

3ÈMES JOURNÉES PÉRINATALES
3 NOVEMBRE 2015

1

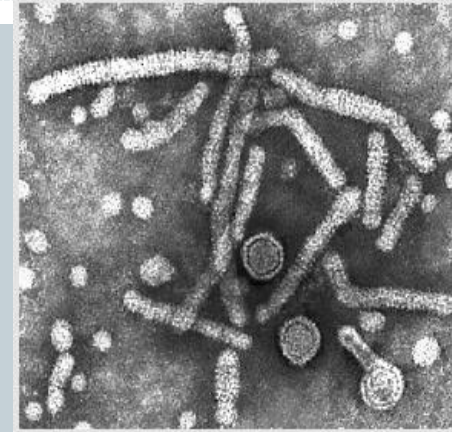
HEPATITES B ET C
ETAT DES LIEUX
ET PEC MATERNELLE

Dr Pierre Millot
Hepatogastroenterologie et Oncologie Digestive CHM

Virus de l'hépatite B (VHB)

2

- **Famille *Hepadnaviridae***
- **Virus enveloppé entourant une capsid contenant ADN + 2 enzymes (ADN polymérase + Protéine kinase)**
- **Génome**
 - ADN circulaire partiellement double brin de 3,2 kb
 - 8 génotypes A, B, C, D, E, F, G, H
 - A et D Europe, Afrique et Inde, B et C Asie, E Afrique de l'Ouest, F Amérique Centrale et Amérique du Sud, G et H Amérique du Nord
- **Réservoir humain**



Le VHB : une forte prévalence dans le monde

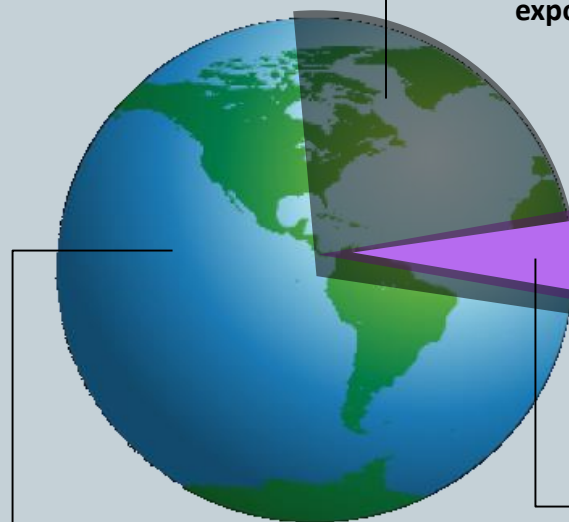
3

Près de la moitié de la population mondiale vit dans une région

à forte endémie de VHB

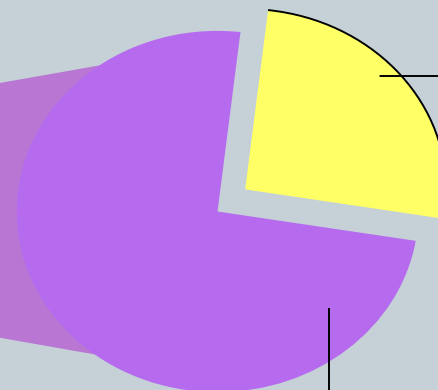
2 milliards de personnes exposées au virus

Environ 25 % meurent d'une cirrhose ou d'un cancer du foie



Population mondiale
7,35 milliards

350 millions atteints d'hépatite chronique B



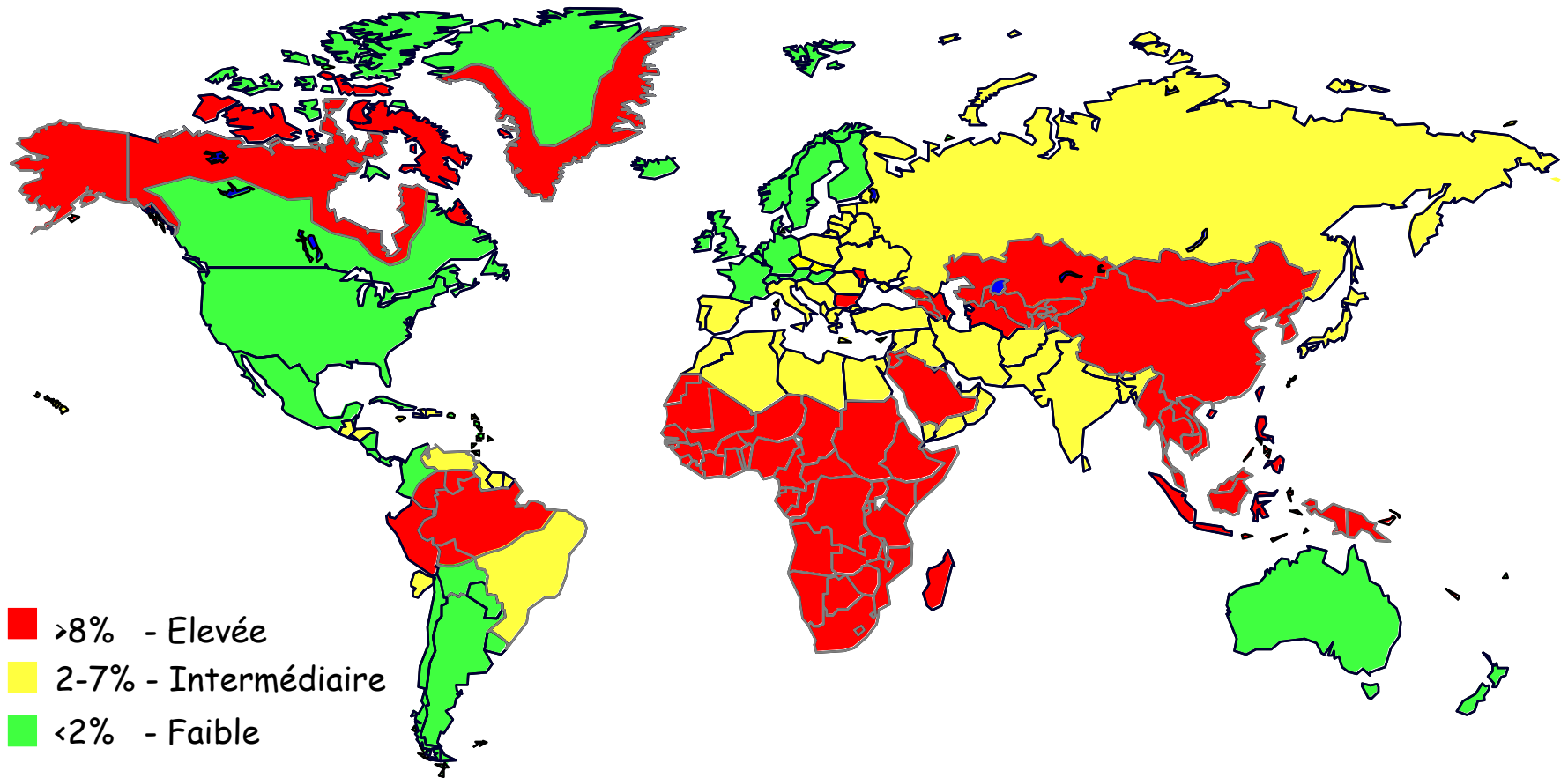
500.000 à 1.200.000 décès chaque année dus à des complications du VHB dans le monde

Lavanchy D; Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measure; *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 97-107.

WHO. World Health Organization, Department of communicable Disease Surveillance and response. Hepatitis B. 2002; 1-76.

Prévalence mondiale de l'hépatite B

4



Organisation Mondiale de la Santé. Geographical Prevalence of HBsAg. Data 1996 (unpublished)

<http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>

VHB : la transmission

5

- **Virus enveloppé: transmission parentérale**
Très résistant : 7 jours dans le milieu extérieur (rasoir, piercing...)
- **Charges virales très élevées chez le sujet infecté: Sang, sécrétions génitales, lait et salive sont infectieux**
- **nécessite un faible inoculum et un contact bref**
 - **risque après AES: 30% (0,3% pour VIH)**
 - **risque sexuel: 30 à 80% (0,1 à 10% pour VIH)**
- **Modes de transmission préférentiels différents selon la zone d'endémie:**

Forte	Moyenne	Faible
1. Transmission verticale (materno-fœtale)	1. Transmission sexuelle	1. Transmission sexuelle
2. Transmission horizontale (inter-individuelle)	2. Transfusion, toxicomanie, risque nosocomial	2. Toxicomanie, risque nosocomial

L'hépatite B en métropole

6

- **De 1021 à 1622 infections aiguës symptomatiques en 2010¹**
- **Nombre total de nouvelles infections estimé à 2324 en 2010²**
- **280 821 porteurs chroniques²**
- **Responsable de 1507 décès annuels imputables³**
- **Prévalence de 0,65% en population générale²**
- **Mais également chez les femmes enceintes²**

L'hépatite B à Mayotte

7

Enquête LaboHep 2013 : taux de positivité Ag Hbs à Mayotte particulièrement important rapporté à 242/100 000 habitants

(49/100 000 métropole, 133/100000 Ile de France, 101/100000 en Guyane)

Positivité Ag HBs au CDAG Mamoudzou 2010-2012 : 4,4% (InVS)

Prévalence de l'Ag HBs estimée chez femmes enceintes (2008-2009) : 3,4% (InVS)

