

# Hépatites virales et grossesse

## Philippe Sogni



ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

Hôpitaux Universitaires Paris Centre  
 COCHIN  
BROCA  
HÔTEL-DIEU

Instituts  
thématiques  **Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

 Institut Cochin

 UNIVERSITÉ  
PARIS DESCARTES

# **Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.**

## **Affiliations**

- Institut Cochin, CNRS (UMR 8104), INSERM U-1016;
- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin

---

## **Déclaration Publique d'Intérêt**

- Board français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough / MSD, Roche, Janssen, Mayoli-Spindler
- Co-investigateur dans des études industrielles : Bristol-Myers Squibb, Roche, Schering-Plough / MSD, Boehringer Ingelheim, Tibotec, Vertex, Janssen, Abbott

# Hépatites virales & grossesse

---

- Influence de la grossesse sur l'hépatite
- Influence de l'hépatite sur la grossesse
  
- Transmission mère-enfant du VHC et du VHB

# Hépatites virales & grossesse

---

- Influence de la grossesse sur l'hépatite
- **Influence de l'hépatite sur la grossesse**
- Transmission mère-enfant du VHC et du VHB

# Influence de l'hépatite C sur la grossesse

---

- ↗ risque de cholestase gravidique <sup>1</sup>
- ↗ risque de complications obstétrico-foetales (rôle direct ou facteurs confondants?) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Marschall HU et al. Hepatology 2013

<sup>2</sup> Chen PH et al. AASLD 2013

# Influence de l'hépatite E sur la grossesse

---

## Pays en développement

- Génotypes 1 et 2
- Transmission oro-fécale
- Gravité particulière chez la femme enceinte ( $\approx 10.000$  décès/an en Asie du Sud)

## Europe de l'Ouest

- Génotypes 3 et 4
- Animal → homme
- Pas de gravité particulière chez la femme enceinte

# Hépatites virales & grossesse

---

- Influence de la grossesse sur l'hépatite
- Influence de l'hépatite sur la grossesse
- **Transmission mère-enfant du VHC et du VHB**

# **Transmission mère-enfant du VHC**

## **Quelles sont les réponses exactes ?**

---

- A. Le dépistage du VHC est obligatoire au cours de la grossesse**
- B. Le risque de transmission mère-enfant est nul en cas de sérologie VHC + avec PCR – chez la mère**
- C. La césarienne programmée diminue le risque de transmission mère-enfant du VHC**
- D. L'allaitement maternel est contre-indiqué en cas de VHC + chez la femme**
- E. Il est recommandé de faire une sérologie de dépistage chez l'enfant né de mère VHC +**



# Transmission mère-enfant du VHC

## Quelles sont les réponses exactes ?

---

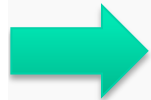
A. Le dépistage du VHC est obligatoire au cours de la grossesse



**B. Le risque de transmission mère-enfant est nul en cas de sérologie VHC + avec PCR – chez la mère**

C. La césarienne programmée diminue le risque de transmission mère-enfant du VHC

D. L'allaitement maternel est contre-indiqué en cas de VHC + chez la femme



**E. Il est recommandé de faire une sérologie de dépistage chez l'enfant né de mère VHC +**

# Transmission mère-enfant du VHC

---

- Transmission si mère sérologie VHC + avec multiplication virale (PCR du VHC +)
- Pas de moyen connu pour diminuer ce risque
- Risque de transmission du VHC variable
  - VIH – : 3 à 5 %
  - VIH + : 5 à 25% (↘ si contrôle du VIH)
- Dépistage systématique non recommandé chez la femme enceinte → dépistage si facteurs de risque
- Allaitement non contre-indiqué
- Sérologie du VHC à 18 mois chez tout enfant né de mère VHC + avec multiplication virale

# Transmission mère-enfant du VHB

---

1. Mode de contamination important, surtout dans les pays à forte endémie
2. Risque de contamination mère-enfant élevé si mère AgHBs +
3. Ce risque augmente avec la présence d'une multiplication virale chez la mère
4. Risque élevé de passage à la chronicité en cas de contamination néo-natale

