

1^{er} Colloque Francophone-Méditerranée
VIH/Hépatites

Alger

Hépatite B *et* Grossesse

Najet Bel Hadj

CHU Mongi Slim La Marsa

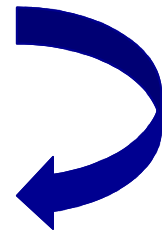
Tunis



www.afravih.org

- ***Chez la femme enceinte, l'infection virale B est dominée par le risque de transmission mère enfant qui reste une cause majeure du maintien de l'épidémie d'hépatite B dans le monde.***
- ***En cas de contamination du nouveau né, le risque de passage à la chronicité est élevé***

- ***La grossesse = situation particulière pour :***
 - ***Dépistage***
 - ***Prévention***
 - ***Traitement***



Recommandations de prise en charge +++

Prévalence

- **Prévalence élevée dans les régions endémiques**
(chine, Asie du sud est, Afrique subsah)
- **France : 0,5 – 1%**
- **Dépistage systématique en 1992**
- **Etude multicentrique 21476 F : 0,72%**
- **Femmes immigrées > Femmes françaises**

2,56%	0,15%
--------------	--------------

- **Situation hétérogène**
- **Etude (Hôp Larib J 2004 – Déc 2011) : 11417 F**
—Prévalence 4%

Asie : 38%

Afrique Sub S : 2%

Europe : 1%



ADN VHB > 5logUI/ml

Cas clinique

- **Mme R. A. âgée de 26 ans mariée depuis 2ans, consulte pour une stérilité**
- **Antécédents : 0**
- **L'examen clinique : RAS BMI = 24**
- **NFS normale PLQ : 276000 élts/ mm³**
Glycémie , urée, créat, cholestérol, TG normales
Bila thyroïdien normal

- ***ALAT : 2N*** ***TP : 100%***
- ***Bil, GGT, phosphat alc : Normales,***
- ***Ag HBs positif***
- ***Anti HCV négatif***
- ***HIV négatif***

Adressée en consultation d'hépatologie

- **Anti HBc positif**
- **Ag HBe négatif** - **Anti HBe positif**
- **Echographie abdominale normale**
- **Virémie = 2832 UI/ml**

PBF : Lésions A1 F3

- **Fibroskopie normale**

Entécavir 0,5 = 1 cp / j

Vaccination du mari

Enquête dans l'entourage familial

Intérêt du dépistage de l'AgHBS +++

- Pour la mère*
- Pour le conjoint*
- Pour prévenir la transmission de la mère vers le nouveau né en cas de grossesse*

Recommandations

- 1. Dépister et vacciner les femmes ayant un projet de grossesse si elles ne sont pas immunisées**
- 2. Le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire chez toute femme enceinte au 6^{ème} mois de grossesse**
- 3. La personne et ou le couple doivent être informés des risques de transmission et de la nécessité du dépistage de l'infection et de la vaccination de l'entourage contre le virus B**

- **La patiente est sous Entécavir 0,5 depuis 16 mois**
- **La virémie : indétectable**
- **Le bilan hépatique : normal**
- **le bilan rénal : normal**
- **Clearance de la créatinine : normale**
- **Elle reconsulte son gynécologue pour une aménorrhée : Grossesse de 4 semaines .**

- ***L'infection virale B expose t - elle au risque d'avortement ou d'accouchement prématuré ?***
- ***L'infection virale B expose t – elle au risque de malformations foétales?***
- ***La grossesse expose t-elle à une aggravation de l'infection virale B et à une progression des lésions hépatiques.***

Influence de l'infection virale B sur la grossesse

- *Impact : mal défini*
- *Pas d'influence sur la fertilité (cirrhose / IH)*
- *Hépatite aigue B*

ALAT +++ + antiHBc IgM+

- *Début de grossesse : avortement spont*
- *Fin de grossesse : infection verticale in utéro
faible Poids, prématurité*

Influence de l'infection virale B sur la grossesse

- **Etude cas- témoins (femmes enceintes)**
253 chinoises *AgHBs +* / 253 *AgHBs -*

- ***Diabète gestationnel***
- ***Menace d'accouchement prématuré***

Tse KY , J Hepatol 2005.; 43:771- 775

Influence de l'infection virale B sur la grossesse

Cirrhose : complications

- **Avort spont : 30- 40%** / 15- 20%
- **HTA , Décollement placent,**
- **Décompensation: 15 %**
- **Hémorragies par rupture de VO (2^{ème} T, Travail)
accouchement par Césarienne**

