. 1981;32(2):675–80.

36. Pellizzer G, Blé C, Zarnperetti N, Stroffolini T, Upunda G, Rapicetta M, et al. Serological survey of hepatitis B infection in Tanzania. Public Health. 1994 Nov;108(6):427–31.

37. 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 Nov;44(10):1005–17.

38. Dionne-Odom J, Njei B, Tita ATN. Elimination of Vertical Transmission of Hepatitis B in Africa: A Review of Available Tools and New Opportunities. Clin Ther. 2018 Aug;40(8):1255–67.

39. 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 Jun;21(6):381–96.

40. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 16]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561127/

41. Hambridge T, Nartey Y, Duah A, Plymoth A. Hepatitis B mother-to-child transmission in the Eastern Region of Ghana: a cross-sectional pilot study. Pan Afr Med J. 2019;33.

42. 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):2007–16.

43. Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, et al. The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: a random sampling survey. BMC Infect Dis. 2020 Dec;20(1):46.

44. Eke CB, Ogbodo SO, Ukoha OM, Ibekwe RC, Asinobi IN, Ikuna AN, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection among Adolescents in Enugu, Nigeria. J Trop Pediatr. 2015 Sep 27;fmv035.

45. Nasidi A, Olayinka AT, Gidado S, Sha'aibu S, Balogun MS, Oyemakinde A, et al. Seroprevalence of Hepatitis B Infection in Nigeria: A National Survey. Am J Trop Med Hyg. 2016 Oct 5;95(4):902–7.

46. World Health Organization. Expanded programme on immunization. Global Advsory Group – Part 1. WHO Wkly Epidemiol Rec. 1992;67:11–5.

47. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2009 Oct 2;40(84):405–20.

48. Soares-Weisner K. Ompitmizing the hepatitis B vaccinaiton schedules: Systematic review of safety and efficacy of childhood schedules using hepatitis B containing vaccines [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 6]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1

49. 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. Rowe M, editor. PLoS ONE. 2013 Mar 22;8(3):e58029.

50. Peto TJ, Mendy ME, Lowe Y, Webb EL, Whittle HC, Hall AJ. Efficacy and effectiveness of infant vaccination against chronic hepatitis B in the Gambia Hepatitis Intervention Study (1986–90) and in the nationwide immunisation program. BMC Infect Dis. 2014 Dec;14(1):7.

51. Chien Y-C, Jan C-F, Chiang C-J, Kuo H-S, You S-L, Chen C-J. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: A 20-year cohort study of 3.8 million vaccinees: Chien et al. Hepatology. 2014 Jul;60(1):125–32.

52. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practice guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

53. Guerra FA. Delays in Immunization Have Potentially Serious Health Consequences. Pediatr Drugs. 2007;6.

54. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: A meta-analysis. Vaccine. 2010 Jan;28(3):623–31.

55. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. J Infect Dis. 2016 Jul 1;214(1):16–22.

56. Lin AW, Wong K. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. J Hepatol. 2013 Dec;59(6):1363–4.

57. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;

58. Accrombessi M, Adetola CV, Bacharou S, Dossou Y, Avokpaho E, Yakoubou A, et al. Assessment of the anti-HBs antibody response in Beninese infants following 4 doses of HBV vaccine, including administration at birth, compared to the standard 3 doses regime; a cross-sectional survey. Vaccine. 2020 Feb;38(7):1787–93.

59. Cui F, Li L, Hadler SC, Wang F, Zheng H, Chen Y, et al. Factors associated with effectiveness of the first dose of hepatitis B vaccine in China: 1992–2005. Vaccine. 2010 Aug;28(37):5973–8.

60. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

61. Nayagam S, Shimakawa Y, Lemoine M. Mother-to-child transmission of hepatitis B: What more needs to be done to eliminate it around the world? J Viral Hepat. 2020 Apr;27(4):342–9.

62. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, 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 Jan;21(1):85–96.

63. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, 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. 2021 Jan;21(1):70–84.

64. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370–98.

65. World Health Organization. Sixty-third World Health Assembly. Agenda item 11.12. Viral hepatitis [Internet]. WHO; 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/2383/A63_15-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y

66. OMS Bureau Régional de l'Afrique. Conférence internationale sur les Hépatites [Internet]. Regional Office for Africa. 2013 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.afro.who.int/fr/news/conference-internationale-sur-les-hepatites

67. WHO. Sixty-seventh World Health Assembly. Agenda item 12.3. Viral Hepatitis. WHO; 2014.

68. OMS Bureau Régional de l'Afrique. Hépatite virale : analyse de situation et perspectives dans la Région africaine (Document AFR/RC64/6) [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145522/AFR-RC64-R5f.pdf?sequence=1&isAllowed=y

69. OMS Bureau Régional de l'Afrique. Plan stratégique régional pour la vaccination 2014-2020 : Rapport du Secrétariat [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145535/AFR-RC-64-5f.pdf?sequence=1&isAllowed=y

70. Objectif 3 : Bonne santé et bien-être | PNUD [Internet]. UNDP. [cited 2021 Mar 2]. Available from: https://www.undp.org/content/undp/fr/home/sustainable-development-goals/goal-3-good-health-and-well-being.html

71. OMS Bureau Régional de l'Afrique. Prévention, soins et traitement de l'hépatite virale dans la région Africaine: cadre d'action 2016-2020. 2017.

72. OMS Bureau Régional de l'Afrique. Hepatitis Scorecard for the WHO Africa Region Implementing the hepatitis elimination strategy. 2019.

73. 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.

74. Miyahara R, Jasseh M, Gomez P, Shimakawa Y, Greenwood B, Keita K, et al. Barriers to timely administration of birth dose vaccines in The Gambia, West Africa. Vaccine. 2016 Jun 17;34(29):3335–41.

75. Gavi. Report to the Board 28-29 November: Vaccine Investment Strategy [Internet]. 2018. Available from: https://www.gavi.org/governance/gavi-board/minutes/28-november-2018

76. Spearman CW, Afihene M, Ally R, Apica B, Awuku Y, Cunha L, et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;2(12):900–9.

77. Djaogol, T, Coste M, Marcellin F, Jaquet A, Chabrol F, Giles-Vernick T, et al. Prevention and care of hepatitis B in the rural region of Fatick in Senegal: a healthcare workers' perspective using a mixed methods approach. BMC Health Serv Res. 2019 Dec;19(1):627.

78. World Health Organization. A systematic review of monovalent hepatitis B vaccine thermostability.pdf [Internet]. 2016. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/6_Thermostability_HBV_04102016.pdf?ua=1,

79. Moturi E, Tevi-Benissan C, Hagan JE, Shendale S, Mayenga D, Murokora D, et al. Implementing a Birth Dose of Hepatitis B Vaccine in Africa: Findings from Assessments in 5 Countries. J Immunol Sci. 2018 Aug;Suppl(5):31–40.

80. 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 Jan;16(1):19–20.

81. Chotun N, Preiser W, van Rensburg C, Fernandez P, Theron G, 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 Jul 21;12(7).

82. Béguelin C, Fall F, Seydi M, Wandeler G. The current situation and challenges of screening for and treating hepatitis B in sub-Saharan Africa. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun 3;12(6):537–46.

83. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Taal M, Ndow G, Chemin I, et al. Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: the Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. Lancet Glob Health. 2016 Aug;4(8):e559–67.

84. Mauss S, Pol S, Buti M, Duffell E, Gore C, Lazarus JV, et al. Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. BMC Med. 2017 Dec;15(1):92.

85. Jaquet A, Wandeler G, Tine J, Diallo MB, Manga NM, Dia NM, et al. Prevention and Care of Hepatitis B in Senegal; Awareness and Attitudes of Medical Practitioners. Am J Trop Med Hyg. 2017 Aug 2;97(2):389–95.

86. Desalegn H, Aberra H, Berhe N, Gundersen SG, Johannessen A. Are non-invasive fibrosis markers for chronic hepatitis B reliable in sub-Saharan Africa? Liver Int. 2017 Oct;37(10):1461–7.

87. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. Gut. 2016 Aug;65(8):1369–76.