# **Transmission mère-enfant du VHB**

## **Quelles sont les réponses exactes ?**

---

- A. Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au cours de la grossesse**
- B. La sérovaccination bien conduite a une efficacité de 100 %**
- C. La sérovaccination doit débuter dans les 48 premières heures de vie**
- D. L'allaitement maternel est contre-indiqué en cas d'AgHBs + chez la femme**
- E. Il est recommandé de faire une sérologie de dépistage chez l'enfant sérovacciné**

# Transmission mère-enfant du VHB

## Quelles sont les réponses exactes ?

---



**A. Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au cours de la grossesse**

B. La sérovaccination bien conduite a une efficacité de 100 %

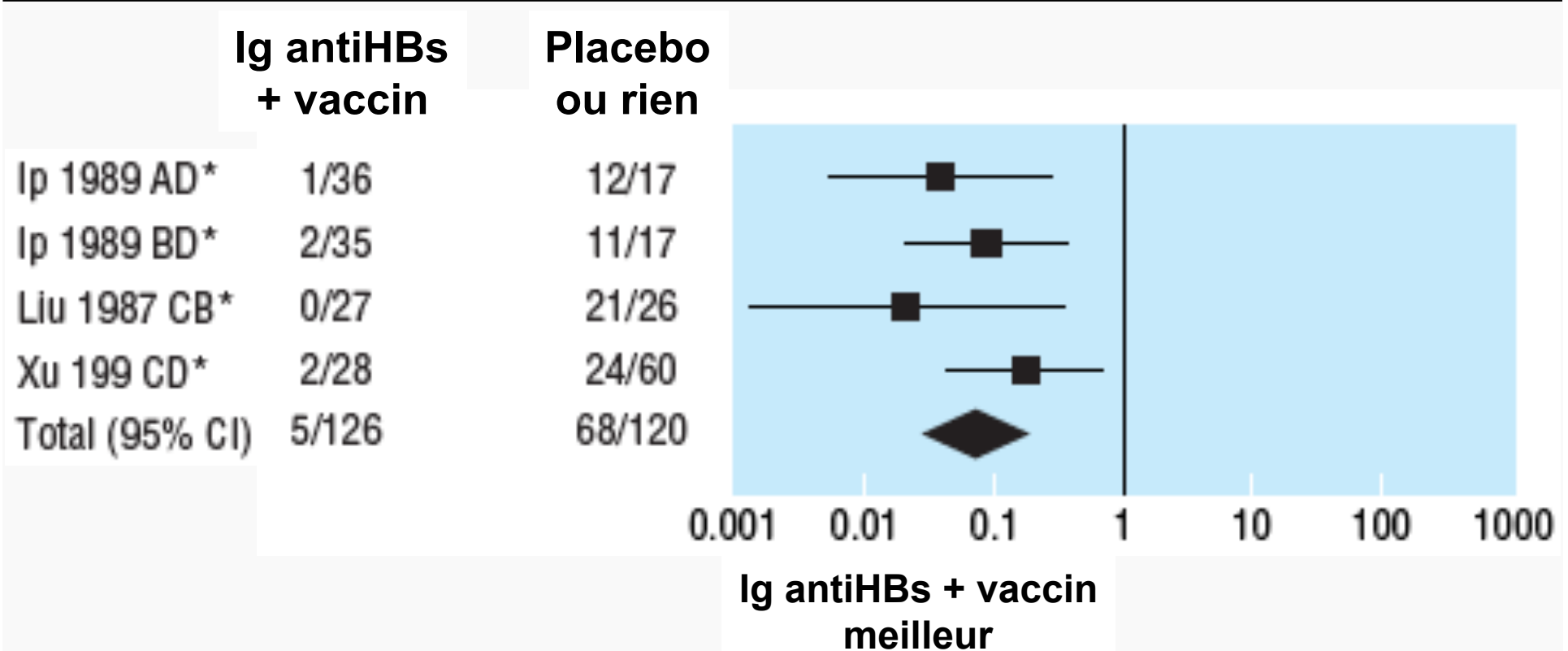
C. La sérovaccination doit débuter dans les 48 premières heures de vie

