

# Transmission materno-infantile du VHB

## Place des analogues


**Philippe Sogni**

Université Paris Descartes, INSERM U567 & Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

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

Institut Cochin 

 UNIVERSITÉ  
PARIS DESCARTES

*Risque de transmission materno-infantile et prévention ?*

# **Transmission materno-infantile du VHB**

## **En zone d'hyper-endémie (Taïwan)**

<b>Mère AgHBs + et multiplication virale</b>	<b>Contamination infantile</b>
Aucune prévention	90 %
Ig (3 doses)	23 %
Vaccin (3 doses)	20 %
Ig (1 dose) + vaccin (3 doses)	14 %

↓ Incidence du carcinome hépatocellulaire

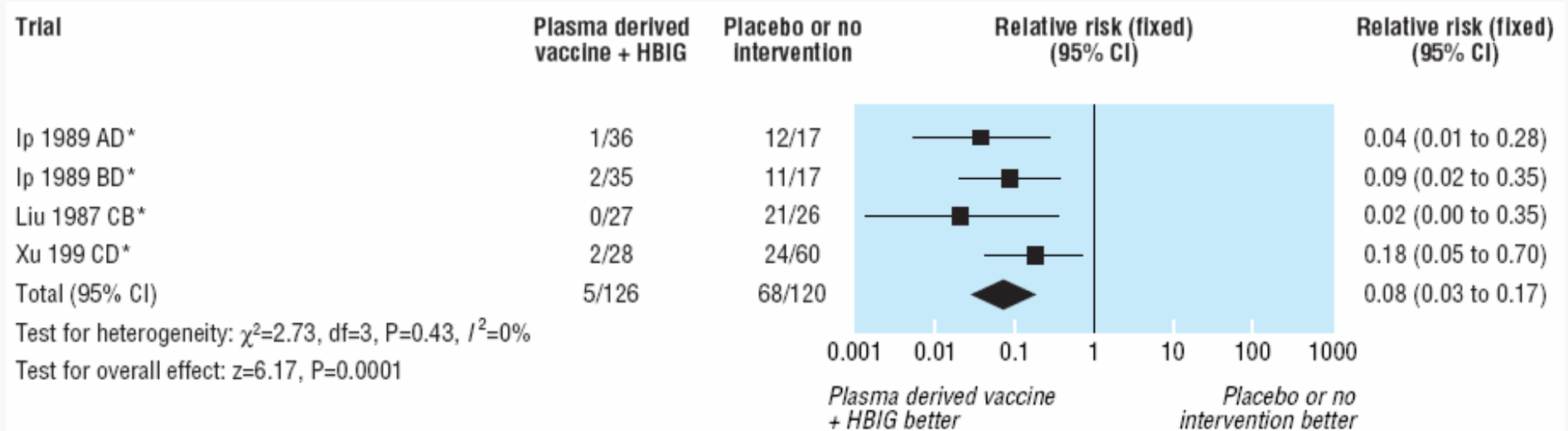
# Effacité de la séro-vaccination

## Mères AgHBs + (méta-analyse)

Schéma testé		Schéma contrôle	OR	IC 95 %
Vaccin plasma	>	Non ou placebo	0,31	0,21 – 0,45
Vaccin recombinant	>	Non ou placebo	0,10	0,02 – 0,43
Vaccin recombinant	=	Vaccin plasma	0,75	0,51 – 1,12
Vaccin recombinant + IgHBs	=	Vaccin plasma + IgHBs	2,33	0,97 – 5,56
IgHBs	>	Non ou placebo	0,50	0,41 – 0,60
Vaccin plasma + IgHBs	>	Vaccin plasma	0,49	0,32 – 0,74
Vaccin recombinant + IgHBs	>	Vaccin recombinant	0,61	0,41 – 0,92
Vaccin plasma + IgHBs	>	Non ou placebo	0,08	0,03 – 0,17

# Effacité de la séro-vaccination Mères AgHBs + (méta-analyse)

## Séro-vaccination versus absence de séro-vaccination



# Séro-vaccination VHB (1)

---

A qui le faire ?

Tout enfant né de mère AgHBs +

Quel schéma ?

Ig anti-HBs (100 UI) à J0

Vaccin anti-VHB (enfant) à J0, M1 et M6

Quelle efficacité ?