88. Aberra H, Desalegn H, Berhe N, Mekasha B, Medhin G, Gundersen SG, et al. The WHO guidelines for chronic hepatitis B fail to detect half of the patients in need of treatment in Ethiopia. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1065–71.

89. Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, Vray M, Mbaye PS, Bonnard P, et al. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):776–84.

90. Shimakawa Y, Boucheron P, Luong Nguyen LB, Lemoine M, Sombié R. Performance of two simplified HBV treatment criteria (TREAT-B score and WHO guidelines) in Burkina Faso, West Africa. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):842–4.

91. Johannessen A, Aberra H, Desalegn H, Gordien E, Berhe N. A novel score to select patients for treatment in chronic hepatitis B: Results from a large Ethiopian cohort. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):840–1.

92. Jaquet A, Nouaman M, Tine J, Tanon A, Anoma C, Inwoley A, et al. Hepatitis B treatment eligibility in West Africa: Uncertainties and need for prospective cohort studies. Liver Int. 2017 Aug;37(8):1116–21.

93. 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. The Lancet. 2015 Oct;386(10003):1546–55.

94. Niang MS, Fall KS, Mbengue B, Mbow M, Diouf NNd, Boye O, et al. Immunological Status to Hepatitis B Virus of Pregnant Women in Dakar, Senegal. Open J Immunol. 2017;07(02):37–44.

95. Diop M, Diouf A, Seck, Lo G, Ka D, Massaly A, et al. Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et facteurs associés chez des militaires sénégalais envoyés en mission au Darfour. Pan Afr Med J. 2017;26.

96. Ndiaye AA, Fall IS, Lo G, Seck M, Tall A, Gueye B, et al. HBsAg seroprevalence among Senegalese militaries. Mil Med Res. 2015;2(1):5.

97. Diop-Ndiaye H, Touré-Kane C, Etard JF, Lô G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, et al. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study). J Med Virol. 2008 Aug;80(8):1332–6.

98. Lo G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, Mandiouba NCID, Thiam M, Diop F, et al. Prevalence of hepatitis B markers in Senegalese HIV-1-infected patients. J Med Virol. 2016;88(3):461–5.

99. Leprêtre A, Ba I, Lacombe K, Maynart M, Toufik A, Ndiaye O, et al. Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: the ANRS 12243 UDSEN study. J Int AIDS Soc. 2015 Jan;18(1):19888.

100. Seck M, Dièye B, Guèye YB, Faye BF, Senghor AB, Toure SA, et al. Évaluation de l'efficacité de la sélection médicale des donneurs de sang dans la prévention des agents infectieux. Transfus Clin Biol. 2016 May;23(2):98–102.

101. Lo G, Diawara PS, Diouf NN, Faye B, Seck MC, Sow K, et al. Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) chez les femmes enceintes au laboratoire de l'hôpital Militaire de Ouakam (HMO), Dakar. Med Afr Noire. 2012;241–4.

102. Vray M, Debonne J-M, Sire J-M, Tran N, Chevalier B, Plantier J-C, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Dakar, Sénégal. J Med Virol. 2006 Mar;78(3):329–34.

103. Etard J-F, Colbachini P, Dromigny J-A, Perrier-Gros-Claude J-D. Hepatitis C antibodies among blood donors, Senegal, 2001. Emerg Infect Dis. 2003 Nov;9(11):1492–3.

104. Jaquet A, Wandeler G, Tine J, Dagnra CA, Attia A, Patassi A, et al. HIV infection, viral hepatitis and liver fibrosis among prison inmates in West Africa. BMC Infect Dis. 2016 Dec;16(1):249.

105. Lo G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, Babacar N, Diouf NN, Daffé SM, et al. Hepatitis B virus (HBV) infection amongst children in Senegal: current prevalence and seroprotection level. Pan Afr Med J. 2019;32.

106. Rey-Cuille M-A, Njouom R, Bekondi C, Seck A, Gody C, Bata P, et al. Hepatitis B Virus Exposure During Childhood in Cameroon, Central African Republic and Senegal After the Integration of HBV Vaccine in the Expanded Program on Immunization: Pediatr Infect Dis J. 2013 Oct;32(10):1110–5.

107. International Agency for Research on Cancer. Senegal (Fact sheet 686) [Internet]. The Global Cancer Observatory; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/686-senegal-fact-sheets.pdf

108. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results [Internet]. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020. Available from: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool

109. Programme National de Lutte Contre les Hépatites. Senegal: Programme National de Lutte contre les Hépatites [Internet]. [cited 2021 Mar 4]. Available from: http://hepatites.sn/

110. World Hepatitis Alliance. SAAFARA Hépatites Sénégal [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://www.worldhepatitisalliance.org/member/saafara-h%C3%A9patites-s%C3%A9n%C3%A9gal

111. Moulin A-M, Chabrol F, Ouvrier A. Chapitre 24. Histoire d'un vaccin pas comme les autres: les premiers pas du vaccin contre l'hépatite B au Sénégal. In: Niakhar, Mémoires et Perspectives. Marseille: IRD Editions; 2018. p. 489–510.

112. Programme National de Lutte Contre les Hépatites. Strategic plan against viral hepatitis in Senegal (2019-2023): Policy brief. [Internet]. 2019. Available from: http://hepatites.sn/images/docs/psn2019-2023-policybrief.pdf

113. Schmit N, Nayagam S, Thursz MR, Hallett TB. The global burden of chronic hepatitis B virus infection: comparison of country-level prevalence estimates from four research groups. Int J Epidemiol. 2020;00(00):10.

114. Sonderup MW, Dusheiko G, Desalegn H, Lemoine M, Tzeuton C, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa—How many patients need therapy? J Viral Hepat. 2020 Jun;27(6):560–7.

115. Coste M, De Sèze M, Diallo A, Carrieri MP, Marcellin F, Boyer S. Burden and impacts of chronic hepatitis B infection in rural Senegal: study protocol of a cross-sectional survey in the area of Niakhar (AmBASS ANRS 12356). BMJ Open. 2019 Jul;9(7):e030211.

116. Périères L, Séror V, Peretti-Watel P. Reasons given for non-vaccination, under-vaccination and delayed vaccination of children and adolescents in sub-Saharan Africa: a systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020178123 [Internet]. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. 2020 [cited 2021 Jun 30]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=178123

117. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLOS Med. 6(7):e1000097.

118. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. Vaccine. 2011 Oct;29(46):8215–21.

119. Hadler S, Hadler V, Okwo-Bele J, Cutts F. Immunization in developing countries. In: Vaccines. 5th edition. 2008. p. 1541–72.

120. World Health Organization. Interim guideance for country validation of viral hepatitis elimination. Geneva: World Health Organization; 2021.

121. Allison RD, Patel MK, Tohme RA. Hepatitis B vaccine birth dose coverage correlates worldwide with rates of institutional deliveries and skilled attendance at birth. Vaccine. 2017 Jul;35(33):4094–8.

122. Adetifa IMO, Karia B, Mutuku A, Bwanaali T, Makumi A, Wafula J, et al. Coverage and timeliness of vaccination and the validity of routine estimates: Insights from a vaccine registry in Kenya. Vaccine. 2018 Dec;36(52):7965–74.

123. Argaw B, Mihret A, Aseffa A, Tarekegne A, Hussen S, Wachamo D, et al. Sero-prevalence of hepatitis B virus markers and associated factors among children in Hawassa City, southern Ethiopia. BMC Infect Dis. 2020 Jul 22;20(1):528.

124. Hennessey K, Mendoza-Aldana J, Bayutas B, Lorenzo-Mariano KM, Diorditsa S. Hepatitis B control in the World Health Organization's Western Pacific Region: Targets, strategies, status. Vaccine. 2013 Dec 27;31:J85–92.

125. Soeung SC, Thiep C, Duncan R, Patel M, Hennessey K. Using Data to Guide Policy: Next Steps for Preventing Perinatal Hepatitis B Virus Transmission in Cambodia. Vaccine. 2012 Dec 17;31(1):149–53.

126. Murakami H, Van Cuong N, Huynh L, Hipgrave DB. Implementation of and costs associated with providing a birth-dose of hepatitis B vaccine in Viet Nam. Vaccine. 2008 Mar 10;26(11):1411–9.