D. L'allaitement maternel est contre-indiqué en cas d'AgHBs + chez la femme



**E. Il est recommandé de faire une sérologie de dépistage chez l'enfant sérovacciné**

# La séro-vaccination est la méthode de prévention la plus efficace



Séro-vaccination plus efficace que le vaccin seul ou que les Ig antiHBs seules

Lee et al. BMJ 2006

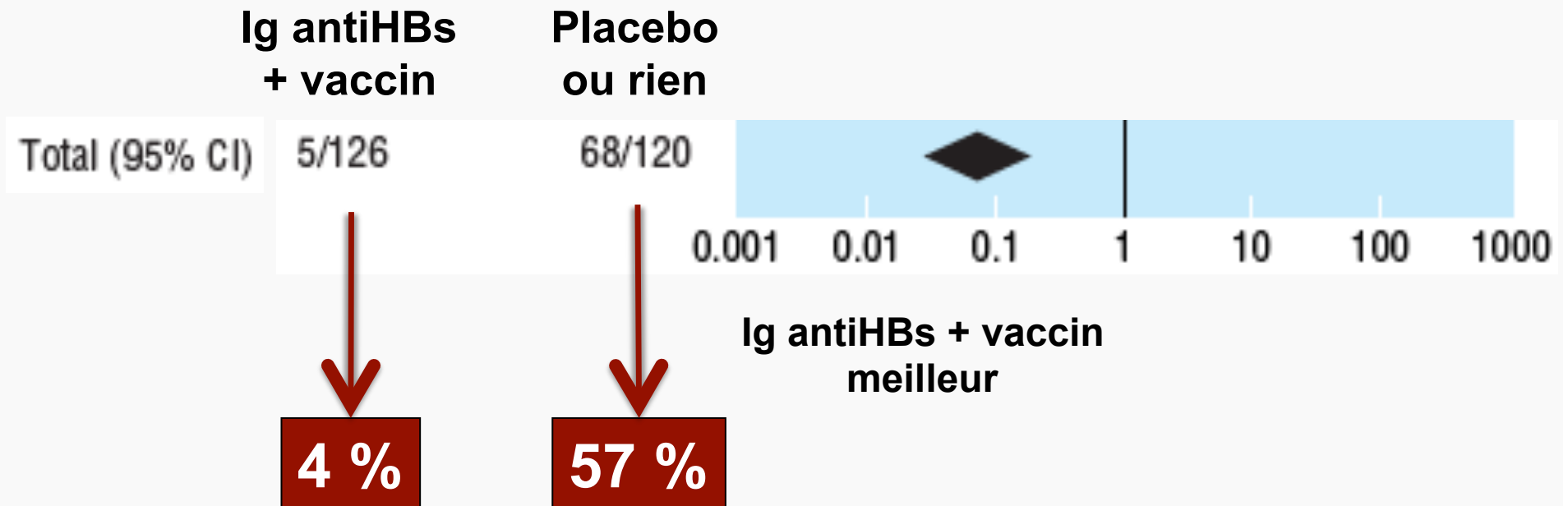
Lee et al. Cochrane Review 2006

# Recommandations en France

---

- Obligatoire : Dépistage de l'AgHBs au 6<sup>ième</sup> mois de grossesse ou au 4<sup>ième</sup> examen prénatal
- Recommandation : Séro-vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs + dans les 12 h qui suivent la naissance
  - 100 UI (30 UI/kg) d'Ig antiHBs à J0
  - Schéma vaccinal J0, M1, M6 avec vaccin enfant (10 µg)
- Recommandation : Sérologie de contrôle des enfants ayant eu une séro-vaccination
- Décret n°92-143 (14 Fev 1992)
- Circulaire DGS/SDSC/DHOS/E2 n°2004-532 (10 Nov. 2004)
- Note d'information DGS/SDSC/DHOS/E2 n°2006-138 (23 Nov. 2006)

# La séro-vaccination n'est pas efficace à 100 %



1. Pourquoi ?
2. Comment améliorer son efficacité ?

Lee et al. BMJ 2006

Lee et al. Cochrane Review 2006



# Les échecs de la séro-vaccination

---

- Pourquoi ?
  1. Virus mutant HBs
  2. Absence de dépistage et/ou de séro-vaccination
  3. Transmission du VHB *in utero*