En 2011, 19 735 recherches d'Ag HBs ont été réalisées

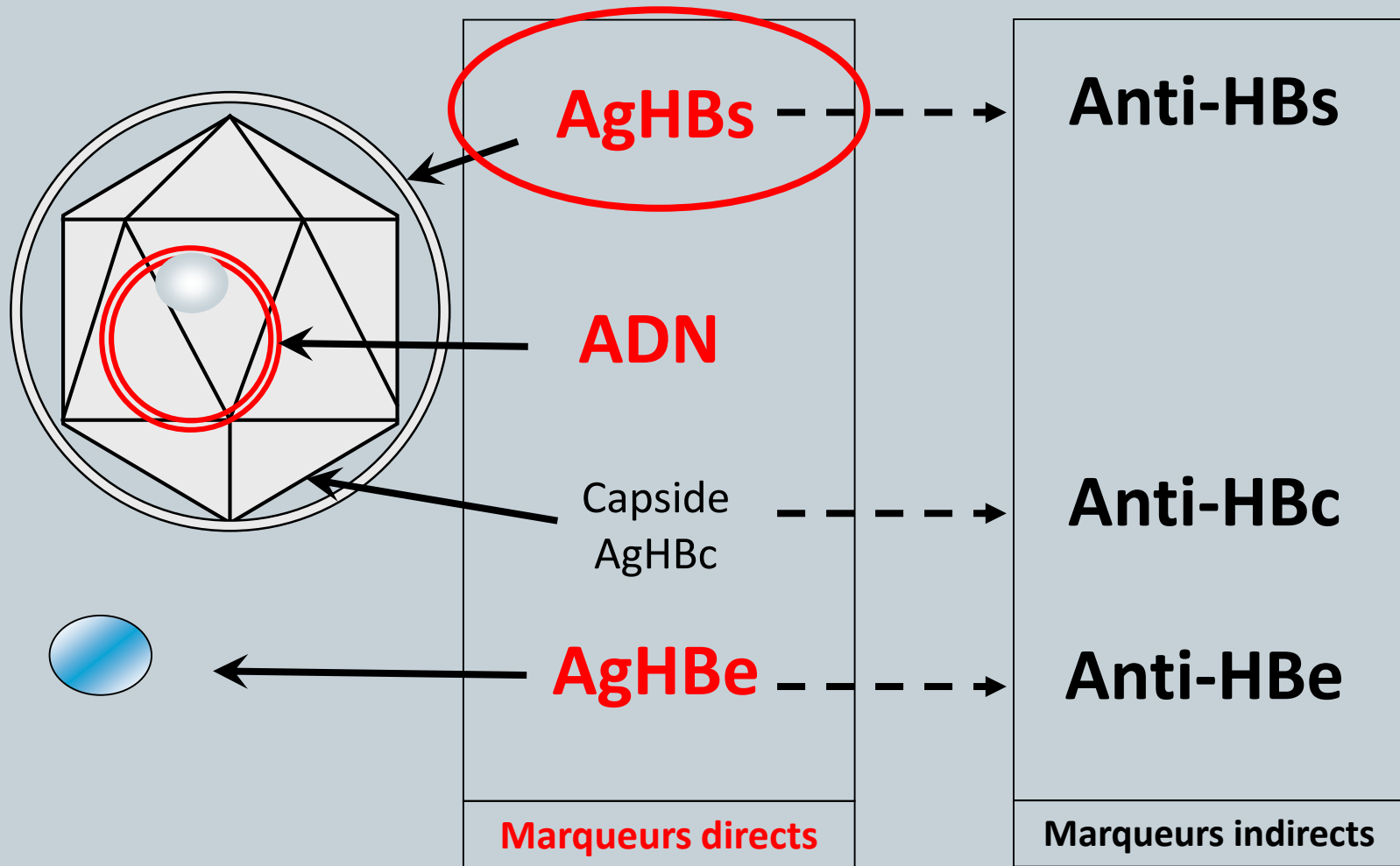
représentant 94 sérologies/1 000 habitants. Les demandes ont été faites pour 11% au CDAG, 44% en secteur public (CHM), 45% en secteur privé dont 61 % pour la PMI. Le taux de positivité global était de 4,51%.

Dépistage systématique du VHB, effectué chez les 724 patients hospitalisés en service de médecine au CHM du 01/07/2014 au 30/06/2015

données du 01/07 au 31/12/2014, exploitées concernant 348 patients , 16 patients étaient HBs(+) soit 4,6%

Hépatite B: marqueurs diagnostiques

8



Hépatite B : physiopathologie

9

- **VHB est peu cytopathogène**
- **L'élimination des hépatocytes infectés s'effectue sous la dépendance de mécanismes immunologiques cellulaires et humoraux de l'hôte**
- **4 types de relation hôte/virus**
- ❖ **Réaction immune de l'hôte forte : élimination des virus et des hépatocytes infectés → hépatite aiguë ou fulminante**
- ❖ **Réaction immune de l'hôte faible mais adaptée : infection asymptomatique, puis guérison**
- ❖ **Réaction immune de l'hôte faible et inadéquate : aboutit à une tolérance partielle avec réplication prolongée du VHB et la persistance de l'Ag HBs → hépatite chronique**
- ❖ **Réaction immune de l'hôte est nulle : porteurs chronique asymptomatiques**

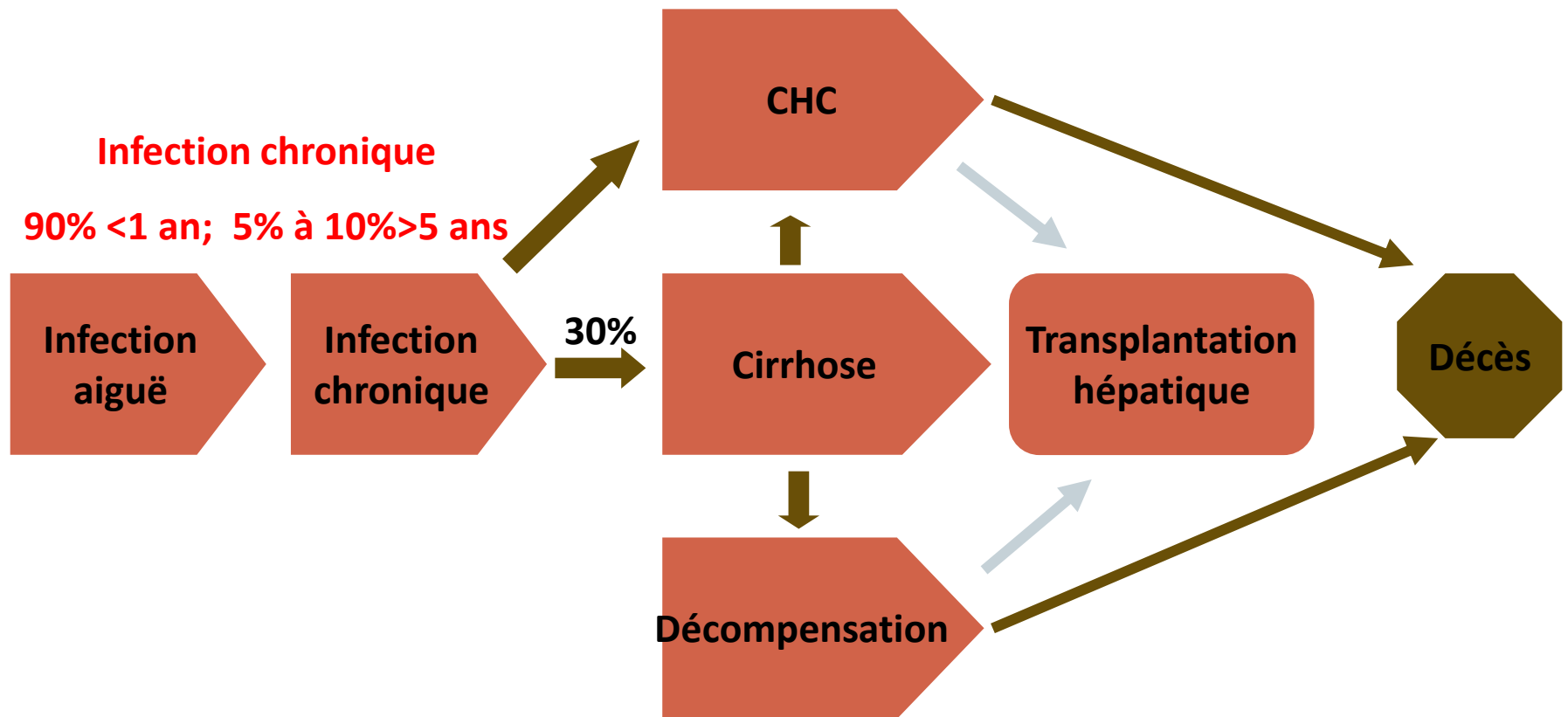
Hépatite B aiguë

10

- Incubation longue de 2 à 5 mois
- Le plus souvent limitée dans le temps :
 - ❖ Asymptomatique 90% des cas
 - ❖ Symptomatique : asthénie, nausées, arthralgies, urticaire, puis ictère IgM anti HBc +++
- Formes cholestatiques prolongées
- Formes sévères
- Formes fulminantes(1%) TP < 30%, encéphalopathie