127. Creati M, Saleh A, Ruff TA, Stewart T, Otto B, Sutanto A, et al. Implementing the birth dose of hepatitis B vaccine in rural Indonesia. Vaccine. 2007 Aug;25(32):5985–93.

128. Masters NB, Wagner AL, Boulton ML. Vaccination timeliness and delay in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature, 2007-2017. Hum Vaccines Immunother. 2019 Dec 2;15(12):2790–805.

129. Boye S, Shimakawa Y, Vray M, Giles-Vernick T. Limited Awareness of Hepatitis B but Widespread Recognition of Its Sequelae in Rural Senegal: A Qualitative Study. Am J Trop Med Hyg. 2020 Mar 5;102(3):637–43.

130. Vanhomwegen J, Kwasiborsk A, Diop A, Boizeau L, Hoinard D, Vray M, et al. Development and clinical validation of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay to diagnose high HBV DNA levels in resource-limited settings. Clin Microbiol Infect. :32.

131. Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, Ahn SH, Alidjinou EK, Atsukawa M, et al. Hepatitis B Core-Related Antigen to Indicate High Viral Load: Systematic Review and Meta-Analysis of 10,397 Individual Participants. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;19(1):46-60.e8.

132. Institut Pasteur. Community-based home visit intervention in sub-Saharan Africa to improve Hepatitis B vaccination coverage at birth and neonatal survival (Neovac) [Internet]. [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://research.pasteur.fr/fr/member/muriel-vray/

133. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. The Lancet. 2014 Dec;384(9959):2053–63.

Annexes

A. Rappels sur l'hépatite B : histoire naturelle et complications

La période d'incubation du VHB est de 75 jours en moyenne, pouvant aller de 30 à 180 jours.[17] L'histoire naturelle du VHB est dynamique et complexe.[60]

Le diagnostic de l'infection par le VHB se fait par les marqueurs directs (AgHBs, AgHBe, ADN VHB) ou indirects (Ac anti-HBs, Ac anti-HBe et les Ac anti-HBc) de l'infection. La définition des marqueurs est présentée dans le tableau A1.

Tableau A1. Définition des marqueurs du VHB

Marqueurs	Définition
AgHBs	-Indique une infection par le VHB -Premier marqueur sérologique à apparaître (détectable environ 38 jours après l'infection) -Présent pendant l'infection aiguë et chronique
Ac anti-HBc (total)	-Apparaissent environ 3 mois après l'infection -En présence de l'Ac anti-HBs, indiquent une infection passée et résolue -Pas protecteurs, et ne persistent pas à vie
Ac anti-HBc type IgM	Niveaux élevés pendant infection aiguë, mais peuvent être détectés jusqu'à 6 mois après l'infection
AgHBe	-Indique la réplication active du VHB dans le foie et donc une infectiosité élevée du sang et des autres liquides biologiques -Associé à une progression de la maladie du foie
Ac anti-HBe	-Indiquent une diminution du niveau d'ADN VHB et donc de l'infectiosité de l'individu. -Peuvent co-exister avec l'AgHBe pendant les périodes de séroconversion de l'AgHBe vers l'Ac anti-HBe
Ac anti-HBs	- Protègent de l'infection par le VHB et leur présence indique une immunité au VHB à la suite d'une infection (lorsqu'ils sont associés à la présence d'Ac anti-HBc) ou d'une vaccination (lorsqu'il n'y a pas d'Ac anti-HBc) -Peuvent co-exister en même temps que l'AgHBs
ADN VHB	-Présent pendant l'infection chronique et aiguë et reflète l'intensité de la réplication virale. -Hépatite B occulte : AgHBs indétectable alors que l'ADN VHB est présent dans le sérum

Source : OMS[60]

L'apparition de l'AgHBe dans le sang est suivie par celle de l'AgHBe. Les Ac anti-HBc peuvent apparaitre tôt dans l'infection, généralement une ou deux semaines après l'apparition de l'AgHBs et les Ac anti-HBC IgM sont très élevés et disparaissent après.

Hépatite virale aiguë B

L'infection initiale par le VHB peut être asymptomatique, peut se manifester sous forme d'hépatite aiguë (clinique) avec ou sans ictère, ou peut donner lieu à une hépatite fulminante. L'histoire naturelle est présentée dans la figure A1 ci-dessous.

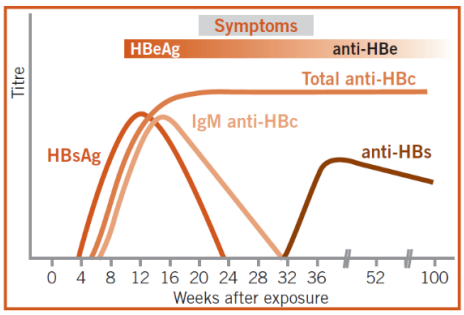


Figure A1. Histoire naturelle de l'hépatite virale aiguë B
Source : OMS[60]

Les manifestations cliniques de l'hépatite virale aiguë et l'issue de l'infection dépendent de l'âge de l'individu au moment de l'infection.[133] Les nourrissons et nouveau-nés sont généralement asymptomatiques, tandis que 30% des adultes ont une hépatite aiguë ictérique. L'hépatite fulminante survient dans moins d'1% des cas d'hépatite B aiguë et le taux de mortalité est d'environ 80% sans greffe du foie.[133] Environ 95% des adultes immunocompétents guérissent spontanément d'une hépatite B aiguë.

Hépatite chronique virale B

Cette dernière est caractérisée par la persistance de l'AgHBs pendant au moins six mois. Dans le cas d'une hépatite chronique, la séroconversion vers l'Ac anti-HBe peut être retardée de plusieurs années et l'AgHBe peut persister. La présence de ces anticorps en faible quantité pendant l'infection chronique peut indiquer la réactivation de l'infection chronique. L'histoire naturelle est présentée dans la figure A2 ci-dessous.

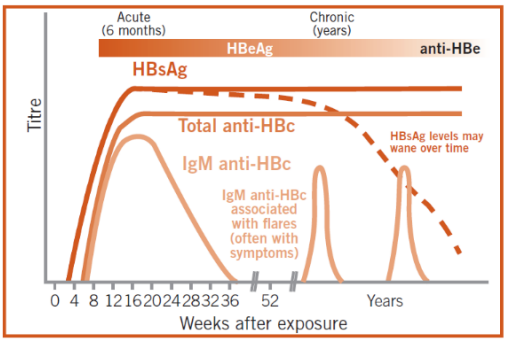


Figure A2. Histoire naturelle de l'hépatite chronique virale B
Source : OMS[60]

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB peut être divisée en plusieurs phases, en fonction de la présence de certains marqueurs du VHB (AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBe et ADN VHB) et de la maladie du foie (taux d'ALAT et la présence de fibrose).[64] La European Association for the Liver of the Cancer (EASL) a publié en 2017 une nouvelle classification des phases naturelles de l'infection chronique par le VHB basée sur les principales caractéristiques de la chronicité : l'infection et l'hépatite.[64] Néanmoins, dans la plupart des cas, la seule mesure des marqueurs ne permet pas de classer les patients dans une de ces phases. De plus, les phases de ne sont pas toujours séquentielles et cette nouvelle nomenclature n'a pas encore été adoptée par d'autres sociétés professionnelles.[16] Les phases naturelles de l'infection chronique sont présentées dans le tableau A2. L'histoire naturelle et les phases de l'infection sont moins délimitées chez les enfants.[16]

Tableau A9. Phases d'infection chronique par le VHB

	AgHBe positif		***AgHBe negatif***	
	Infection chronique	*Hépatite chronique*	*Infection chronique*	*Hépatite chronique*
AgHBs	Elevé	Elevé/intermédiaire	Bas	Intermédiaire
AgHBe	Positif	Positif	Négatif	Négatif
ADN VHB	$>10^7$ UI/mL	10^4 - 10^7 UI/mL	<2000 UI/mL	>2000 UI/mL
ALAT	Normal	Elevé	Normal	Elevé (persistent ou intermittent)
Maladie du foie	Aucune/minimale	Modéré/sévère	Aucun	Modéré/sévère
Remarques	+ fréquente et + longue chez les individus infectés par la TME . Taux de perte spontanée de l'AgHBe très bas Patients contagieux (niveau élevé d'ADN VHB)	Se développe plusieurs années après la première phase + rapidement atteinte chez les individus infectés à l'âge adulte séroconversion de l'AgHBe avec une suppression de l'ADN VHB possible.	Perte ou séroconversion de l'AgHBs peut survenir chez 1-3% des cas par an, généralement chez les patients avec un niveau d'AgHBs <1000 IU/L.	Lésions nécro-inflammatoires hépatiques et une fibrose significatives présents Faible taux de rémission spontanée.