# Les échecs de la séro-vaccination

---

- Pourquoi ?
  1. Virus mutant HBs
  - 2. Absence de dépistage et/ou de séro-vaccination**
  3. Transmission du VHB *in utero*

# Absence de dépistage de l'AgHBs chez les femmes enceintes (pays développés)

Références	Pays	Années	Nombre d'accouchements	Absence de dépistage
Denis F et al.	France	1999	1.356	26,0 %
Beckers K et al.	Suisse	2001	1.513	0,7 %
Stroffolini T et al.	Italie	2001	11.858	8,2 %
Papaevangelou V et al.	Grèce	2003	3.760	8,7 %
Schra				
Heini				
<b>Absence de dépistage : 0,7 % à 26 %</b>				
Brailon A et al.	France	2006	22.114	9,9 %
Willis BC et al.	USA	2006	4.762	7,4 %
Frischknecht F et al.	Suisse	2007	723	2,8 %
Giraudon I et al.	GB	2007	138.618	3,6 %
Spada E et al.	Italie	2008-9	17.260	2,3 % <sup>19</sup>

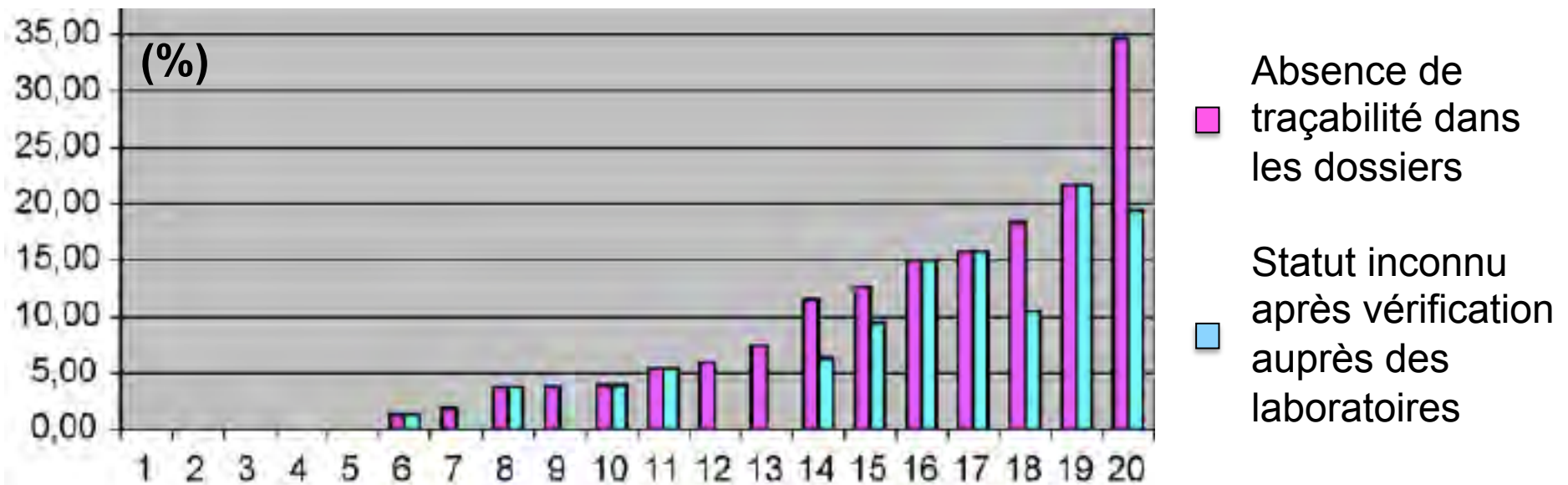
# Enquête en région Picardie (1)

---

- Etude multicentrique de Janvier à Décembre 2006
  - Région Picardie : 20 maternités publiques ou privées
  - Inclusion : femmes accouchant d'un enfant vivant au-delà du 6<sup>ième</sup> mois de grossesse
  - Sondage aléatoire simple : 1.198 dossiers étudiés / 22.114 naissances (5,4 %)
- 
- Absence de traçabilité : 9,9 %
  - Absence de réalisation du dépistage : 7,2 %
  - Vaccination antiVHB (oui / non) notée dans dossier : 2,3 %
  - Prévalence AgHBs + : 1,8 ‰ [0 – 4,3]