Pour le fœtus

- **Résultats des études : contradictoires**
- **Etudes récentes:**
 - **Accouchement prématuré, Faible poids de naissance**
 - **Mortalité périnatale, malformations congénitales**
- **Large étude rétrospective (824 Ag HBs+/ 6281 Ag HBs-):** → ***Pas de différence***
- **Risque d'hépatite Fulminante chez le NN : Rare**

Influence de la grossesse sur l'infection B

- **pdt la grossesse**

- **Grossesse = Etat d'immunotolérance Hormono-induit**
- **Augment DNA viral ? (2^{ème} et 3^{ème} trimestre)**
- **Augmentation des ALAT en fin de grossesse**

- **Post-partum**

- **Augmentation des ALAT > 5N (premiers mois)**
- **Réactivations virales : rares**
- **Séroconversion AgHBe / anticorps antiHBe : 12- 17%)**

Calvin Q, Semin Liver Dis 2013, 33: 138-146



Transmission Mère - enfant

***Il existe un risque de contamination du fœtus;
Ce risque:***

- 15 % lorsque la mère est Ag HBe +***
- presque nul lorsque la mère n'est pas en réplication V***
- la séro-vaccination est efficace dans la prévention de la transmission de l'infection dans 100% des cas.***
- peut être prévenue uniquement par l'injection d'immunoglobulines anti HBs chez la mère au 3^{ème} trimestre***

- ***C'est le mode de transmission le plus fréquent dans les régions endémiques***
- ***en l'absence d'immunoprophylaxie, le risque de transmission verticale est de de 40 à 90%***
- ***85 à 95% des enfants infectés développent une infection chronique contre 5% pour ceux qui contractent l'infection à l'âge adulte.***
- ***25% des enfants infectés verticalement vont développer un CHC***

Facteurs favorisant la contamination du NN

- ***Une charge virale maternelle élevée pdt l'accouchement***
 - ***Mère AgHBe + = 70 – 90%***
 - ***Mère AgHBe - = 10 – 40%***



Facteurs favorisant la contamination du NN

- Un accouchement long et difficile***
- Une prématurité***
- Retard à la réalisation d'une sérovaccination***

Modes de la transmission mère-enfant

1-Transmission intra-utérine

***2-Transmission pendant
l'accouchement***

3-Transmission en post-partum

1- Transmission intra- utérine

- A travers la barrière placentaire par voie hématogène ?? (accouchement laborieux)
- Fréquence (Etude Chinoise) : **3,7%**
- Explique l'échec de l'immunoprophylaxie
- Dépend du taux de DNA viral de la mère
- Intérêt du **Ttt antiviral** dès la **28^{ème} sem.**