Source : EASL[64]

Enfin, la phase de clairance de l'AgHBs est caractérisée par la disparition de l'AgHBs et la présence d'anti-HBc, avec ou sans Ac anti-HBs. Le taux d'ALAT est normal, et le niveau d'ADN VHB est indétectable ou faible. C'est la phase « d'infection occulte au VHB ». Si l'AgHBs est perdu avant le début d'une cirrhose, il y'a une réduction du risque d'évolution vers la cirrhose, la décompensation de la maladie hépatique et le carcinome

hépatocellulaire. Cependant, si l'AgHBs est perdu pendant le développement d'une cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste et une surveillance des patients est recommandé. L'immunosuppression peut induire une réactivation virale chez ces patients.

B. Dépistage de l'hépatite B

Stratégies de dépistage

L'OMS recommande les approches de dépistage suivantes[60] :

- *Dépistage en population générale* : dépister tous les adultes lorsque la prévalence de l'AgHBs en population générale est supérieure à 2% ou à 5% (en fonction des recommandations locales et du contexte épidémiologique).
- *Dépistage des femmes enceintes :* dépister systématiquement toutes les femmes enceintes lors de consultations prénatales lorsque la prévalence de l'AgHBs en population générale est supérieure à 2% ou 5% (en fonction des recommandations locales et du contexte épidémiologique). Les couples et partenaires se présentant dans les services de soins prénatals doivent également avoir accès au dépistage du VHB.
- *Dépistage des populations spécifiques* : dépister (i) les adultes et adolescents des populations les plus affectées par l'hépatite B; (ii) les individus avec une suspicion clinique d'infection chronique par le VHB ; (iii) les partenaires sexuels, enfants et membres de la famille ou du ménage d'individus infectés par le VHB et ; (iv) les professionnels de santé.
- *Dépistage des donneurs de sang* : dépister obligatoirement les donneurs de sang.

Pour toutes ces approches, il est important de créer des passerelles entre les services de dépistage et les services de soins et de traitement. [60]

Techniques de dépistage

Le dépistage de l'infection par le VHB chez les adultes, adolescents et enfants se fait par la détection de l'AgHBs via un test sérologique (par immunodosage ou par un test de diagnostic rapide).[60] Le test peut être répété six mois plus tard pour confirmer une infection chronique.[16] Tester les enfants de moins de six mois n'est pas recommandé.[16]

L'OMS recommande d'utiliser les tests par immunodosage dans les lieux où les laboratoires ont la capacité nécessaire. Un test de diagnostic rapide est recommandé dans certaines situations (par exemple, lorsque les laboratoires n'ont pas le matériel ou l'expertise requis, ou sont difficiles d'accès).[60]

Lorsque la séroprévalence de l'AgHBs est supérieure à 0.4% en population général, un seul test sérologique est suffisant pour détecter l'AgHBs. Dans les lieux où la séroprévalence de l'AgHBs est inférieure à 0.4%, un deuxième test est nécessaire pour confirmer la positivité à l'AgHBs. [60]

C.Annexes article 1

Supplementary Table S1. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) quantified from dried blood spots (DBS) and whole blood samples for participants in the pilot study of the ANRS 12356 AmBASS survey

HBsAg on DBS[a] (OD)	HBsAg on Serum[b] (S/CO)
0.93	0.40
0.83	0.41
0.96	0.41
0.81	0.42
0.84	0.47
0.73	0.56
0.96	0.48
0.87	0.42
0.72	0.41
0.88	0.49
0.96	0.45
0.84	0.46
0.88	0.45
0.68	0.59
0.82	0.39
0.99	0.79
0.91	0.45
0.79	0.55
0.74	0.50
0.68	0.55
0.91	0.43
0.98	0.45
0.89	0.97
0.90	0.56
0.82	0.49
1.17	0.70
1.43	0.86
2918.37	1237.48
1259.78	2933.78
1263.61	9735.50

Abbreviations: DBS, dried blood spots; HBsAg, hepatitis B surface antigen; OD, optical density.

[a] DBS obtained using capillary whole blood.

[b] Positive serum when S/CO>1.

Supplementary Box S1. Methods for data weighting and calibration (ANRS 12356 AmBASS survey)

Sampling weights were calculated as the inverse of the individual probability of inclusion in the sample divided by the number of months each individual in the household was present during the preceding year. The following variables were used: number of participants in the household, number of eligible individuals in the household, number of households participating in the survey in the given village, number of randomly selected households in the given village, number of villages randomly selected for the survey, number of villages in the Niakhar HDSS.

We hypothesized that children were continuously present in their household during the previous 12 months. Final weights were obtained after multiplying sampling weights by calibration factors, calculated as the ratio of the percentage of individuals in the HDSS demographic database to the percentage of individuals in the survey sample, for each age-sex class.

Supplementary Table S2. Clinical and biological characteristics of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients with ongoing signs potentially suggestive of cirrhosis (ANRS 12356 AmBASS survey)

Age (years)	Sex	Ongoing signs potentially suggestive of cirrhosis	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Platelet count (10^9 cells/L)	HBeAg	HBV DNA (IU/mL)	APRI
49.4	Female	Oedema	15	16	Missing information on platelet count	Negative	Undetectable	Missing information on platelet count
27.0	Female	Ascites	84	23	113	Negative	Undetectable	0.60
16.2	Male	Icterus	8	11	247	Negative	685	0.13
44.9	Male	Icterus	11	22	211	Negative	Undetectable	0.31

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; APRI, AST-to-platelet-ratio index ; HBeAg, hepatitis Be antigen.

Supplementary Table S3 – Clinical and biological characteristics of hepatitis B surface antigen-positive patients eligible for antiviral treatment (ANRS 12356 AmBASS survey) (n=4)

Age (years)	Sex	Clinical sign	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Platelet count (10^9 cells/L)	HBeAg	HBV DNA (IU/mL)	Fibroscan® (kPa)	APRI
ALT>2ULN and HBV DNA>20,000 IU/mL									
18.9	Male	None	126	64	100	Positive	713 000 000	Not performed	1.9
ALT>ULN and HBV DNA>2000 IU/mL and at least F2 fibrosis									
20.7	Male	None	83	46	124	Negative	832 000	9.4	1.1
16.2	Male	None	98	73	173	Positive	2 430 000	9.1	1.2
≥30 years old with persistently abnormal ALT levels and HBV DNA>20, 000 IU/ml									
38.7	Male	None	41	46	152	Negative	170 000	Not performed	0.9

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; APRI, AST-to-platelet-ratio index ; HBeAg, HBe antigen; ULN, upper limit of normal.