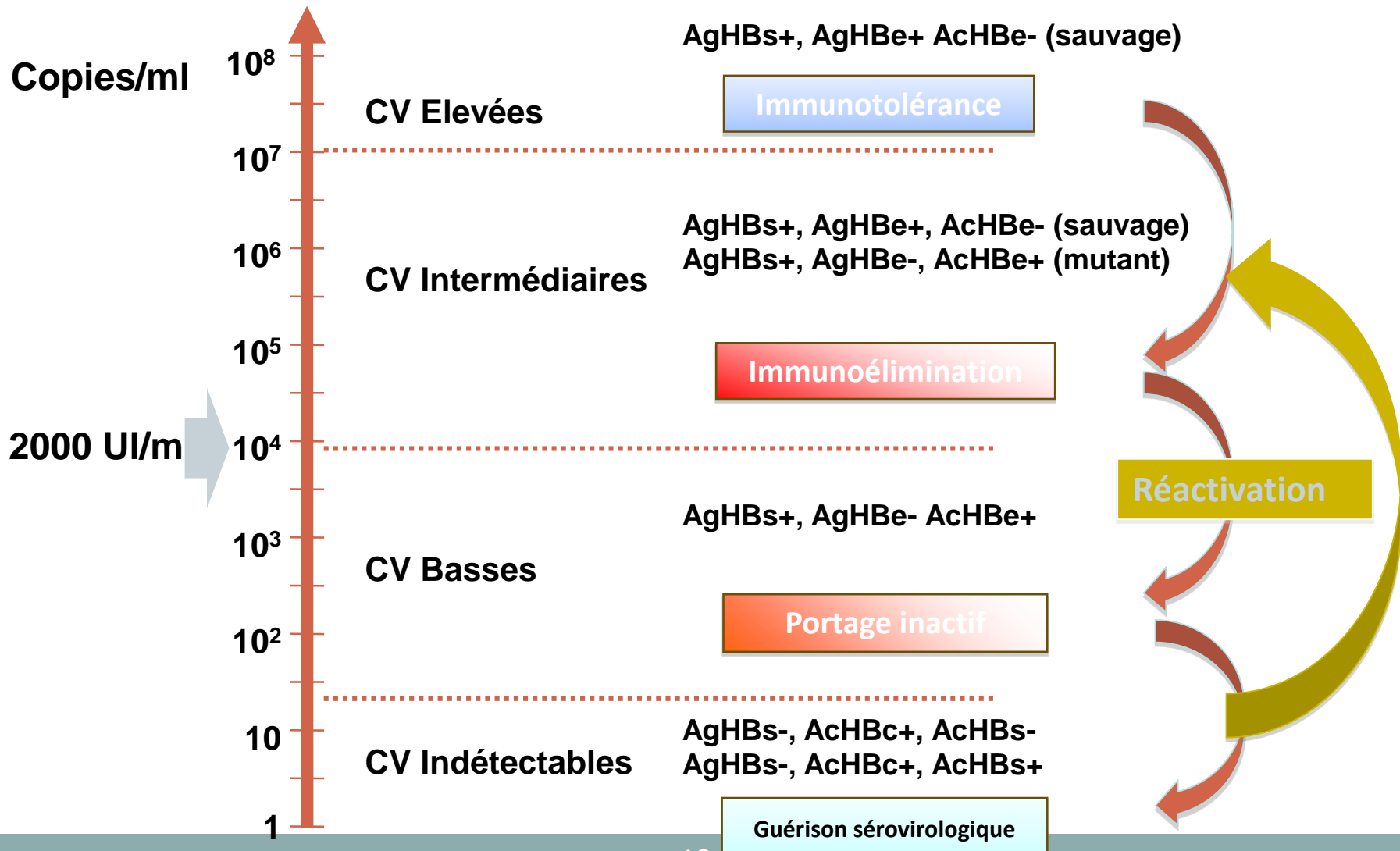
VHB: Histoire naturelle

11



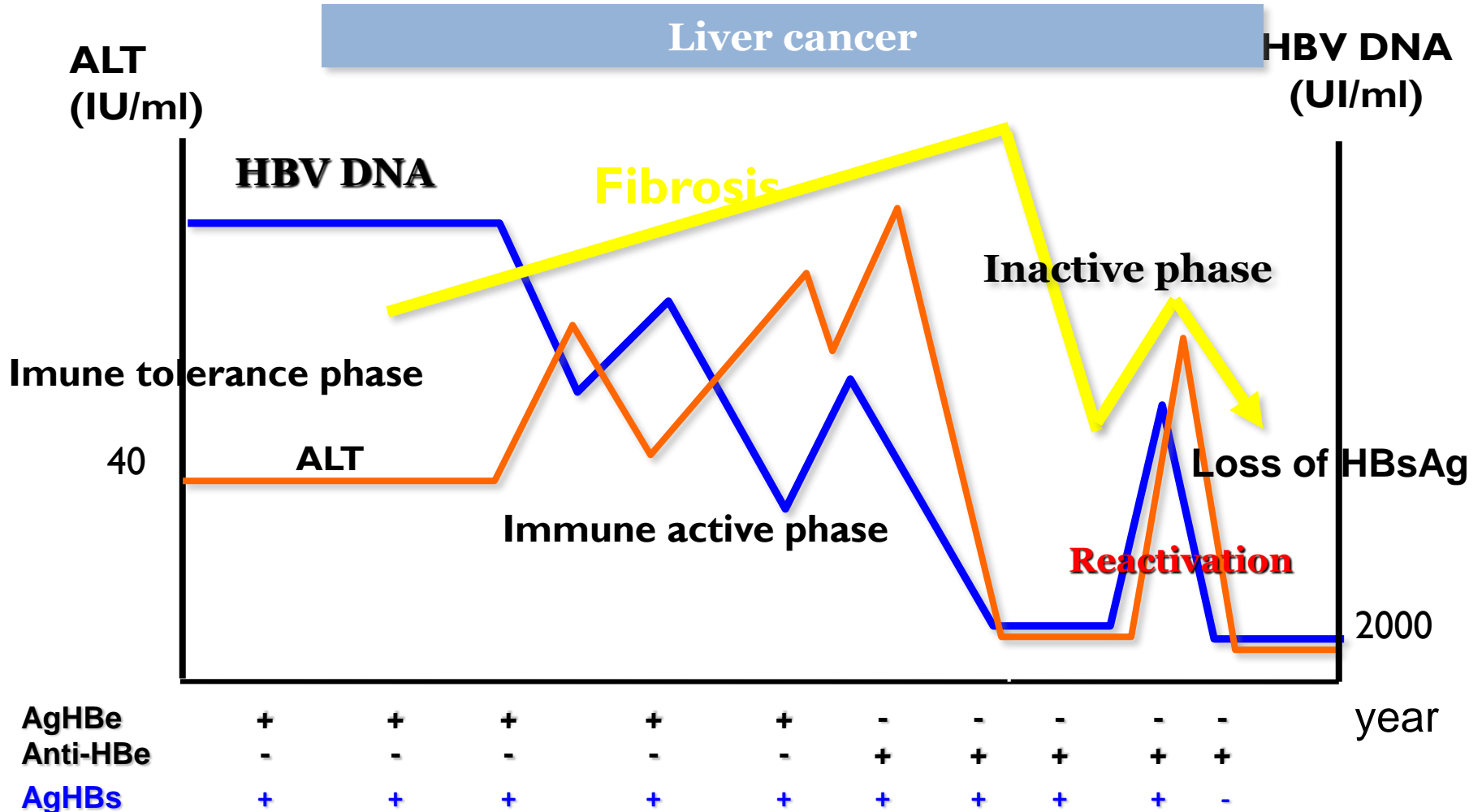
Diagnostic de l'hépatite chronique B

D'un stade à un autre

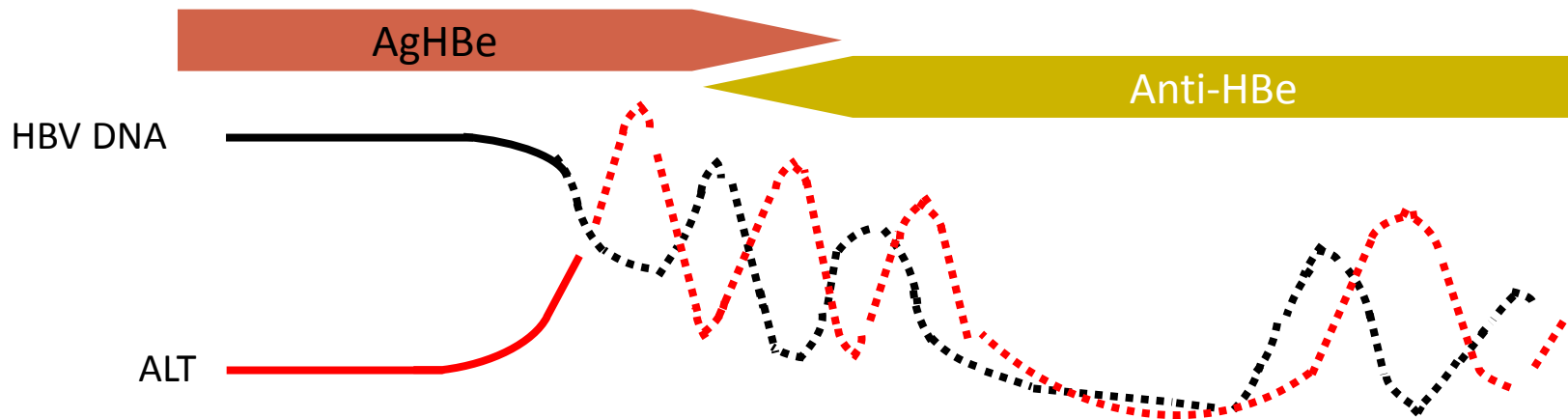


Hépatite chronique B

Une histoire naturelle complexe



Les phases de l'hépatite chronique B



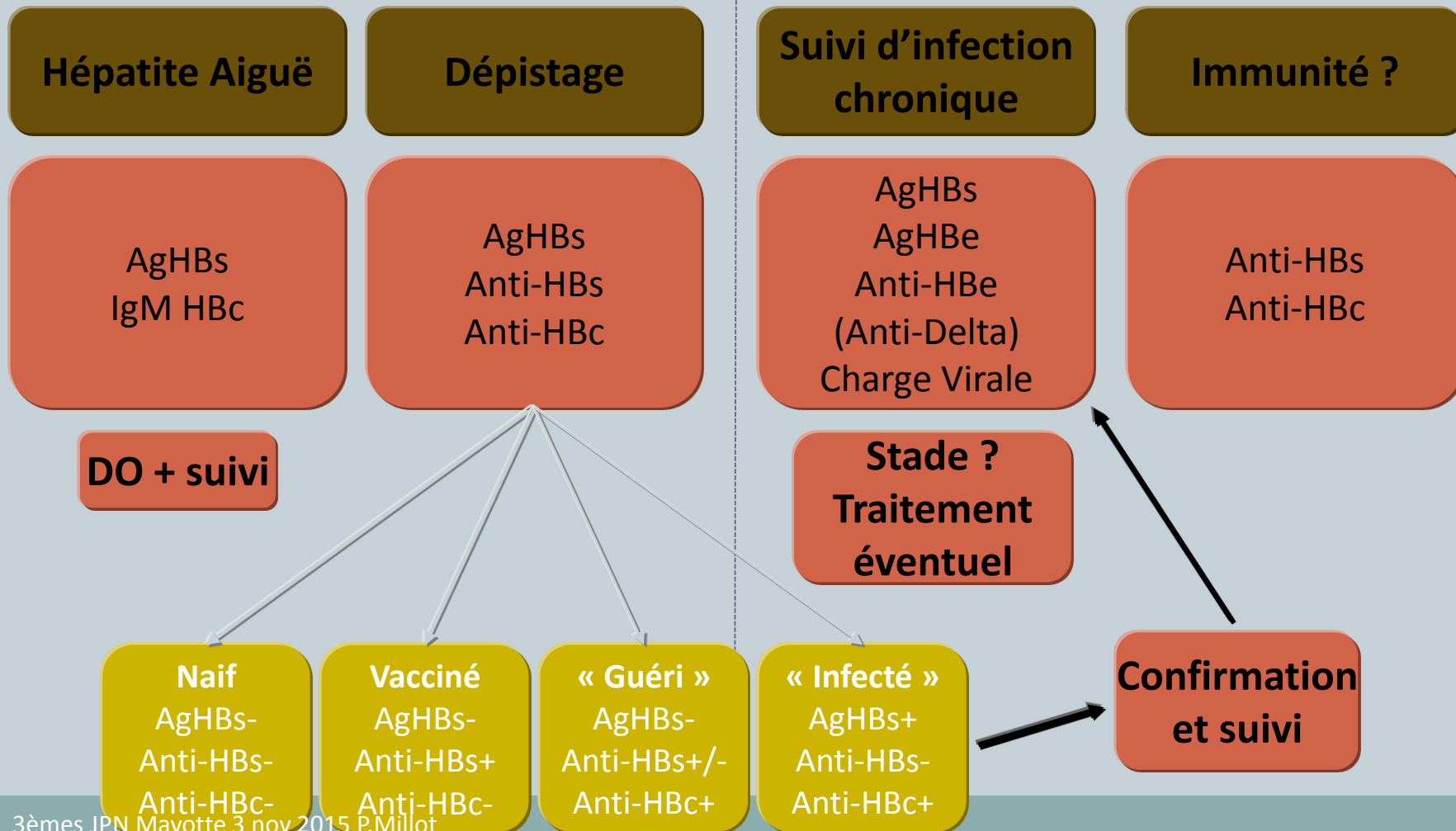
Phase	Immuno tolérance	Hépatite Chronique AgHBe+	Portage inactif	Hépatite Chronique AgHBe-
Histologie	Activité et fibrose minimales	Hépatite chronique	Activité et fibrose minimales	Hépatite chronique