Teerha Piratvisuth Liver international 2013.; 188-194

2- Transmission pendant l'accouchement

- **Mode le plus fréquent ++**
- **Intérêt de la sérovaccination**

Prévention > 85%

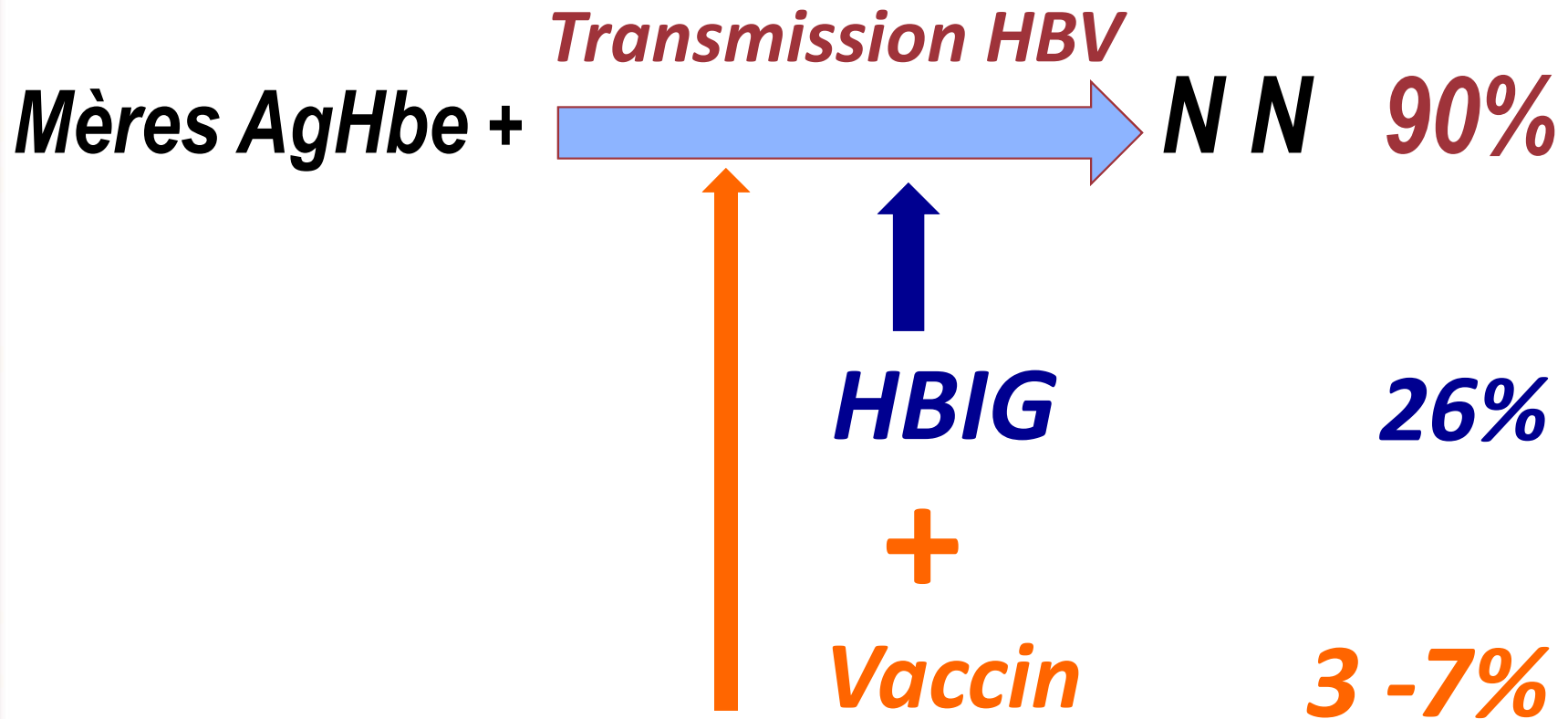
- **Mécanismes :**
 - **Microtransfusions pdt les contractions**
 - **Infection après la rupture des membranes**
 - **Contact direct avec le sang ou les sécretions vaginales**

3- Transmission après l'accouchement

- **34% des enfants nés de mères Ag Hbe + et non infectés à la naissance vont contracter l'infection pendant les 6 premiers mois.**
- **Mécanismes:**
 - **Contact intime entre la mère et l'enfant**
 - **L'allaitement maternel : soit par ingestion du virus ou par contact avec des lésions cutanées mammaires**
- **Rôle très contesté depuis la sérovaccination**

G.Brgia, World J Gastroenterol 2012; 18 4677-4683

Stratégie de Prévention de la transmission mère- enfant



James S, Front Med 2014, 8 (2): 158 - 165

Sérovaccination

- *Méthode de prévention la plus efficace*
- *Plus efficace que les HBIG seules ou le Vaccin seul*
- *Mais non efficace à 100%*
- *Persistance de 3- 7% de contaminations :*
 - *Transmission du VHB in utero*
 - *Retard de sérovaccination*

Recommandations

- **Sérovaccination des NN de mères AgHBs +**
 - **Dans les 12 h suivant la naissance**
 - **100UI d'immuoglobulines anti HBs J0**
 - **Puis vaccination anti-hépatite B selon un schéma à 3 injections**

J0 – M1 – M6

- **Vérification de la sérologie (Ag HBs , AntiHBs) à partir du 7^{ème} mois.**

Sérovaccination

- *L'efficacité dépend du niveau de réplication virale*
 - *réplication virale active : Prévention 85 -92% des cas*
 - *absence de réplication : Prévention 100%*
 - *Etudes chinoises:*
 - Facteur indépendant = ADN VHB > 7- 8 logUI/ml*
 - ADN VHB > 8 log : Echec de l'immunoprophylaxie*
 - *Etude Française :*
 - *Si ADN VHB > 5 logUI/ml* → *Echec = 11%*