D. Annexes article 2

Appendix S1. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) quantified from dried blood spots (DBS) and whole blood samples for participants of the pilot study of the ANRS 12356 AmBASS survey

HBsAg on DBS (OD)	*HBsAg on serum (S/CO)*
0.93	0.40
0.83	0.41
0.96	0.41
0.81	0.42
0.84	0.47
0.73	0.56
0.96	0.48
0.87	0.42
0.72	0.41
0.88	0.49
0.96	0.45
0.84	0.46
0.88	0.45
0.68	0.59
0.82	0.39
0.99	0.79
0.91	0.45
0.79	0.55
0.74	0.50
0.68	0.55
0.91	0.43
0.98	0.45
0.89	0.97
0.90	0.56
0.82	0.49
1.17	0.70
1.43	0.86
2918.37	1237.48
1259.78	2933.78
1263.61	9735.50

- Positive on serum if S/CO>1
- OD: optical density

Appendix S2. Descriptive characteristics of the 17 children with chronic HBV infection in the ANRS 12356 AmBASS survey

Sex	Age (years)	Number of pentavalent doses received	HBs-Ag positive siblings (same mother or father)	≥1 HBsAg-positive member in the household or compound or household	Mother HBs-Ag positive
Male	12.5	1	Yes	Yes	No
Male	9.6	Missing information	Yes	Yes	No
Female	9.6	3	No	No	No
Female	12.9	Missing information	No	Yes	Missing information
Female	8.1	1	No	Yes	No
Female	13.6	Missing information	No	No	No
Male	13.6	Missing information	No	No	No
Male	13.8	Missing information	No	Yes	No
Female	8.8	3	No	Yes	Missing information
Female	13.7	Missing information	Yes	Yes	No
Male	14.9	Missing information	No	No	No
Female	13.2	Missing information	No	No	No
Male	13.1	3	No	Yes	Yes
Female	12.7	1	Yes	Yes	No
Male	5.6	3	No	Yes	Yes
Male	14.4	Missing information	No	Yes	No

Appendix S3. Descriptive characteristics of children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey born between 2004 and 2018, and factors associated with chronic HBV infection (univariable and multivariable negative binomial analyses using weighted and calibrated data)

Characteristics (N, % of missing data)	Overall % (n=1599)	No chronic HBV infection % (n=1582)	No chronic HBV infection % (n=17)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
				IRR [95% CI]	P value	aIRR [95% CI]	P value
Socio-demographic characteristics							
Sex (0.00)							
Male (ref.)	51.63	51.71	43.36	1	0.518		
Female	48.37	48.29	56.64	1.39 [0.46-4.26]			
Age mean ± standard deviation (0.00)	7.64 ± 4.58	7.59 ± 4.56	11.97 ± 2.77	1.40 [1.20-1.63]	0.001	1.34 [1.14-1.57]	0.003
Type of village (0.00)							
Semi-urban (ref.)	60.70	60.70	60.24	1	0.967		
Rural	39.30	39.30	39.76	1.02 [0.37-2.85]			
Enrolled in the Senegalese education system (0.20)							
Yes (≥7 years) (ref.)	47.73	47.33	86.49	1	0.046		
No/ Koranic school (≥7 years)	6.52	6.49	9.03	0.77 [0.15-3.83]			
Too young (<7 years)	45.75	46.18	4.48	0.05 [0.01-0.51]			
Birth order (0.47)							
1	19.15	19.16	17.99	0.85 [0.19-3.75]	0.734		
2	15.31	15.37	9.21	0.54 [0.10-2.80]			
≥3 (ref.)	65.54	65.47	72.80	1			
Household index of living conditions (0.00)							
1st/2nd quartile (ref.)	40.69	40.86	24.17	1	0.180		
3rd /4th quartile	59.31	59.14	75.83	2.16 [0.65-7.13]			
Distance from the nearest healthcare post (0.25)							
≤3 km (ref.)	71.88	72.02	59.13	1	0.228		
> 3km	28.12	27.98	40.87	1.77 [0.65-4.78]			
Risk factors of chronic HBV infection							
Birth place (2.19)							
Healthcare facility (ref.)	64.84	65.27	24.43	1	0.004	1	0.014
Home birth	35.16	34.73	75.57	5.71 [2.05-15.85]		3.55 [1.39-9.06]	
C-section (0.78)							
No	98.75	98.74	100.00				
Yes	1.25	1.26	0.00				
Stitches (lifetime) (2.45)							
No (ref.)	94.41	94.68	68.68	1	0.007	1	0.005
Yes	5.59	5.32	31.32	7.71 [2.07-28.78]		4.79 [1.85-12.41]	
Hospitalized in the past (0.09)							
No	98.44	98.43	100.00				
Yes	1.56	1.57	0.00				
Past invasive medical procedures† (0.89)							

No (ref.)	38.53	38.54	37.35	1	0.923		
Yes	61.47	61.46	62.65	1.05 [0.34-3.30]			
Scarification (0.10)							
No (ref.)	96.32	96.32	95.68	1	0.884		
Yes	3.69	3.68	4.32	1.18 [0.10-14.11]			
Tattoos (0.10)							
No (ref.)	99.81	99.85	95.78	1	0.011	1	0.047
Yes	0.19	0.15	4.22	23.28 [2.54-212.96]		8.72 [1.04-73.16]	
Piercing (0.15)							
No (ref.)	54.15	54.26	43.36	1	0.406		
Yes	45.85	45.74	56.64	1.54 [0.50-4.75]			
Circumcision (0.69)							
No (male) (ref.)	35.57	35.79	14.21	1	0.064		
Yes (male)	15.72	15.58	29.15	4.64 [1.45-14.90]			
Not concerned (female)	48.71	48.63	56.64	2.91 [0.70 -12.15]			
Shared hygiene objects‡ (0.13)							
No (ref.)	62.55	62.60	57.36	1	0.646		
Yes	37.45	37.40	42.64	1.24 [0.44-3.49]			
Consumed pre-chewed food (1.51)							
No	98.82	98.80	100.00				
Yes	1.18	1.20	0.00				
Received complete pentavalent vaccine schedule§ (0.0)							
Yes (ref.)	36.56	36.70	22.88	1	0.090		
No	31.17	31.35	14.31	0.73 [0.17-3.11]			
Information not available	32.27	31.95	62.81	3.11 [0.87-11.07]			
≥ 1 other HBsAg-positive individual in the compound¶ (0.00)							
No (ref.)	45.64	45.81	29.18	1	0.239		
Yes	54.36	54.19	70.82	2.04 [0.57-7.32]			
≥ 1 other HBsAg-positive child in the compound¶ (0.00)							
No (ref.)	91.09	91.15	85.32	1	0.474		
Yes	8.91	8.85	14.68	1.76 [0.32-9.74]			
≥ 1 other HBsAg-positive individual in the household (0.00)							
No (ref.)	50.19	50.27	42.84	1	0.618		
Yes	49.81	49.73	57.16	1.34 [0.37-4.91]			
≥ 1 other HBsAg-positive child in the household (0.00.)							
No (ref.)	93.18	93.21	90.21	1	0.697		
Yes	6.82	6.79	9.79	1.48 [0.16-13.59]			
≥ 1 other HBsAg-positive sibling (same mother) (4.88)							
No (ref.)	90.18	90.38	72.00	1	0.058	1	0.037
Yes	9.82	9.62	28.00	3.57 [0.95-13.44]		3.04 [1.08-8.53]	
≥ 1 other HBsAg-positive sibling (same father) (8.64)							
No (ref.)	88.97	89.16	72.00	1	0.106		

Yes	11.03	10.84	28.00	3.14 [0.74-13.25]			
Mother's HBV status (17.29)							
Negative (ref.)	86.54	86.52	88.43	1	0.800		
Positive	13.46	13.48	11.57	0.84 [0.19-3.79]			

CI: confidence interval, HBV: hepatitis B virus, IQR: interquartile range, IRR: incidence-rate ratio, aIRR: adjusted incidence-rate ratio; HBsAg: hepatitis B surface antigen

† care involving spring-loaded syringes, needles, dental care, perfusion

‡ toothbrush, razor, hair needle, manicure/pedicure materials

§ ≥ 4 weeks between each vaccine dose, first dose received at ≥6 weeks after birth

¶ the 'residential unit' in the HDSS database, and understood as a grouping of one or several households[20]

E. Annexes article 3

Table S1. Factors associated with non-adherence to the hepatitis B virus (HBV) birth dose administration within 7 days of birth in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data).