Charge virale plus élevée en cas d'infection AgHBe+ / infection AgHBe-

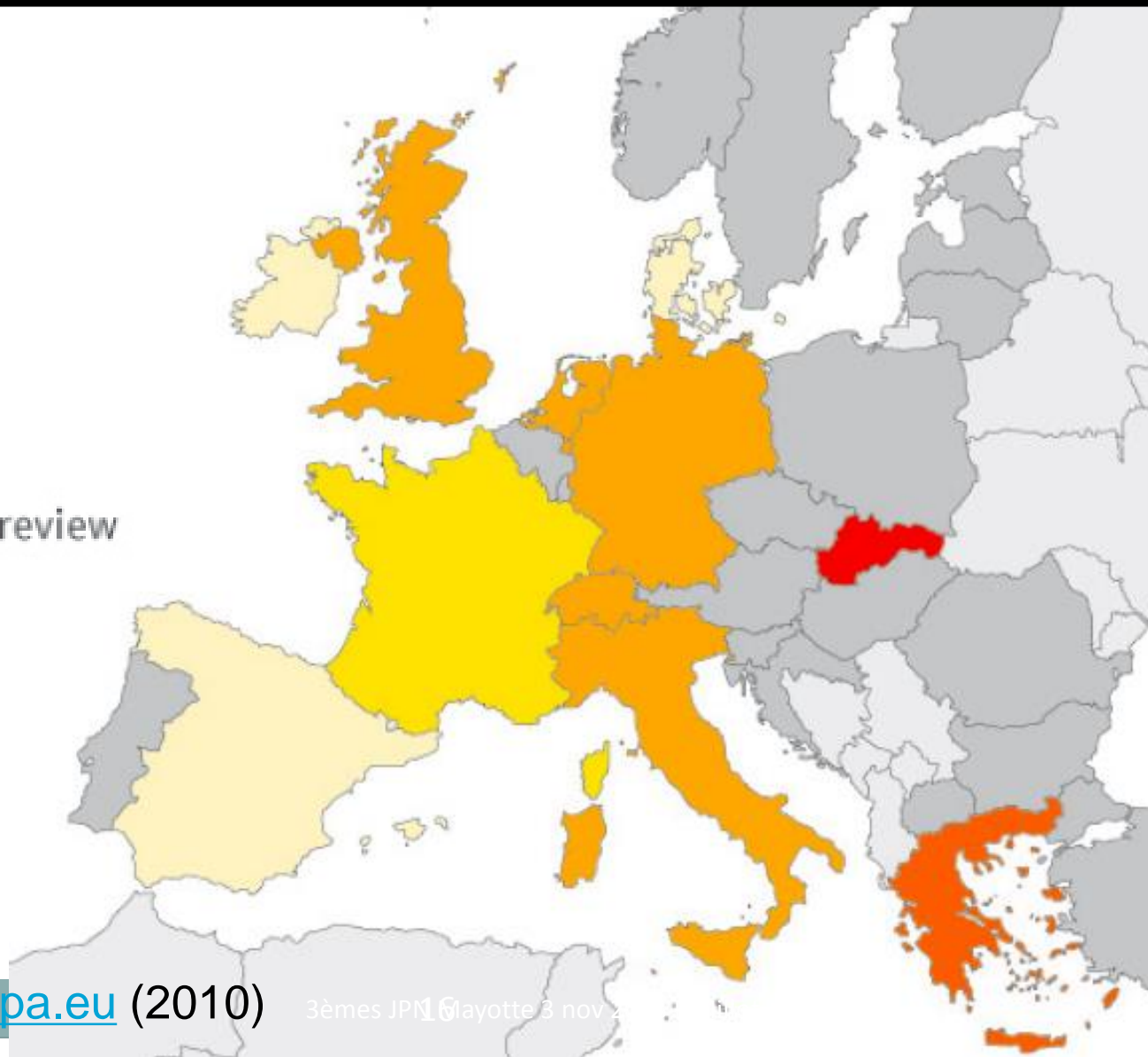
En cas de portage inactif: Charge virale <2000 UI/ml

Diagnostic de l'infection VHB selon le contexte clinique

15



Prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes



Hépatite B et grossesse

17

- **Situation relativement fréquente en France métropolitaine**

- Femmes enceintes AgHBs + (1984 à 1998) : 0,65% ¹
- Nombre de naissance vivantes (2014) : 781.167 ²
- Nombre d'enfants nés de mère AgHBs + chaque année : \approx 5.800

- **Situation très hétérogène**

- Femmes enceintes AgHBs + Paris Nord : 4% ²

Lieu de naissance	ADN-VHB > 5 log
Europe	1 %
Asie	38 %
Afrique Sub-Saharienne	4 %

¹ rapport Dhumeaux

² <http://www.insee.fr/>

Grossesse et VHB

18

- **L'infection par le VHB ou le VHC n'est pas une contre-indication à la grossesse**
- **La cirrhose, rare avant 30 ans, constitue une situation de grossesse à risque**
- **Une femme enceinte porteuse du VHB en âge de procréer peut bénéficier, si indication, d'un traitement antiviral:**
 - ✦ **préférer les analogues nucléosidiques si la grossesse est prévue à court terme (INF contre-indiqué)**
 - ✦ **Le plus svu le traitement n'est pas arrêté pdt la grossesse: risque de réactivation**
 - ✦ **La molécule administrable est le ténofovir**

Hépatite B et Grossesse

Hépatite aiguë B

➤ risque d'avortement spontané si hépatite aiguë symptomatique

Hépatite chronique B

➤ risque de diabète gestationnel ?

Lao TT et al. J Hepatol 2007

10

20

15

10

5

0

“Réactivations” spontanées du post-partum

- 27 patientes AgHBe –
- Suivi 4 ans post-partum

➤ ALAT dans $\approx 30\%$ des cas dans les 6 premiers mois
Surtout si ADN-VHB initial élevé

3 mois 6 mois 1 an 2 ans 3 ans 4 ans

Elefsiniotis I et al. EASL 2014 (P665)

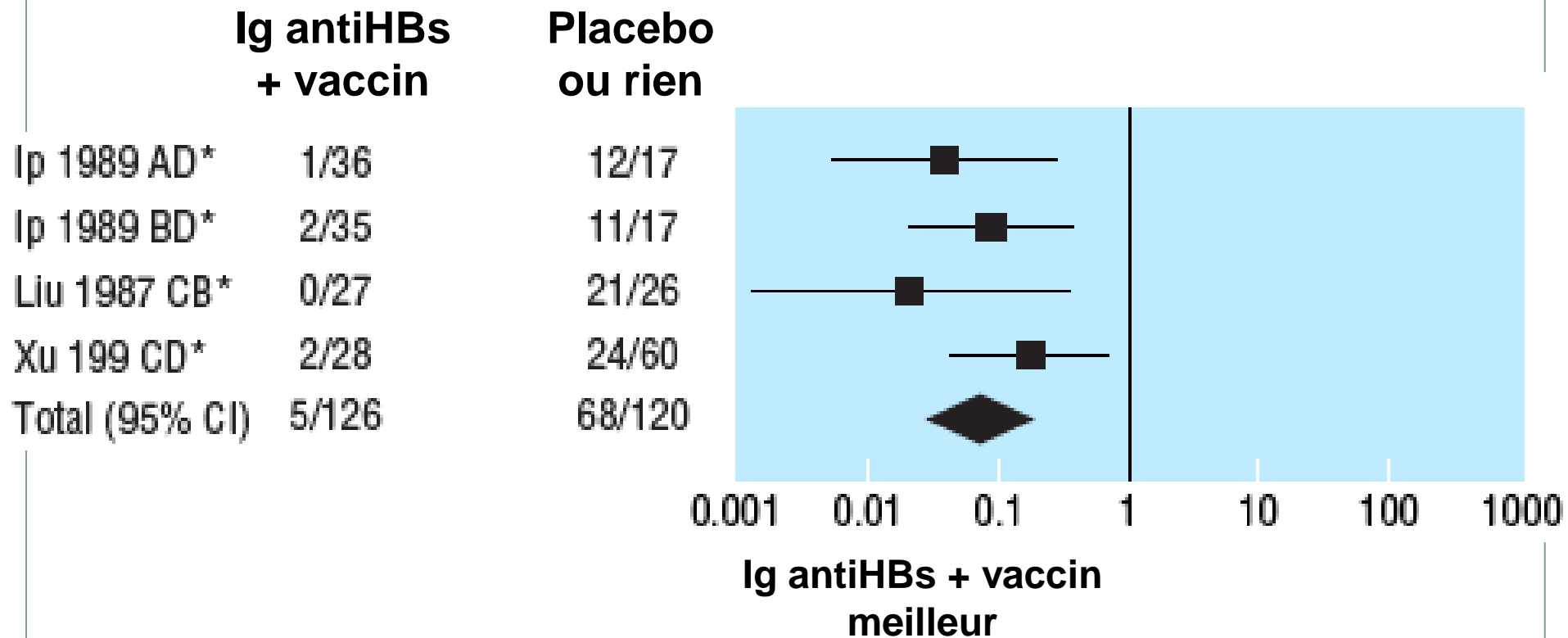
Hépatite B: Transmission mère-enfant

20

- **transmissions mère-enfant reste une cause majeure du maintien de l'épidémie du VHB malgré le vaccin**
- **Risque de contamination élevé si mère AgHBe + >85% vs <30%**
- **Risque élevé si charge virale importante**
- **Risque élevé de passage à la chronicité en cas de contamination néo-natale**