Sellier, J Hepatol 2013



Traitement antiviral et Grossesse

- ***Madame R. A qui a une grossesse de 4 sem est sous Entécavir 0,5 avec une virémie indétectable. Faut-il chez cette patiente?***
 - ***Poursuivre l'Entécavir pendant toute la grossesse***
 - ***Arrêter tout traitement antiviral***
 - ***Arrêter l'Entécavir et le remplacer par la Lamivudine***
 - ***Arrêter l'Entécavir et le remplacer par le Ténofovir***
 - ***Réserver le traitement antiviral pour le 3^{ème} trimestre de grossesse***

Lamivudine

- **Pregnancy category C drug (USFDA)**
- **Etude chinoise multicentrique : 114 F avec forte virémie**
Lamivudine 100 mg /j ou Placébo à partir de 32 sem

- **Etude ouverte : 38 femmes**

Lamivudine pdt toute la grossesse
contamination =0

Efficacité + Bonne tolérance

SuGG, World J Gastroenterol 2004, 10.; 910 - 912

- **2 récentes Méta- analyses : Lamivudine**
24 sem et 32 sem jusqu'à 1 mois après l'accouchement
 - **Bonne tolérance**
 - **plus efficace que la sérovaccination dans la prévention de MTCT (HBV DNA < 6log copies / ml)**

**Efficacité + Bonne
tolérance**



Intérêt d'un traitement antiviral durant le 3^{ème} trimestre +++

- ***Cependant :***
 - ***N'est pas justifié si charge virale faible***
 - ***Mais justifié en cas d'antécédent de transmission mère - enfant***
 - ***Effet de ce traitement provisoire sur le risque de résistance ???***
 - ***Effet sur le développement de l'enfant à long terme??***

Telbivudine

- **Pregnancy category B drug (USFDA)**

- **Telbivudine 31 F AgHBe +**

28 sem et 32 sem jusqu'à 1 mois après l'accouchement

Diminution virémie de 7,08 à 4,08 log copies/ml

+ Sérovaccination

0% vs 13,3% (Ttt = 0)

- **Etude prospective : 229 F HBV DNA >10⁷ copies/ml**
135 femmes : Telbivudine 600mg / j
94 femmes : Contrôle
Sérovaccination
Résultats : - Baisse de la virémie de 3 log,
 - 7mois Transmission = **0%vs 8%** P= 0,002
 - Absence d'effets indésirables
- **Méta-analyse récente : 2 essais contrôlés randomisés +**
4 essais contrôlés non randomisés
576 femmes : 306 Telbivudine + 270 contrôles

Efficacité + Bonne tolérance

Tenofovir

- ***Pregnancy category B drug (USFDA)***
- ***Agit sur la HBV reverse transcriptase***
- ***Antiviral puissant – Pas de phénomènes de résistance***
- ***Inocuité néonatale prouvée sur une large étude africaine chez les femmes enceintes HIV + (os, rein, malformations, croissance)***

- **Tenofovir : Efficacité et innocuité chez les femmes HIV et chez les coinfectés HIV / HBV**
 - **Etude rétrospective USA : 11 femmes avec une virémie très élevée et AgHBe +**
 - **Tenofovir à 29 sem pdt 10 sem en moy**
- Enfants AgHBs - (7 – 9 mois de suivi)**
- Utilisation : 300 mg/j à partir de 28 sem à 1mois après l'accouchement**

Traitement par Analogue et Grossesse

- ***Si traitement indiqué et grossesse non imminente***
→ ***Interféron ou Analogue***
- ***Si grossesse imminente ou projet de grossesse***
→ ***Analogue***
Choisir l'analogue le plus adapté (Ténofovir)
- ***Si traitement par Entécavir , switcher au Ténofovir avant la grossesse ou le plus tôt possible en début de grossesse***

Recommandations

- **Les réactivations pdt la grossesse et après l'accouchement doivent être traitées par les antiviraux**
- **Les femmes ayant une virémie élevée **1 million copies/ml** , un Ttt antiviral doit être administré à la fin du 2^{ème} trimestre ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse.**
- **Le traitement antiviral actuellement recommandé est le Ténofovir**

Conclusions

- *En dehors de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique avancée, l'infection virale B est compatible avec une grossesse normale.*
- *La sérovaccination du NN et le traitement antiviral de la mère au besoin au 3^{ème} trimestre semblent offrir actuellement le maximum de sécurité.*
- *Actuellement du fait de sa puissance, son faible taux de résistance et des données rassurantes concernant la toxicité et l'allaitement, c'est le Ténofovir qui semble l'antiviral le mieux approprié*