# Enquête en région Picardie (2)

Pourcentage de femmes enceintes de statut inconnu dans chaque maternité



# Les échecs de la séro-vaccination

---

- Pourquoi ?
  1. Virus mutant HBs
  2. Absence de dépistage et/ou de séro-vaccination
  - 3. Transmission du VHB *in utero***

# Transmission du VHB *in utero*

- Affirmé habituellement par AgHBs + ou ADN-VHB + dans le sang du nouveau-né

Références	Méthodes	Transmission <i>in utero</i>
Li et al. 2003	AgHBs	8/52 (15 %)
Shi et al. 2005	AgHBs	1/18 (6 %)
	ADN-VHB	8/18 (44 %)
	AgHBs + ADN-VHB	17/40 (42.5 %)
<b>Taux variable de transmission <i>in utero</i> 6 à 45 %</b>		
Xiang et al. 2007	AgHBs	5/18 (28 %)
Shi et al. 2009	AgHBs	10/43 (23 %)
	ADN-VHB	5/43 (12 %)
Xu et al. 2009	AgHBs	14/59 (24 %)
	ADN-VHB	24/59 (41 %)

# Échecs de la séro-vaccination

## Facteurs associés

### Charge virale élevée

- Nankin (Chine), 2005 – 2010
- 1.242 femmes AgHBs+, AgHBe+
- Enfants :
  - HBIG 200 UI J0 et J14
  - Vaccin 20 µg J1 et J 28
  - ADN / AgHBs à 28 – 48 sem.

→ **Transmission : 4,9 %**

→ **ADN-VHB maternel : seul prédicteur indépendant de transmission OR : 8,9 [6,7 – 16,2]**

### Facteurs obstétricaux

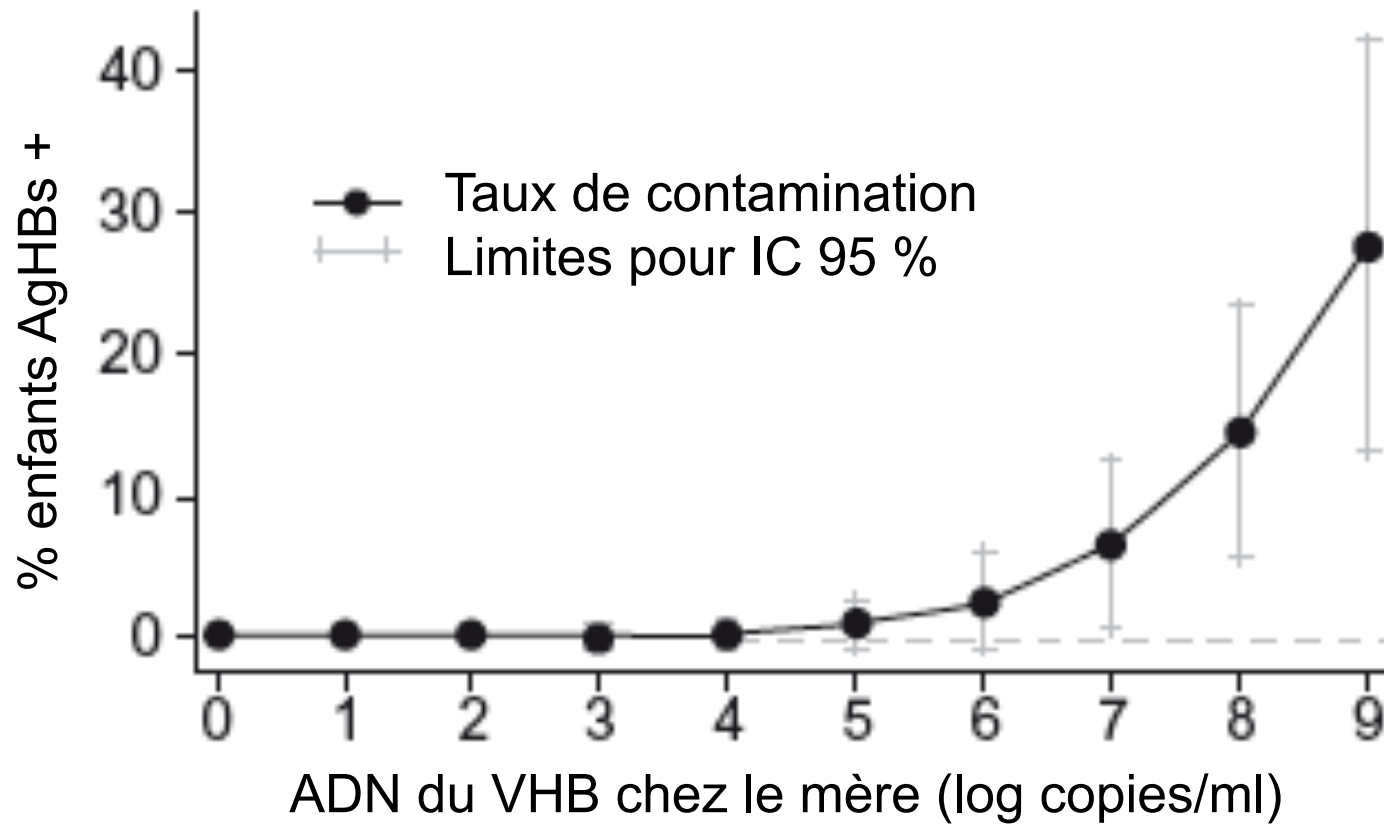
- Étude nichée
- 61 enfants infectés et 61 enfants indemnes, appariés sur âge, gravidité, parité, titre AgHBe, ADN-VHB et ALAT