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



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

Lee et al. BMJ 2006

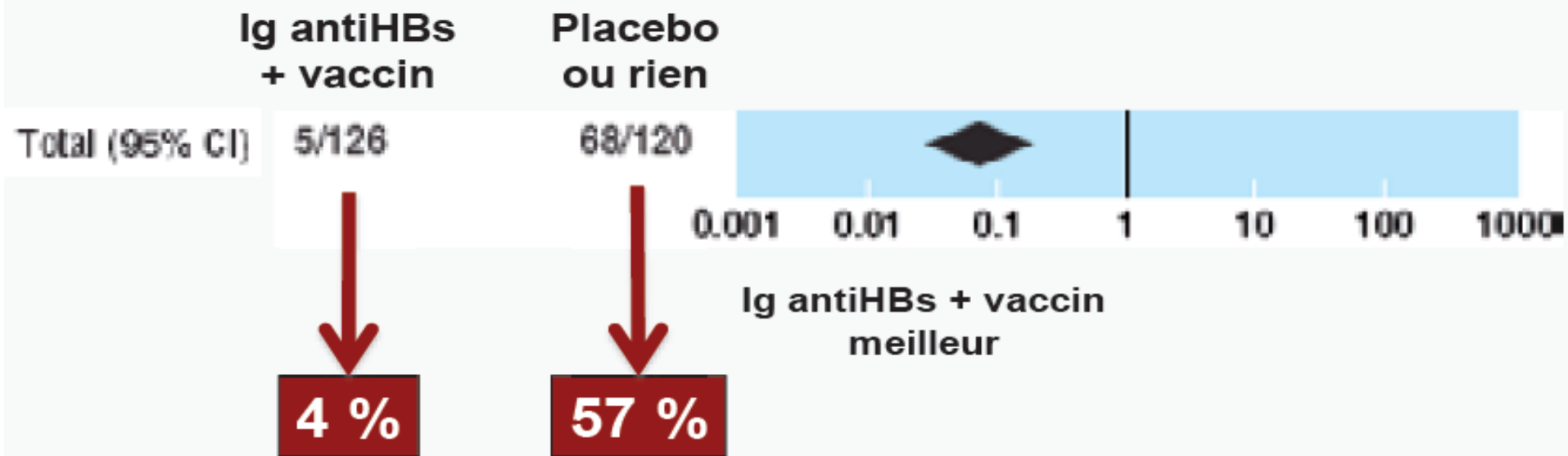
Lee²¹ et al. Cochrane Review 2006

Recommandations françaises actuelles

- **Obligatoire : Dépistage de l'AgHBs au 6^{ème} mois de grossesse ou au 4^{ème} 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 à 10 µg
- **Recommandation : Sérologie de contrôle des enfants ayant eu une séro-vaccination (AgHBs Anti-HBs Anti-HBc) 1 à 4 mois après la dernière injection vaccinale (consultation du 9^{ème} mois par ex.)**

- 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

20

Les échecs de la séro-vaccination

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

Absence de dépistage de l'AgHBs

- Absence de dépistage de l'AgHBs chez femmes enceintes dans les pays développés (depuis 2001) : 0,7 – 9,9 %
- En France en 2010 (certificat du 8^{ème} jour) : dépistage de l'AgHBs pendant la grossesse noté dans 87,8 % ¹
- Enquête en région Picardie (2006) par sondage aléatoire : 1.198 dossiers étudiés / 22.114 naissances (5,4 %) ²
 - Absence de traçabilité : 9,9 %
 - Absence de réalisation du dépistage : 7,2 %
 - Vaccination antiVHB (oui / non) notée dans dossier : 2,3 %

¹ http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriesource_method31.pdf

² Braillon et al. Gynecol Obstet Fertil 2010

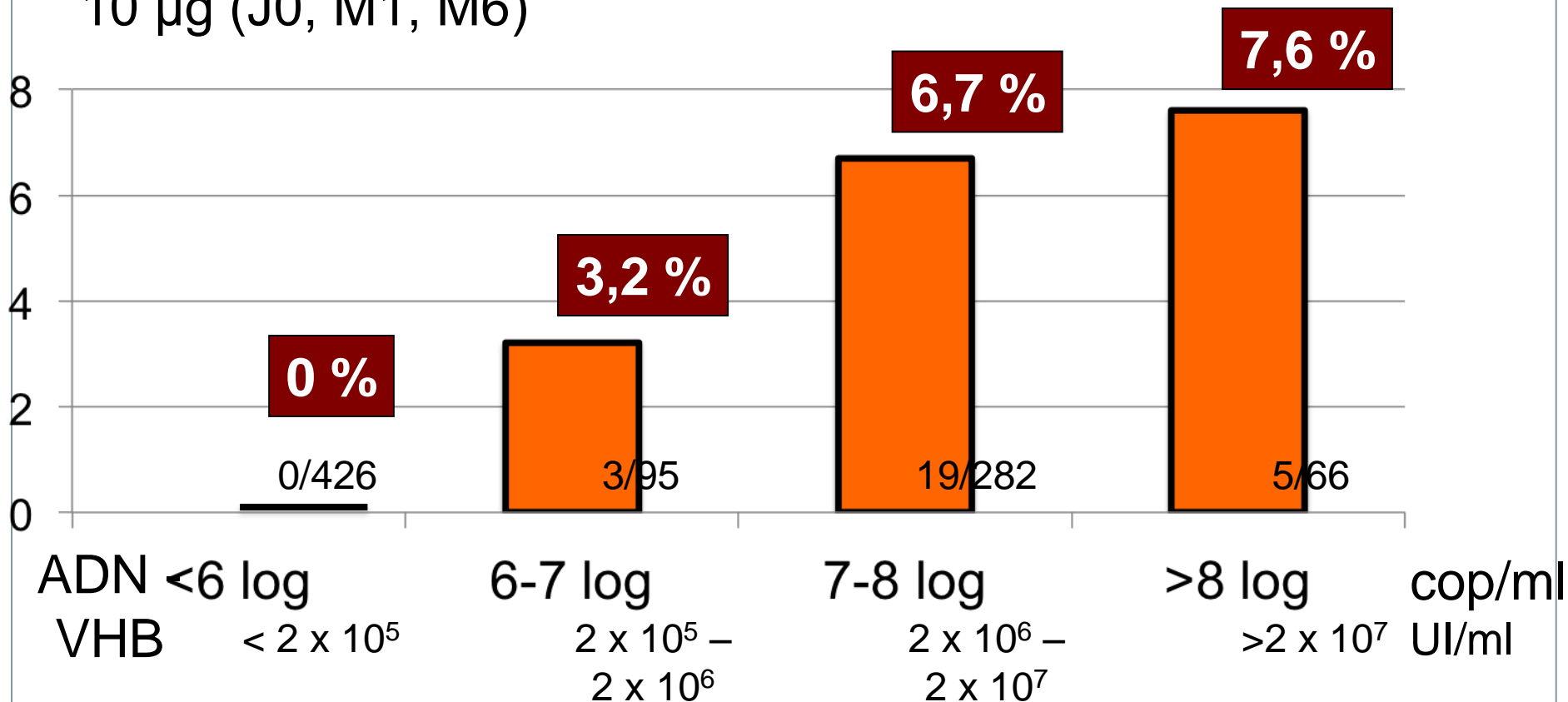
Les échecs de la séro-vaccination

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

Échecs de la séro-vaccination

Rôle de la charge virale chez la mère

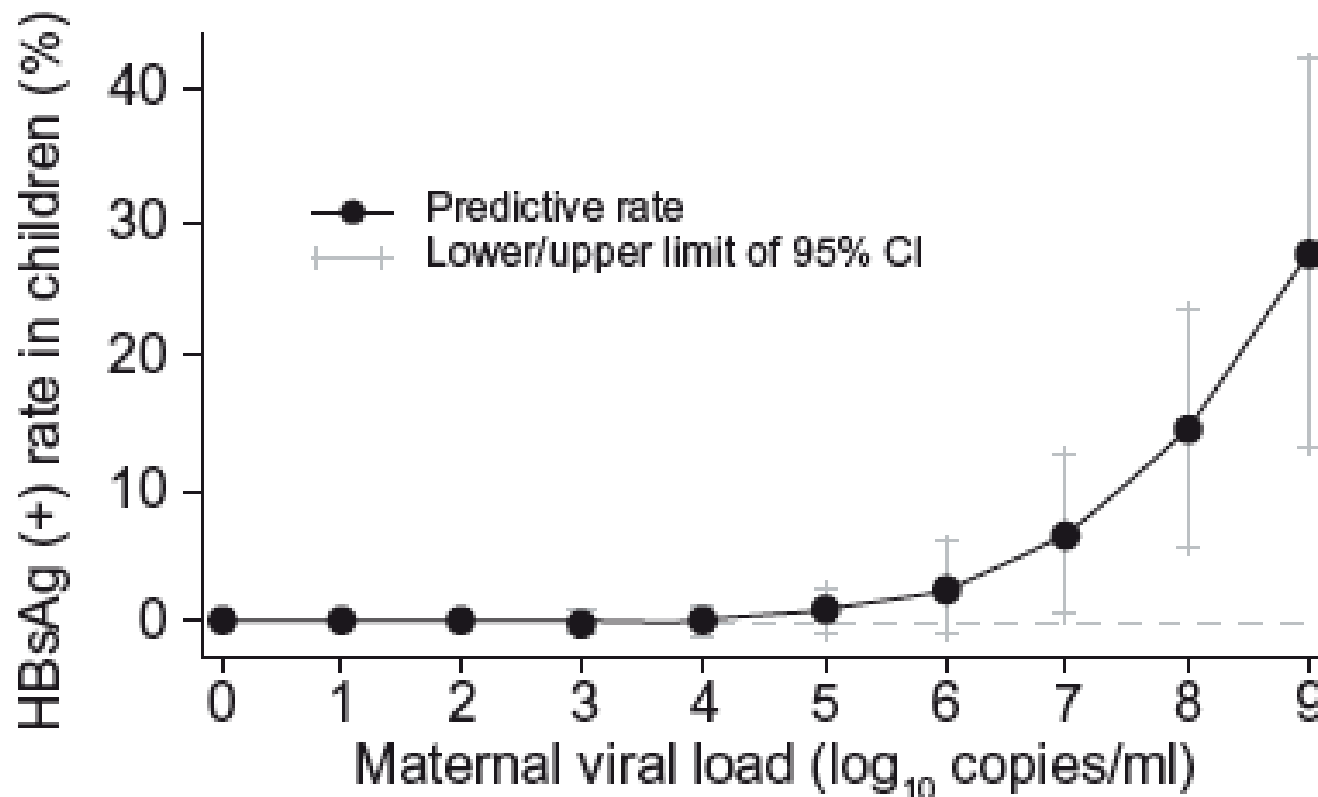
- 869 enfants nés de mère AgHBs + et AgHBe + avec séro-vaccination complète : Ig antiHBs 200 UI (J0, J14) et vaccin 10 µg (J0, M1, M6)