Characteristics (% of missing data)	BD received >7 days after birth/not received (n =101) %	BD received ≤ 7 days after birth (n =140) %	Univariable analysis		Multivariable analysis	
			OR [95% CI]	*P* value	aOR [95% CI]	*P* value
Sex (0.0)						
Male (ref.)	39.1	50.0	1	0.157		
Female	60.9	50.0	1.56 [0.81–1.98]			
Season of birth (0.0)						
Wet season (ref.)	31.8	42.5	1	0.142	1	0.077
Dry season	68.2	57.5	1.59 [0.83–3.05]		1.84 [0.92–3.67]	
Place of birth (0.0)						
Healthcare facility (ref.)	72.9	84.3	1	0.067	1	0.045
Home	27.1	15.7	1.99 [0.94–4.20]		2.29 [1.02–5.13]	
Birth order (0.7)						
1	21.2	16.5	1.36 [0.61–3.05]			
≥2 (ref.)	78.8	83.5	1	0.407		
Type of village (0.0)						
Semi-urban (ref.)	56.2	60.5	1	0.580		
Rural	43.8	39.5	1.19 [0.59–2.40]			
Distance to closest healthcare post (0.7)						
≤3 km (ref.)	68.7	72.6	1	0.574		
>3 km	31.3	27.4	1.20 [0.58–2.53]			
Mother's age at child's birth (years) (1.5)						
≤19	7.5	5.1	1.66 [0.35–7.78]			
20–29	49.9	46.7	1.21 [0.65–2.46]	0.729		
≥30 (ref.)	42.6	48.2	1			
Prenatal consultation during mother's most recent pregnancy (9.9)						
Yes (ref.)	98.0	94.6	1	0.259		
No	2.0	5.4	0.36 [0.05-2.47]			

Mother's marital status (11.2)						
Married (ref.)	95.0	98.1	1	0.264		
Not married (single, widowed, divorced)	5.0	1.9	2.72 [0.41-18.18]			
Mother's educational level (2.9)						
No schooling (ref.)	65.7	69.7	1			
Primary school	22.7	15.9	1.52 [0.65–3.58]	0.529		
Secondary school and higher	11.6	14.4	0.85 [0.38–1.94]			
Father's educational level (22.6)						
No schooling (ref.)	62.1	54.7	1			
Primary school	25.0	24.9	0.88 [0.42–1.85]	0.664		
Secondary school and higher	12.9	20.4	0.56 [0.14–2.15]			
Household living conditions index [1] (0.0)						
1st quartile	17.5	9.95	2.37 [0.90–6.28]			
2nd quartile	22.9	20.7	1.49 [0.53–4.21]	0.423		
3rd quartile	28.4	27.2	1.41 [0.61–3.27]			
4th quartile (ref.)	31.2	42.1	1			
Household agricultural wealth index [1] (0.0)						
1st quartile	24.0	19.5	1.53 [0.55–4.25]			
2nd quartile	21.7	17.3	1.56 [0.60–4.03]	0.745		
3rd quartile	24.5	26.4	1.15 [0.51–2.57]			
4th quartile (ref.)	29.8	36.8	1			
Born in 2016 (0.0)						
Yes (ref.)	53.8	20.6	4.50 [2.05–9.86]	0.002	4.97 [2.21–11.20]	0.002
No (2017-2018)	46.2	79.4	1		1	

OR = odds ratio; Aor = adjusted odds ratio; CI = confidence interval; [1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

Table S2. Factors associated with non-adherence to the three-dose hepatitis B virus (HBV) vaccine schedule (birth dose and two-dose pentavalent, with the birth dose received >7 days/not received) in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly rural area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data).

Characteristics (% of missing data)	Non-adherence to the three-dose schedule (n =129)	Adherence to the three-dose schedule (n = 112)	Univariable analysis		Multivariable analysis	
			OR [95% CI]	P value	aOR [95% CI]	P value
Sex (0.0)						
Male (ref.)	42.3	48.9	1	0.424		
Female	57.5	51.1	1.29 [0.65–2.59]			
Season of birth (0.0)						
Wet season (ref.)	31.1	46.0	1	0.054	1	0.014
Dry season	68.9	54.0	1.88 [0.99-3.58]		2.43 [1.26-4.69]	
Place of birth (0.0)						
Healthcare facility (ref.)	74.5	85.2	1	0.077	1	0.045
Home	25.5	14.8	1.98 [0.91-4.28]		2.32 [1.03–5.23]	
Birth order (0.7)						
1	21.6	14.9	1.57 [0.69–3.53]			
≥2 (ref.)	78.4	85.1	1	0.244		
Type of village (0.0)						
Semi-urban (ref.)	59.4	57.9	1	0.847		
Rural	40.6	42.1	0.94 [0.48–1.85]			
Distance to closest healthcare post (0.7)						
≤3 km (ref.)	67.4	75.0	1	0.236	1	0.074
>3 km	32.6	25.0	1.45 [0.75–2.82]		2.02 [0.92–4.43]	
Mother's age at child's birth (years) (1.5)						
≤19	8.6	2.9	3.64 [0.62-21.26]			
20–29	49.6	46.1	1.32 [0.70-2.47]	0.321		
≥30 (ref.)	41.8	51.0	1			
Prenatal consultation during mother's most recent pregnancy (9.9)						
Yes (ref.)	98.4	93.3	1	0.108		
No	1.6	6.7	0.22 [0.03-1.49]			
Mother's marital status (11.2)						
Married (ref.)	96.1	97.7	1	0.543		
Not married (single, widowed, divorced)	3.9	2.3	1.70 [0.26-11.30]			
Mother's educational level (2.9)						
No schooling (ref.)	68.5	67.5	1			
Primary school	19.9	17.3	1.13 [0.46-2.82]	0.731		

Secondary school and above	11.6	15.2	0.76 [0.33-1.72]			
Father's educational level (22.6)						
No schooling (ref.)	63.1	51.5	1			
Primary school	23.6	26.5	0.73 [0.33–1.60]	0.532		
Secondary school and above	13.3	22.0	0.35 [0.12–2.00]			
Household living conditions index[1] (0.0)						
1st quartile	17.7	7.8	2.51 [1.03-6.13]			
2nd quartile	19.7	23.8	0.92 [0.33-2.55]	0.292		
3rd quartile	26.8	28.7	1.04 [0.50-2.15]			
4th quartile (ref.)	35.7	39.7	1			
Household agricultural wealth index[1] (0.0)						
1st quartile	26.6	15.5	1.97 [0.94-4.15]	0.069	3.22 [1.29–8.02]	0.013
2nd–4th quartile (ref.)	73.4	84.5	1		1	
Year of birth (0.0)						
2016	46.5	20.8	3.32 [1.60-6.86]	0.005	3.74 [1.70-8.22]	0.004
2017–2018 (ref.)	53.5	79.2	1		1	

OR = odds ratio; aOR= adjusted odds ratio; CI= confidence interval; [1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

Table S3. Factors associated with non-adherence to the four-dose hepatitis B virus (HBV) vaccine schedule in children born on or after 1 January 2016 living in the mostly area of Niakhar (n = 241 children participating in the ANRS 12356 AmBASS survey with available vaccination data, logistic regression models using weighted and calibrated data)

Characteristics (% of missing data)	**Non-adherence to the four-dose schedule (n = 151)**	**Adherence to the four-dose schedule (n = 90)**	**Univariable analysis**		**Multivariable analysis**	
			OR [95% CI]	***P* value**	**aOR [95% CI]**	***P* value**
Sex (0.0)						
Male (ref.)	45.3	45.8	1	0.946		
Female	54.7	54.2	1.02 [0.49–2.16]			
Season of birth (0.0)						
Wet season (ref.)	34.4	44.0	1	0.274		
Dry season	65.6	56.0	1.49 [0.69–3.26]			
Place of birth (0.0)						
Healthcare facility (ref.)	74.6	87.6	1	0.037	1	0.028
Home	25.4	12.4	2.41 [1.07–5.42]		2.70 [1.15–6.35]	
Birth order (0.67)						
1	21.3	13.8	1.68 [0.71–3.99]			
≥2 (ref.)	78.7	86.2	1	0.205		