→ **Facteurs prédictifs obstétricaux associés**

- **Hémorragie pre-partum**
- **Liquide amniotique teinté**
- **Oligo-amnios**



# Transmission mère-enfant du VHB malgré la sérovaccination



# Comment diminuer le risque de transmission du VHB *in utero* ?

---

- Ciblé sur les femmes enceintes AgHBs + avec une charge virale élevée
  - Ig antiHBs durant la grossesse ?
    - ➔ Non : Yuan et al. J Viral Hepat 2006
  - Césarienne électorive ?
    - ➔ Peut-être : Zou H. et al. AASLD 2011  
Yang J. Virol J 2008 (méta-analyse)
  - Analogue en fin de grossesse ?
    - ➔ Oui

# Analogues en fin de grossesse

## Quelle efficacité ?

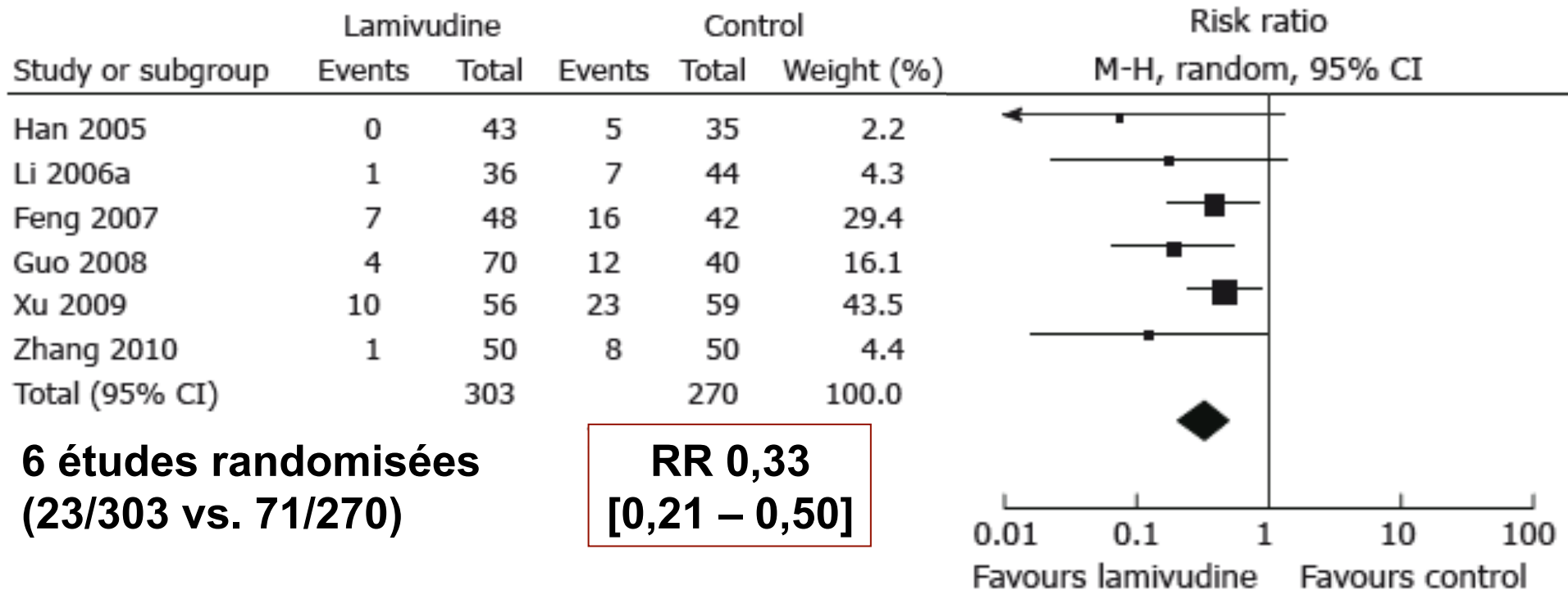
---

- Lamivudine : résultats convergents
  - 1<sup>ière</sup> étude randomisée (vs. placebo) accessible<sup>1</sup>
  - 1 méta-analyse (10 études randomisées)<sup>2</sup>
  - 1 méta-analyse (15 études randomisée)<sup>3</sup>
    - <sup>1</sup>Xu WM et al. J Viral Hepat 2009
    - <sup>2</sup>Shy Z. et al. Obstet Gynecol 2010
    - <sup>3</sup>Han L et al. World J Gastroenterol 2011
- Telbivudine : résultats convergents
  - Études accessibles<sup>4,5</sup>
  - 1 méta-analyse (6 études dont 2 randomisées)<sup>6</sup>
    - <sup>4</sup>Han GR et al. J Hepatol 2011