Échecs de la séro-vaccination

Rôle de la charge virale chez la mère (2)

Analyse multivariée : ↗ ADN-VHB 1 log UI/ml ORa 3,5 [1,6 – 7,5]



Mode d'accouchement

29

- **Réduction du risque de transmission mère enfant par césarienne programmée est incertaine**
- **1 seule étude récente : femmes Ag HBe (+), fortement virémiques ↓ risque¹**
- **La prescription d'un Nuc en fin de grossesse chez les femmes fortement virémiques, associée à une séro vaccination bien conduite ferait sans doute aussi bien**
- **Il n'y a donc pas lieu d'indiquer une césarienne élective**

1 Pan et al. Clinical Gastroenterol Hepatol 2013

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]**

Han GR et al. AASLD 2011

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**

26

Analogue en fin de grossesse

Quelle efficacité ?

- Lamivudine : résultats convergents
 - 1^{ière} étude randomisée (vs. placebo) accessible¹
 - 1 méta-analyse (10 études randomisées)²
 - 1 méta-analyse (15 études randomisée)³
 - ¹Xu WM et al. J Viral Hepat 2009
 - ²Shy Z. et al. Obstet Gynecol 2010
 - ³Han L et al. World J Gastroenterol 2011
- Telbivudine : résultats convergents
 - Études accessibles^{4,5}
 - 1 méta-analyse (6 études dont 2 randomisées)⁶
 - ⁴Han GR et al. J Hepatol 2011
 - ⁵Pan C et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012
 - ⁶Deng M et al. Virol J 2012

Ténofovir et prévention de la transmission mère-enfant du VHB

32

Taux de transmission mère-enfant du VHB

	Contrôle (n = 56)	TDF (n = 65)	p
AgHBs+ à la naissance	31 %	6 %	0,0003
ADN-VHB+ à la naissance	31 %	6 %	0,0005
AgHBs+ à 6 mois	11 %	2 %	0,0481

Bonne tolérance du Ténofovir chez la femme et l'enfant

- ➔ Le tenofovir en fin de grossesse entraîne une diminution significative et importante de l'ADN du VHB chez la mère
- ➔ Diminution de l'ADN du VHB à la naissance et de l'AgHBs à 6 mois chez l'enfant dans le groupe tenofovir
- ➔ Traitement par tenofovir bien toléré avec peut-être une diminution des poussées de cytololyse après l'accouchement

Traitement par analogue et allaitement



- **L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'hépatite B en l'absence de traitement (vérifier que la séro-vaccination ait bien été débutée) ¹**
- **Lamivudine → Non**
- **Telbivudine → Non**
- **Ténofovir → Possible (balance bénéfique / risque)**
 - **Dose ingérée par le nouveau-né / dose thérapeutique : 0,03% ²**

¹ Rapport Dhumeaux 2014 (chapitre 19)

² Benaboud S et al. Antimicrob Agents Chemother 2011

Femme enceinte et co-infection VHB-VHD

34

- **Risque de transmission du VHD au cours de grossesse non formellement démontré mais possible.**
- **Dépistage chez femme enceinte Ag HBs(+) doit être systématique**
- **Hépatite en général plus agressive.**
- **Indication d'un traitement par Peg INF si atteinte hépatique significative après l'accouchement**

Traitement par analogue et grossesse

Données de sécurité du Ténofovir (1)

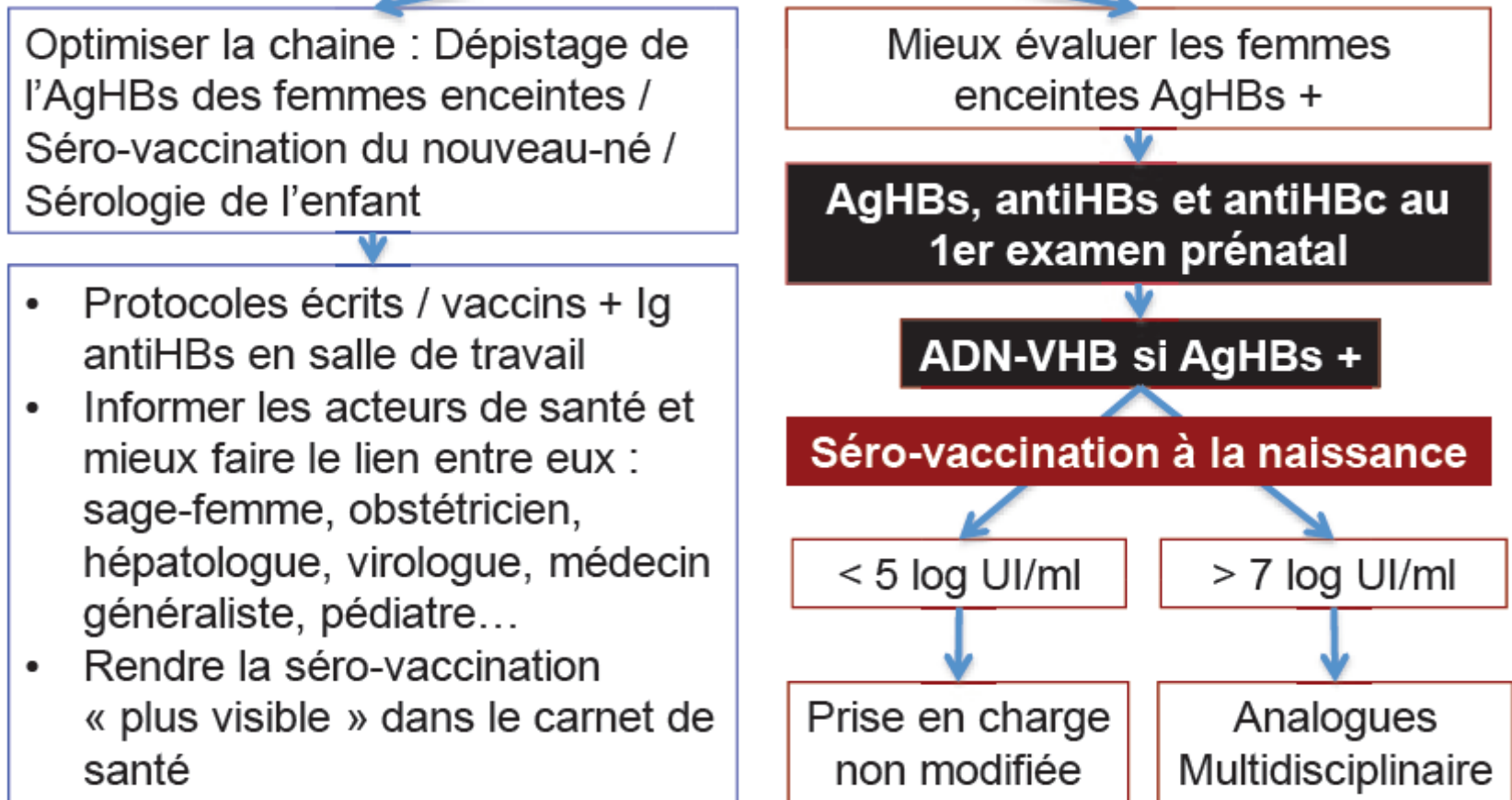
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : “La prescription de fumarate de ténofovir disoproxil peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire” ¹
- Le ténofovir est inscrit en catégorie B par la FDA
- Pas d’augmentation des malformations à la naissance dans les registres VIH ²
- Pas d’augmentation des malformations à la naissance dans les cohortes VIH (ANRS CO1/CO11) ³

¹ RCP fumarate de ténofovir disoproxil (Février 2014)