Type of village (0.0)						
Semi-urban (ref.)	61.2	54.6	1	0.402		
Rural	38.8	45.4	0.76 [0.38–1.53]			
Distance to closest healthcare post (0.7)						
≤3 km (ref.)	66.9	77.7	1	0.083	1	0.049
>3 km	33.1	22.3	1.73 [0.92–3.25]		2.12 [1.00–4.50]	
Mother's age at child's birth (years) (1.52)						
≤19	7.8	3.4	2.87 [0.47–17.70]			
20–29	50.1	44.6	1.39 [0.70–2.76]	0.444		
≥30 (ref.)	42.1	52.0	1			
Prenatal consultation during mother's most recent pregnancy (8.3)						
Yes (ref.)	96.8	94.7	1	0.534		
No	3.2	5.3	0.59 [0.09-3.73]			
Mother's marital status (11.2)						
Married (ref.)	95.5	99.0	1	0.172		
Not married (single, widowed, divorced)	4.5	1.0	4.73 [0.44-50.41]			
Mother's educational level (2.9)						
No schooling (ref.)	65.6	71.9	1			
Primary school	21.4	14.3	1.63 [0.69–3.88]	0.515		
Secondary school and higher	13.0	13.8	1.03 [0.43–2.45]			
Father's educational level (22.6)						
No schooling (ref.)	62.0	51.2	1			
Primary school	25.0	24.9	0.83 [0.34–2.01]	0.521		
Secondary school and higher	13.0	23.9	0.45 [0.11–1.88]			
Household living conditions index[1] (0.0)						
1st quartile	16.8	6.9	2.36 [0.95–5.86]			
2nd quartile	19.1	25.9	0.72 [0.25–2.07]	0.286		
3rd quartile	26.1	30.3	0.84 [0.43–1.64]			
4th quartile (ref.)	38.0	36.9	1			
Household agricultural wealth index[1] (0.0)						
1st quartile	26.0	13.8	2.18 [1.05–4.56]	0.039	3.59 [1.58–8.18]	0.007

2nd–4th quartile (ref.)	74.0	86.2	1		1	
Year of birth (0.0)						
2016	43.0	20.5	2.93 [1.31–6.54]	0.014	3.09 [1.29–7.39]	0.017
2017–2018 (ref.)	57.0	79.5	1		1	

OR = odds ratio; aOR= adjusted odds ratio ; CI= confidence interval; [1] The household living conditions index and the agricultural wealth index were built using a multiple correspondence analysis of information on durable goods, agricultural and farming resources, and housing characteristics at the household level.

F. Annexe article 4

Table S1. Key findings of studies (with quote examples) on the reasons for incomplete vaccination of children and adolescents

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[18]	15% long waiting time; <1% caregiver unavailable	3% vaccination day not known	5% vaccinator absent 4% no vaccine	4% child sick		18% distance	39% vaccine safety			11%	
[16]	3% vaccination time inconvenient	30% unaware of the vaccine; 4% vaccination place not known			11-12%	"[...] some women are far from the health facility, this is very challenging for those women to come to health facilities"; Questionnaire: 20% distance					28-29% no faith in vaccinatio n
[17]	Some live far from clinics, others have to complete house chores before being able to go to the clinic "If you come late, they will ask you to come back the following week."			"There was a time I delivered my child at home and the next day I brought him for [...] vaccination but [...] they refused to do it."; "The health workers do not ask whether children are vaccinated or not."	"[...] others complain of the fever that children are suffering after the vaccination."				"We do everything with the consent of our husbands. If they do not agree there is nothing we can do."; "Even if the mother want to take their children to the hospital, their husband will not allow them. Or if you go for the first time the remaining days you will not be allowed to take		

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
									them. His reason is because of the fever that the child suffers after vaccination."		
[19]	4% caregiver unavailable		52% no vaccine	22% incorrect contraindications; 30% delivered at home so missed birth doses				4% previous negative experiences with immunizers			
[12]	5%: provider attitude and long waiting times; 7-10% caregiver unavailable	20-30% lack vaccination knowledge; 11% unaware of the organisation of vaccination services	Providers were absent; 4-20% no vaccine	Think child is too young, belief that no need for additional vaccines	1-3%	5-6% travel cost, distance, access	"immunization does not protect" "I don't believe that vaccination can prevent"; 10-11% Myths/rumours (too many vaccines harmful, contains HIV, there is family planning in it...)	1-5% healthcare provider attitude	8-19% Husband disapproval; A few women mentioned that they normally stayed inside the family compound for cultural/religious reasons		6-18% maternal disapproval 2-7% lack of use of health services
[20]	"The nature of work for some people at times makes them miss these immunisation schedules since somebody leaves home at		Vaccine unavailable, vaccinators absent		Many experienced/ were afraid of side effects (e.g., fever, temporary 'paralysis of the leg',	"If I don't have food, how can I use Uganda shillings 2000 (approximately US$1) for a boda-boda (means of transport using	"[...] some elderly women [...] claim children will become lame after immunisation, some men use that excuse because they had	"Some young women fear going for immunisation because they don't have a baby shawl for carrying the	"[My wife] has a four-year-old child and she talks about immunising the child but I stop her from doing it. For me I don't believe in it. As		

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
	around 6.00 a.m. and comes back at around 6.00 p.m [...]."				excessive crying) so . either decline or delay subsequent immunisations.	motorcycle/bicycle) to go for immunisation? "	ever heard of it while still young. [...]" "At one time our neighbour [...] immunised a child in the morning and by 5.00 p.m. the child was dead. From that time I fear taking children for immunisation and all my children are not immunised."	children to hospital so when you reach at the hospital with some sheets which are not clean some nurses will sometimes begin abusing you."; Believe healthcare personnel do not to check the drugs properly and only give 'expired' vaccines which might cause disability or death.	you can see I am a mature person but I did not grow up because of that (immunisation). [...]."; "Because the wife fears the husband, if you give me instructions never to leave the home, can I leave it? I will have broken a rule."		
[21]	"[...] You have to wait a long time, the children will cry (and yet) you have another child at the pre-school and it is coming to noon, and have to come back to pick her from the pre-school. You can come back without immunising the other one."		"You can even walk to and from for two months to public hospitals and they tell you they don't have vaccines. My child missed many times until I got fed up."			"The major problem we experience is that the (immunisation) services are very far. And so some people go (for immunisation) and others don't because the distance is long and that makes our children get problems."		Some feared seeking immunisation services after being disrespected by the providers; "One time I took my child for immunisation, a nurse injected another child on the thigh, the needle curved and a lot of blood came out. [...] They all protested and went out (without receiving		"[...] (But) the child has never been immunised since I failed to raise the money for subsequent doses".	

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
								immunisation services)."			
[22]	"Our women don't have the time to stand in a queue and wait for their turn to immunise their children. They have to go to the farm and attend to other household activities"	"We think that when we deliver at home the child cannot be immunized in the hospital"	"We have to go three to four times. Each time we go, health workers tell us that they don't have vaccines at the health facility. We have become tired of this, which is why we don't bother going there anymore."		"Some people are afraid of the side-effects. When they see another child with any side-effects, they become afraid and don't take their own children for immunisation"	"The health facility is very far away. That is why we only go once or twice"	"There is no difference seen between those children that are immunised and those that are not immunised"; "The government has a hidden agenda on immunisation. […]"			"It is because immunisation workers collect money from our wives. Since we don't have money to give to the health workers at the immunisation centres, our wives don't go for immunisation"	"It is due to negligence that some women don't take their children for immunisation or they don't complete the course"
[23]	20-28% caregiver unavailable		40% no vaccine						12% advised not to vaccinate by religious leaders		12% Did not really reflect upon the decision
[24]	2-7% long waiting times ; 9-13% vaccination times inconvenient	5-7% unaware need to return for vaccination	2-21% vaccinator absent; 6-27% no vaccine	13-15% wrong contraindications; 8-9% child sick	11-14%	5% distance (urban areas)	7-9% no faith in vaccination; 1-17% rumours				10-15% procrastri nation