    - <sup>5</sup>Pan C et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012
    - <sup>6</sup>Deng M et al. Virol J 2012

# Lamivudine en fin de grossesse

## Méta-analyse

### AgHBs + chez les enfants à l'âge de 6 – 12 mois



# Analogues en fin de grossesse

## Quelle efficacité ?

---

- **Efficacité en Intention de traiter (ITT) et en Per-Protocol ?**

Taux de transmission <sup>1</sup>	Telbivudine (n = 135)	Contrôle (n = 94)	p
ITT	2 %	13 %	<0,01
PP	0 %	8 %	<0,001

- **Quel seuil d'efficacité des analogues ?**
  - ADN-VHB à l'accouchement sous Lamivudine <sup>2</sup>
    - ADN-VHB < 6 log copies/ml (5 études) : RR 0,33 [0,21-0,53]
    - ADN-VHB > 6 log copies/ml (2 études) : RR 1,26 [0,70-2,27]

<sup>1</sup> Han GR et al. J Hepatol 2011

<sup>2</sup> Han L et al. World J Gastroenterol 2011

# Analogues et grossesse

## Données de sécurité

**Risque malformatif par naissance d'enfant vivant en cas d'exposition aux 2 - 3<sup>ième</sup> trimestres de grossesse**

	Traitements	n	% (IC 95%)
APR <sup>1</sup>	Tous ART	7.483	2,7 [2,4-3,1]
	LAM inclus	6.230	2,7 [2,3-3,1]
	TDF inclus	639	2,0 [1,1-3,5]
Europe <sup>2</sup>	Tous ART	1.765	1,2 [0,7-1,8]
UK & Ireland <sup>3</sup>	Tous ART	7.323	2,8 [2,4-3,2]