² Brown RS et al. J Hepatol 2012

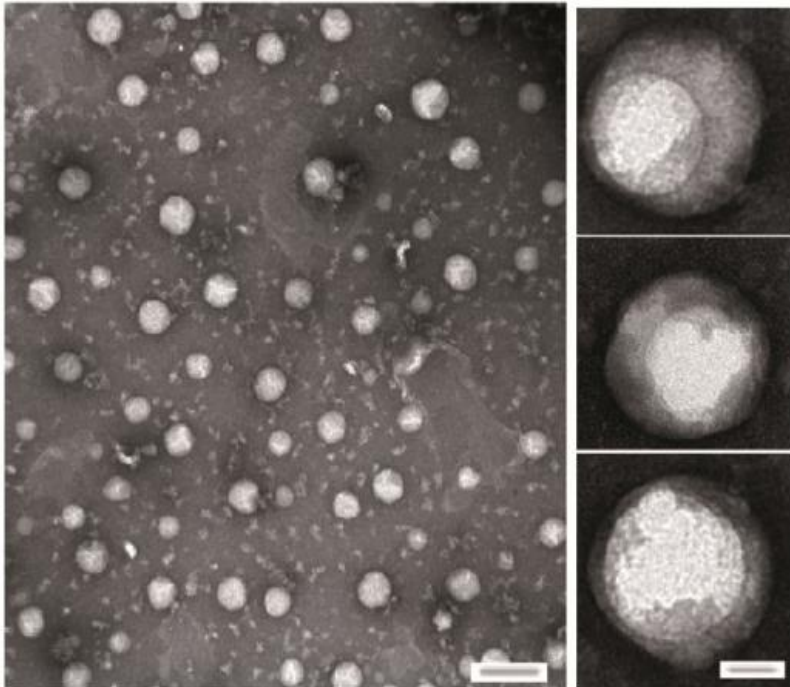
³ Sibiude J et al. PlosOne 2014

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



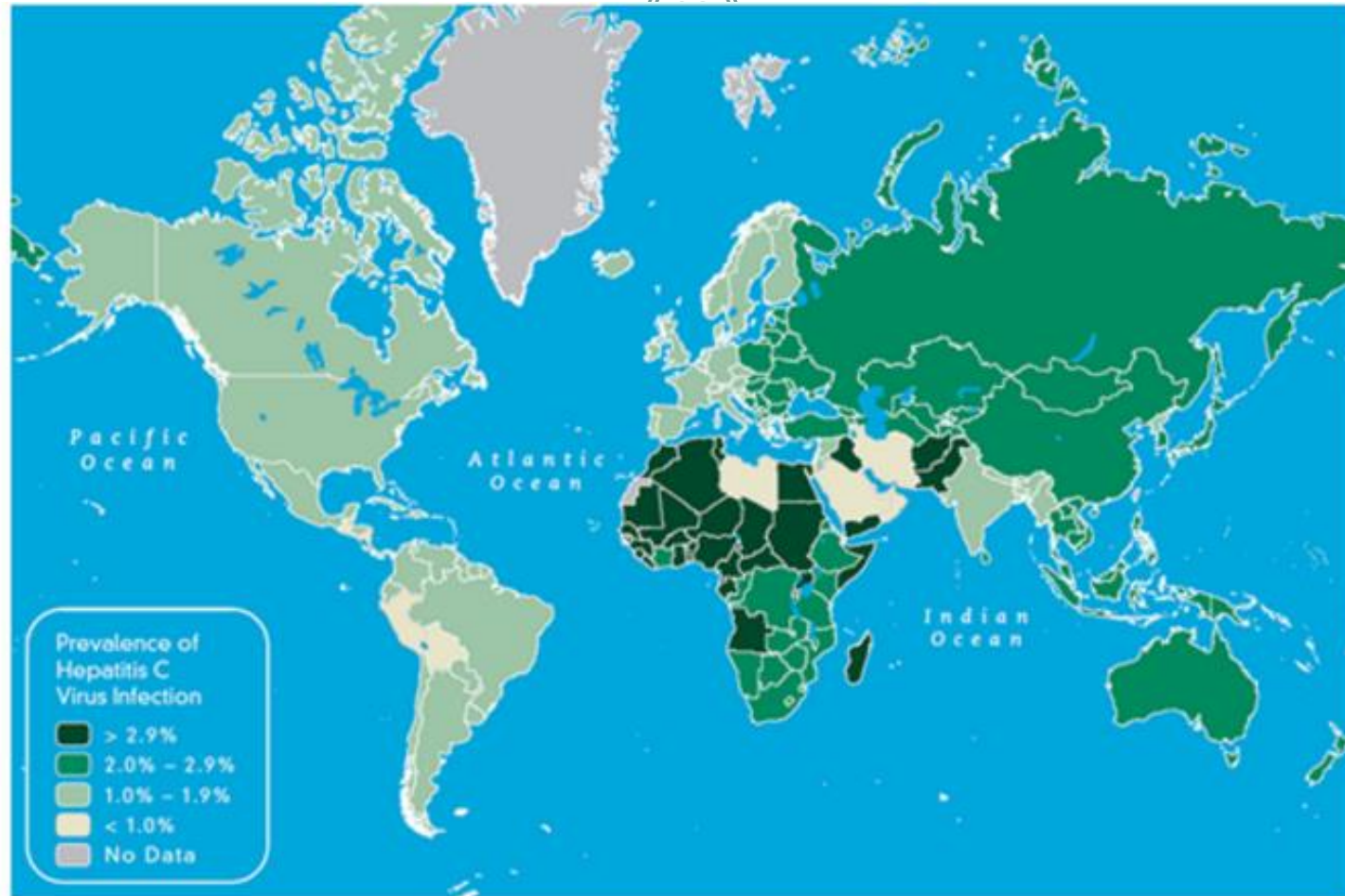
LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

37



- **Famille *Flaviviridae***
- **Morphologie**
 - Virus enveloppé
 - capside icosaédrique 55 à 65 nm
 - Associé à des lipides et des lipoprotéines (lipoviroparticules)
- **Génome**
 - ARN positif de 9,6 kb
 - 7 génotypes
 - ✦ Influencent la réponse au traitement
- **Réservoir humain**

185 millions présentent des Ac anti-VHC - 350 000 morts / an



Taux de prévalence du virus de l'hépatite C par pays. 2011. Centers for control disease and prevention

VHC: transmission et facteurs de risque

39

- **Modes de transmission**
 - Seul le sang est infectieux
 - Transmission parentérale: Toxicomanie, transfusion
 - Sexuelle (MSM), Verticale, Nosocomiale, Intrafamiliale
- **Facteurs de risque (conditions où la prévalence est plus élevée)**
 - Toxicomanie, même ancienne
 - Receveurs de produits dérivés du sang avant 87
 - Transfusion et transplantation avant 1992
 - Dialysés
 - Communauté homosexuelle masculine VIH+
 - Milieu carcéral

L'hépatite C en France

- **Séroprévalence**

- estimée en 2004 : 0,84%, soit 367055 personnes
- 2/3 étaient virémiques (ARN VHC+) et 44% ignoraient leur statut.

- **Incidence**

- Estimée en 2009: 2700-4400 nouvelles infections chaque année

- **Au total:**

- >230000 porteurs chroniques
- >2600 décès annuels imputables

L'hépatite C à Mayotte



- **Enquête LaboHep 2013** : Taux de positivité pour les Ac anti-VHC 0,9% en France, plus bas dans les DROM, en particulier à Mayotte 0,02%, 0,4% en Guadeloupe et en Guyane.

Pour 100 000 habitants, le nombre de tests Ac anti-VHC positifs est de 1 à Mayotte pour 109 en Ile de France, 51 en Lorraine, 24 en Guyane et 21 à la Réunion.

- **Patients vus en consultation externe d'hépatologie au CHM en juillet et août 2015** :

Recueil : âge, origine géographique, génotype, score METAVIR, mode de contamination

5 patients VHC(+) vus en consultation durant cette période

VHC à Mayotte



- **Résultats :**

4 femmes pour un homme (Anjouan)

âge 46 à 70 ans (moyenne=61 ans)

origine géographique : 3 Anjouan, 1 Mayotte et 1 Madagascar

Génotype : 1b, 2a/2c, un en cours d'évaluation, 1b et 2.

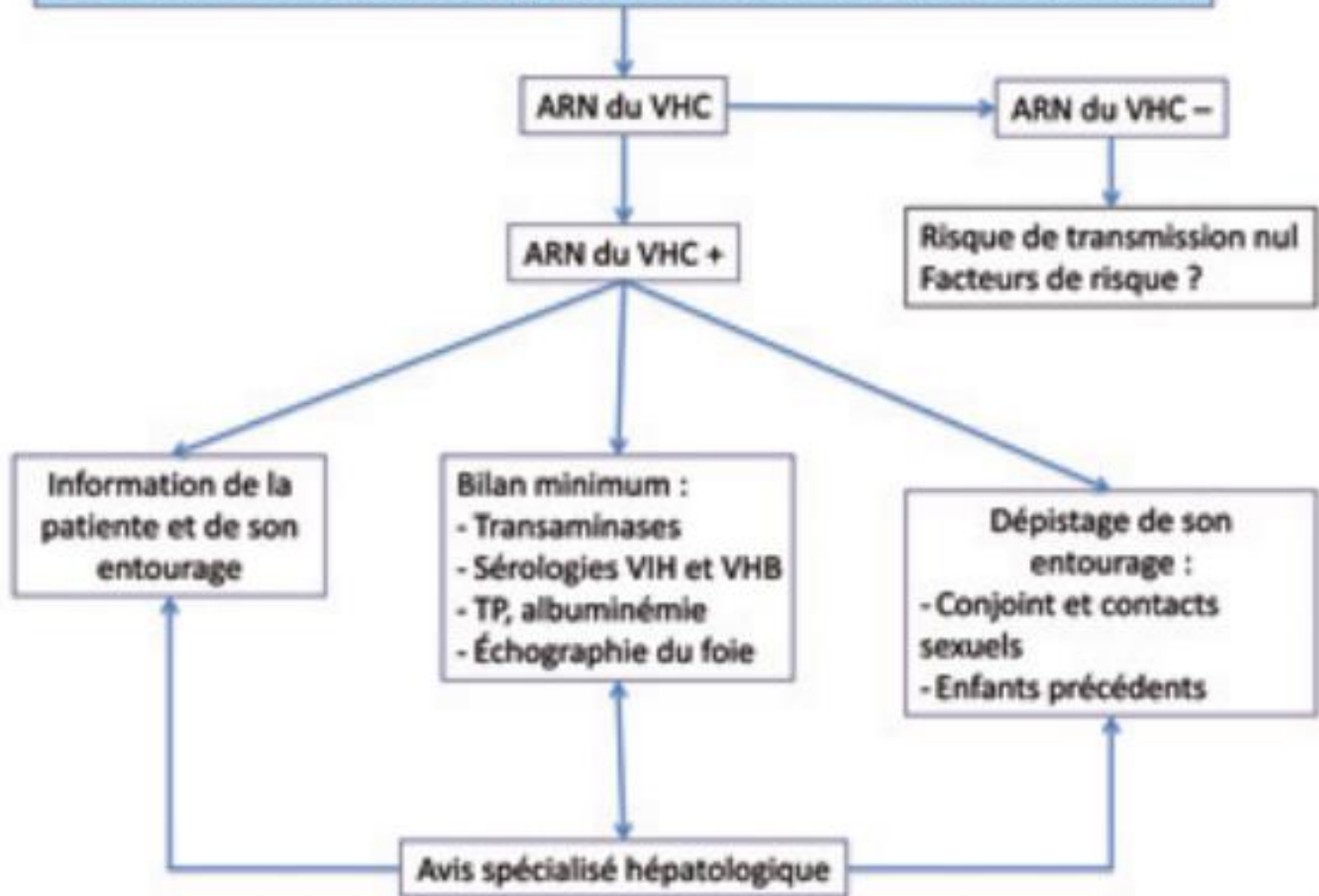
METAVIR : A3F4, A0F0, A2F4, F4, A0F0

**Mode de contamination : aucun UDIV, inconnu dans 4 cas sur 5
un cas de contamination possible par chirurgie en 1998 et 2001**