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[51]	"[…] often you come early [morning] and you wait until 11 o'clock and the vaccination session doesn't start […]." "[…] during the mangoes season, women go in the early to sell their products. We inform them, but they refuse to stop their business for that time and bring their children for vaccination"	"They don't know the day of vaccination; the sector is very vast, there are some women who don't receive information." ; "They don't understand the soundness of the vaccination; the moms themselves don't know why we vaccinate their children."		"They say, even if they don't come, the child will not have a risk to get the illness"	"Some are afraid of children crying after vaccination, so they no longer return to vaccination."		"Others say that even if they do not come to the vaccination session there is no problem." "[…] there are some people who dismissed us from their home, saying that we put false products in the mouth of their children and also that we give some products to the women to spoil their pregnancy."	Mothers mentioned a bad welcome while arriving at the vaccination session, particularly for those who lost their child's vaccine card. "My child was vaccinated first by a man and when we come for the next vaccine, a woman gave the injection. I did not appreciate the way she had vaccinated my child. […]."	When the woman gives birth, in some ethnic groups and religions, the child should stay at home until the name giving ceremony.		"To be honest with you I don't like the vaccination. Unless I change one's mind afterwards. I'm not saying it's not a good thing, but I do not like vaccination"
[26]	long waiting times; 10% caregiver unavailable	Convinced child well vaccinated if the child was vaccinated at least once; 6-22% lack of information or not knowing consequences of non-vaccination; 1% waiting for campaigns to	Frequent stock-outs of vaccines and/or supplies in the local health area 1% no vaccine	12,2% child or mother sick; Lack of integration of immunization with other primary healthcare services.	11%	10% distance	4% lack trust in vaccine content	healthcare provider attitude, quality of service 1%	8% cultural beliefs 4% religious beliefs	31%	19% negligence 2% unwillingness

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
		have child vaccinated									
[41]		8-23% unaware vaccination programme		17-35% child eligibility difficult to determine			2-6% concerns about vaccine safety 3% vaccine is experimental 0-3% vaccine impact on fertility				
[27]	4% long waiting times; 6% vaccination times inconvenient; 10-16% caregiver unavailable	14-19% unaware need for immunisation or multiple doses; 11% unaware place/time	5% vaccinator absent 5% no vaccine	3% wrong contraindications 2% child ill	7%	21% distance		3% healthcare provider attitude/quality of service	4% family refused 4% encouraged not to go	1-6%	11% no faith in vaccination

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[28]	12% long waiting times	12% unaware need for vaccination	12% vaccinator absent; 20% No vaccine; 9% vaccine not opened at appointment date	46% incorrect appointment date; 18% missed the appointment date	35%	11% distance		10-14% healthcare provider attitude; 10% quality of service	7% religion prohibits		
[29]	2-3% long waiting times; 1-4% vaccination times inconvenient	2-49% unaware of the campaign or place of vaccination	2-7% vaccinator absent; 3-12% no vaccine	0-8% was told child too young to receive vaccine; 13-24% child or guardian absent; 2-4% child sick 0-7% believed child already vaccinated	0-1%	1-8% distance					
[42]		5% unaware of the campaign	25% vaccinator absent	36% child absent; 3% child too young; 3% child sick; 6% child already vaccinated			21% vaccine harmful; 5% too many doses; 6% lack of trust in the government; 13% vaccination unnecessary; 3% vaccine not helpful	2% healthcare provider attitude			13% no felt need 25% parent does not allow
[49]							40% vaccine not helpful 31% vaccine harmful 35% lack of trust in government				
[30]	5% long waiting times; 19% location or vaccination times inconvienent	7% unaware of the vaccination program		3-80% girl absent; 7% ill; 7% parent thinks girl not at risk for cervical cancer	2%		12% vaccination harmful		2-5% community pressure		9-26% refused

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[50]							"Vaccine may be harmful"	"Why will the government be chasing us with vaccine, when in the hospital the doctor ask us to pay for everything even headache drugs, why should I now let them give my children vaccine."	"because I have not seen any quote in the Holy Quran that say immunization is good"		"Parent did not want"
[43]		52% lack of vaccination knowledge (vaccine, schedule, number of doses)				14% distance	Afraid, myths	2% healthcare provider attitude		10%	
[31]	45% caregiver unavailable		5% no vaccine	5% child ill	27%						
[47]			44% vaccinator absent	1-38% child absent							12% refuse
[32]	26% caregiver unavailable		30% no vaccine; 39% no supplies (injections, fuel)	25% child sick			20% vaccination not safe				Lack of interest or motivation
[44]		73% unaware child should receive vaccine <24 hours	20-91% no vaccine	76% delivery did not take place on immunization day of the facility; 2% baby born on public holiday		5% distance				6%	

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[33]	11% long waiting times ; 14% inconvenient day/time/venue; 1% caregiver unavailable	17% unaware need additional doses; 4% unaware of the program	26% no vaccine; 2% vaccinator absent	10% child sick; 2% child absent	7%			2% healthcare provider attitude		1%	3% no faith in vaccination
[34]	4% long waiting times; 9% vaccination times inconvenient; 18% caregiver unavailable	3-7% unaware of vaccine; 1% unaware place		12% child not eligible for study; 4% child allergic to chicken products; 11% child sick; 7-15% child absent	2% ; "[…] Maybe they have negative effects on children. So, I only took my older child so that I see how he reacts to the vaccine before I considered taking my younger child. There is always a fear with what you have never seen or used. You want to know who has experienced it."	1% distance	<1% Vaccine does not protect; <1% think the vaccine may give flu				

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
[35]	10% long waiting times; 8-21% caregiver unavailable; 7% vaccination times inconvenient	1-3% unaware place/time	6-7% vaccinator absent/too busy,; 14% health facility closed; 50% no vaccine	36-55% child sick; 2% vaccinator refused to vaccinate child; 13% visit to health facility not on vaccination day	24%	11% distance		13% did not like health worker			22% unspecified worries
[36]	3% vaccination times inconvenient; 6-14% caregiver unavailable	4-7% unaware need for immunization/ to return for other doses; 1% unaware place/time	3% vaccinator absent 10% no vaccine		9%	34% distance					
[45]		5% unaware vaccination need; 5% unaware place/time	20% no vaccine		10%			20% dissatisfied with health worker			5% forgot; 25% no reasons; 5% no faith in vaccination
[15]	11-12% caregiver unavailable	2-26% lack of vaccination knowledge (e.g. unaware need vaccination) 8% unaware place/time	5% no vaccine, vaccinator absent	6-45% thought child fully immunized	6-16%	15-24% distance					4-26% no faith in vaccination
[37]	6% long waiting times; 10% time of vaccination inconvenient; 7-31% caregiver unavailable	10-11% unaware need for vaccination/ need additional doses; 3%	3% vaccinator absent; 6% no vaccine	8% wrong contraindications; 6% child ill	36%	3% distance	28% rumors				24% no faith in vaccination

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
		unaware place/time									
[48]			32% waiting for outreach services in village; 59% told to return another day	33% child received other vaccines		39% distance				61%	91% knew the child was due to be vaccinated
[38]	19-26% caregiver unavailable	14-17% lack vaccine information; 55% unaware place/time			9-42%	5% transport cost			6-31% partner opposed 8% daughter opposed 3% family/friends opposed		20% never considered vaccinatio n
[39]	7% long waiting times 5% caregiver unavailable	44% ignorance, disinterest, laziness	3% no vaccine		44%	18% travel or financial problems		4% healthcare provider attitude	11% discouragement from husband or family	18% travel or financial problems	44% ignorance, disinterest or laziness
[46]		22% unaware value of vaccines/ins ufficient information		33% child absent	22-25%		13-25% vaccination harmful		24% parents refused		22% unspecifie d worries
[40]	"I waited for five hours in the health center [...] but even after that nobody paid attention to my child's vaccination and me. So I	Unaware could receive vaccination services in other facilities or can get services when come	"... on the third visit, I was told upon arrival that there was no vaccine in the health center. The health worker gave me a new appointment	"The vaccination card reminds me to vaccinate my child, and I thought it is also required for getting the service. So I thought if I go there without the card they will not provide the service to				A mother who knew the schedule and considered taking her child to the health facility after missing appointment			

[ref]	Time constraints	Lack of knowledge	Unavailable vaccines/ personnel	Missed opportunities for vaccination	Fear of minor side effects	Poor access to vaccination services	Beliefs about vaccination	Poor relationship with healthcare providers	Social or cultural pressure against vaccination	Costs	Reasons not explored/ not explained
	came back without getting the service." "In rural areas, most of the work burden is on mothers. I was too busy with housework like caring for children."	back in the area.	date, but I haven't gone there until now."	my child." "I was afraid to go to the health center because I lost the vaccination card. [...]"				consciously avoided going to the HC because she "feared mistreatment by health workers."; "…. Other than the appointment date, they never told me anything about the type of vaccine, including for what reason they give the vaccines. [...]"			