<sup>1</sup> Brown et al. J Hepatol 2012

<sup>2</sup> Patel et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2005

<sup>3</sup> Townsend et al. AIDS 2009

# Analogues et grossesse

## Données de sécurité

---

### Allaitement maternel

- Lamivudine → Non
- Telbivudine → Non
- Ténofovir → Possible (balance bénéfique / risque)  
Dose ingérée par le nouveau-né / dose thérapeutique  
➤ Ténofovir : 0,03 % <sup>1</sup>

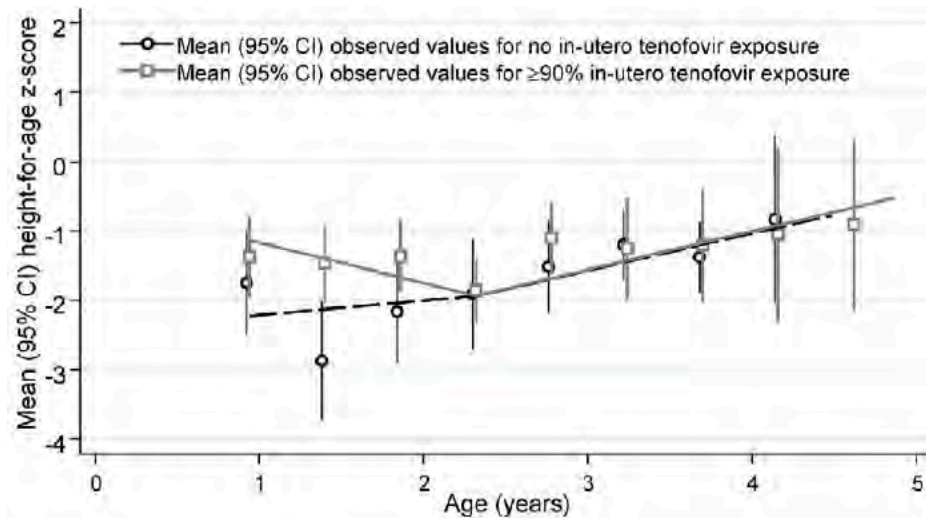
<sup>1</sup> Benaboud S et al. Antimicrob Agents Chemother 2011

# Analogues et grossesse

## Données de sécurité

### Croissance chez l'enfant dont la mère était traitée par ART lors de la grossesse (VIH – TDF vs. pas de TDF)

#### DART trial



Gibb et al. PlosOne 2012

#### SMARTT trial

#### Paramètres de croissance de l'enfant à 1 an

Gestation or age-adjusted z-score	Among combination ARV-exposed infants N, mean (SD)	TDF vs. non-TDF P-value <sup>b</sup>
Weight	585, -0.07 (1.16)	0.62
Length	582, -0.05 (1.09)	0.04
HC	570, 0.34 (1.20)	0.02

Sibbery et al. AIDS 2012



# Comment améliorer la prévention de la transmission mère-enfant du VHB ?

Optimiser la chaîne :  
• dépistage de l'AgHBs des femmes enceintes  
• séro-vaccination du nouveau-né  
• → sérologie de l'enfant

Informers les acteurs de santé et mieux faire le lien entre eux : sage-femme, obstétricien, hépatologue, virologue, médecin généraliste, pédiatre...

Mieux évaluer les femmes enceintes AgHBs +

**Séro-vaccination à la naissance**

**ADN-VHB**

< 5 log UI/ml

> 7 log UI/ml

Prise en charge non modifiée

Analogues Multidisciplinaire

# Conclusions

---

- Peu d'influence de la grossesse sur les hépatites
- Rôle du VHE et du VHC sur la grossesse
- Le risque de transmission mère-enfant du VHC est de l'ordre de 3 à 5% chez les femmes PCR + sans possibilité de prévention spécifique
- La transmission mère-enfant du VHB est prévenue dans la majorité des cas par la sérovaccination (dépistage obligatoire de l'AgHBs pendant la grossesse, sérovaccination à la naissance, sérologie de contrôle chez l'enfant)
- La prise d'analogues en fin de grossesse en cas d'ADN du VHB élevé chez la femme, prévient les échecs de sérovaccination
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'hépatite B ou C