**2 des 3 patients F4(de génotype 1b) ont été présentés à la RCP
inter régionale OI.**

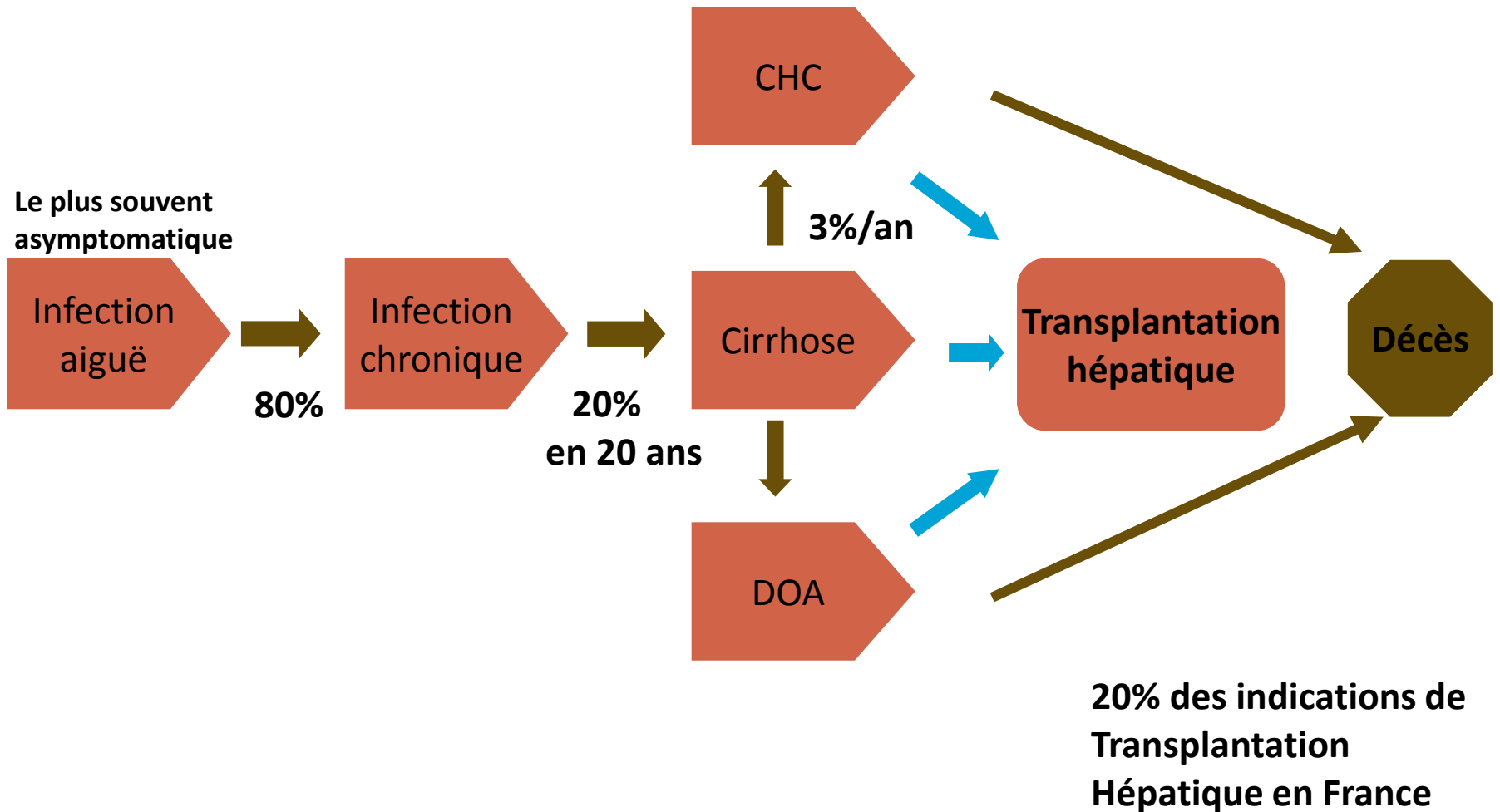
Le 3° cas sera présenté après obtention du génotypage.

Découverte d'une sérologie VHC + chez une femme enceinte



VHC: Histoire naturelle

44



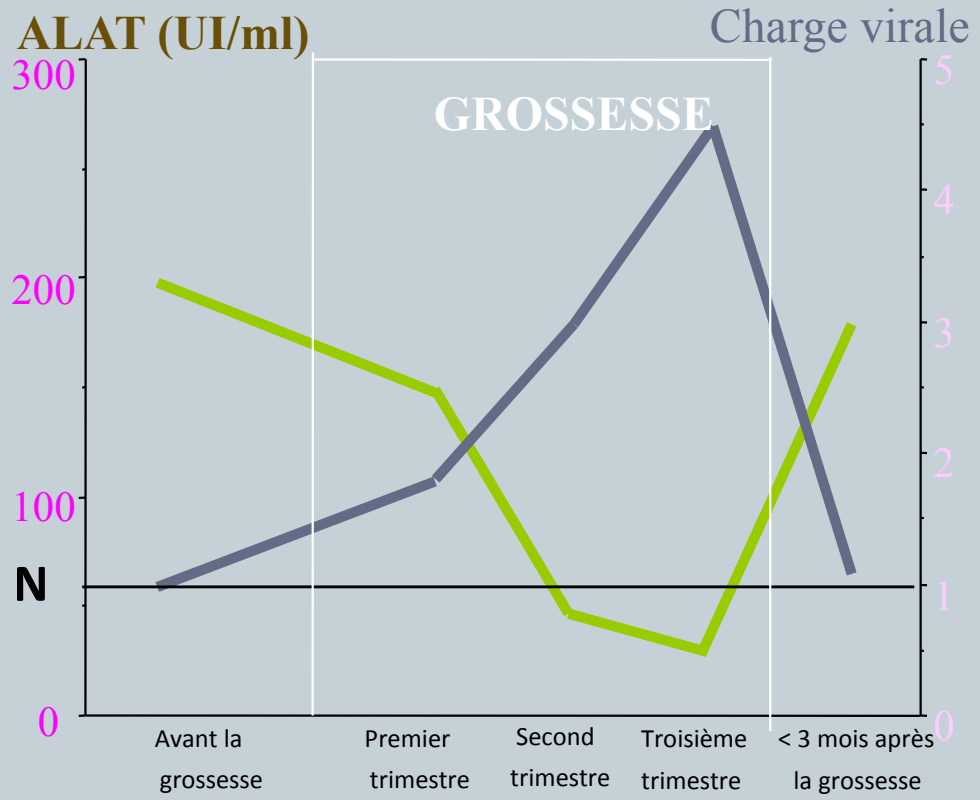
VHC et Grossesse

45

- **L'infection par le VHC n'est pas une contre-indication à la grossesse**
- **La cirrhose, rare avant 30 ans, constitue une situation de grossesse à risque**
- **Actuellement, pas de dépistage systématique du VHC chez la femme enceinte, sauf facteur de risque**
 - Si dépistage + : à compléter par un ARN viral et, si +, une consultation spécialisée pour une prise en charge ultérieure à la grossesse
- **Contre indication formelle du traitement (Interféron/ribavirine) en cas de grossesse: la ribavirine est tératogène**
 - ✦ Contraception obligatoire sous traitement et 4 mois après la fin du traitement
 - ✦ Contraception obligatoire si traitement par ribavirine du partenaire
 - ✦ Tests de grossesse mensuels sous traitement
- **Aucune donnée sur les nouveaux antiviraux directs: actuellement contre indiqués**

Particularités du VHC chez la femme enceinte

- **En cas d'infection chronique**
 - Diminution des ALAT au 3e trimestre et Rebond en post-partum
 - Charge virale : c'est l'inverse
 - Rares aggravations des lésions hépatiques après la grossesse



Gervais J Hepatol 2000; Wejstal Scand J Infect Dis 1998; Grangé Gastroenterol Clin Biol 1995

Influence du VHC sur le déroulement de la grossesse

47

- **Association VHC-cholestase gravidique¹**
- **Si prurit +: doser les ALAT et les acides biliaires**
 - **Traitement possible par acide ursodésoxycholique.**
- **Pas de morbidité accrue des mères et des nouveaux-nés en présence d'hépatite C**
 - **Risque potentiel d'hémorragie anté-partum et RCU ²**

Risque de transmission du VHC à l'enfant

48

- **Taux de 3-5%**

- Uniquement si ARN+ chez la mère
- Au moment de l'accouchement

- **Facteurs associés^{1 2}**

- Rupture prolongée des membranes (>6h)
- Monitoring fœtal interne
- Charge virale élevée à l'accouchement (>10^{E6})
- **Co-infection VIH : risque x 3,8 (15-25%) aboli par le contrôle du VIH**

- **Transmission périnatale**

- la césarienne ne réduit pas le risque de transmission³
- Pas de risque démontré de l'amniocentèse, de l'épisiotomie

- **L'allaitement n'augmente pas le risque de transmission**

1-Ohto H, N Engl J Med. 1994; 2-Conte Digest Liver Dis 2001; 3-Chehreh MEG, Arch of Gynecology and Obstetrics 2011; 4- Tajiri H, Infect Dis J. 2001;

EN CONCLUSION

49

- **HBV**
 - **Dépistage chez la mère +++**
 - **Transmission fréquente en l'absence de séroprophylaxie**
 - **Exceptionnelle en cas de séroprophylaxie bien conduite**
 - **Échecs: très fortes charges virale maternelles → traitement de la mère au 3^{ème} trimestre**
- **HCV**
 - **Transmission surtout si la mère est coïnfectée VIH**
 - **Aucune action thérapeutique pendant la grossesse ou chez le nouveau-né**

Merci de votre attention

50