< 100 %

Vérification Ac anti-HBs chez l'enfant (> 10 mUI/ml)

# Mode d'accouchement et risque de transmission materno-infantile du VHB

---

- Etudes anciennes suggéraient une ↓ risque par césarienne électorive
  - < 10 % versus 25 % <sup>(1)</sup>
  - ↓ ADN –VHB à la naissance <sup>(2)</sup> et ↓ passage trans-placentaire <sup>(3)</sup>
- Non confirmé par les études plus récentes avec séro-vaccination systématique <sup>(4)</sup>
- Césarienne électorive non retenue par la majorité des recommandations et consensus

1) *Lee SD et al. Lancet 1988*

2) *Yang J et al. Virol J 2008*

3) *De Vries et al. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2008*

4) *Wang J et al. Chin Med J 2002*

# Allaitement

---

- AgHBs détecté dans le lait maternel
- Pas de différence pour le taux de transmission materno-infantile du VHB entre allaitement maternel et allaitement artificiel <sup>(1)</sup>
- Allaitement maternel non contre-indiqué par les recommandations et les consensus <sup>(2)</sup>
- Allaitement maternel déconseillé si traitement anti-viral chez la mère

1. Hill J et al. *Obs Gyn* 2002

2. Gartner LM, et al. *Pediatrics* 2005

# Séro-vaccination VHB (2)

---

Quand proposer un schéma renforcé ?

Mère AgHBs + et multiplication virale : ADN-VHB +

Quelles modalités du schéma renforcé ?

Discussion multidisciplinaire

Ig anti-HBs (200 UI) à J0

Vaccin anti-VHB (enfant) à J0, M1 et M6

+ Ig anti-HBs (200 UI) à M1 ?

+ Analogues en fin de grossesse ?



# Pourquoi des échecs de la séro-vaccination ?

---

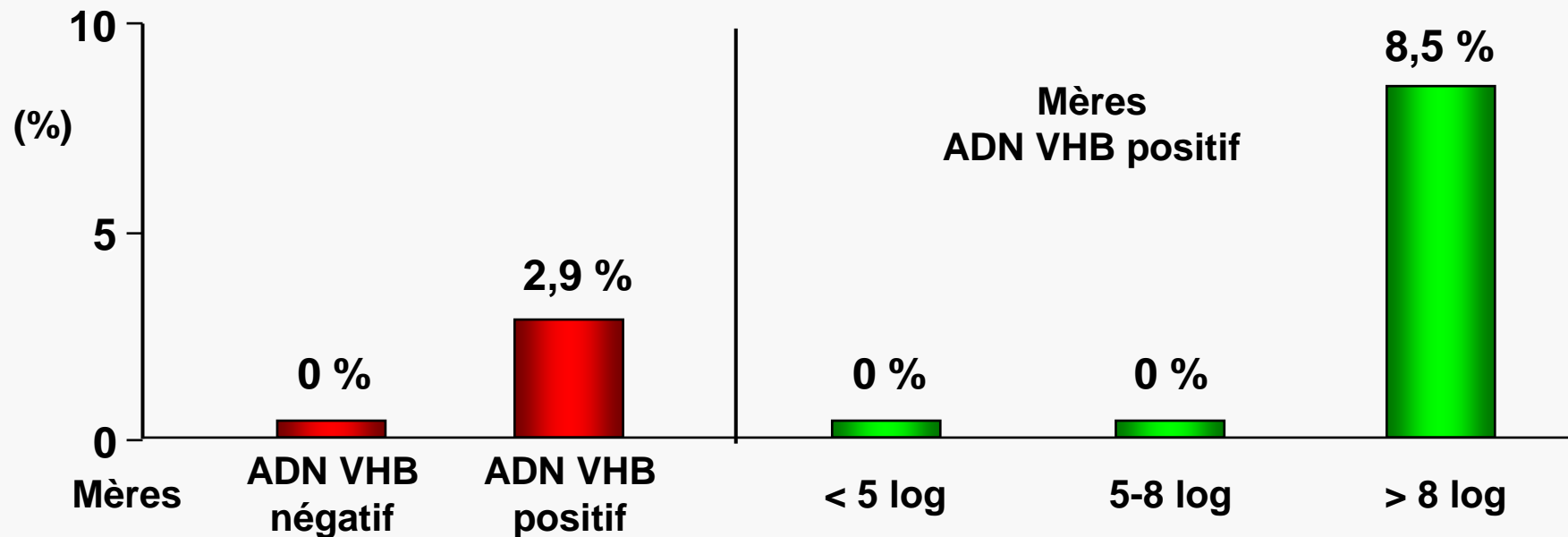
1. Mauvaise observance de la séro-vaccination (retard, vaccination incomplète)
2. Virus B mutant dans le domaine HBs (théorique)
3. Charge virale élevée chez la mère avec risque de contamination intra-utérine

# Transmission materno-infantile du VHB

## Influence de la charge virale maternelle

- 313 mères AgHBs+ dont 213 avec ADN VHB+
- Séroconvaccination des enfants : 100 UI Ig HBs + vaccins à M0, M2, M4, M6
- 138 enfants testés (dont 47 avec mère ADN-VHB > 8 log)

% de transmission materno-infantile en fonction du taux maternel d'ADN VHB



4 enfants AgHBs + (tous de mère avec ADN VHB > 8 log)

3/4 séroconvaccination complète et 1/4 vaccination seule (+ mutation D144E)

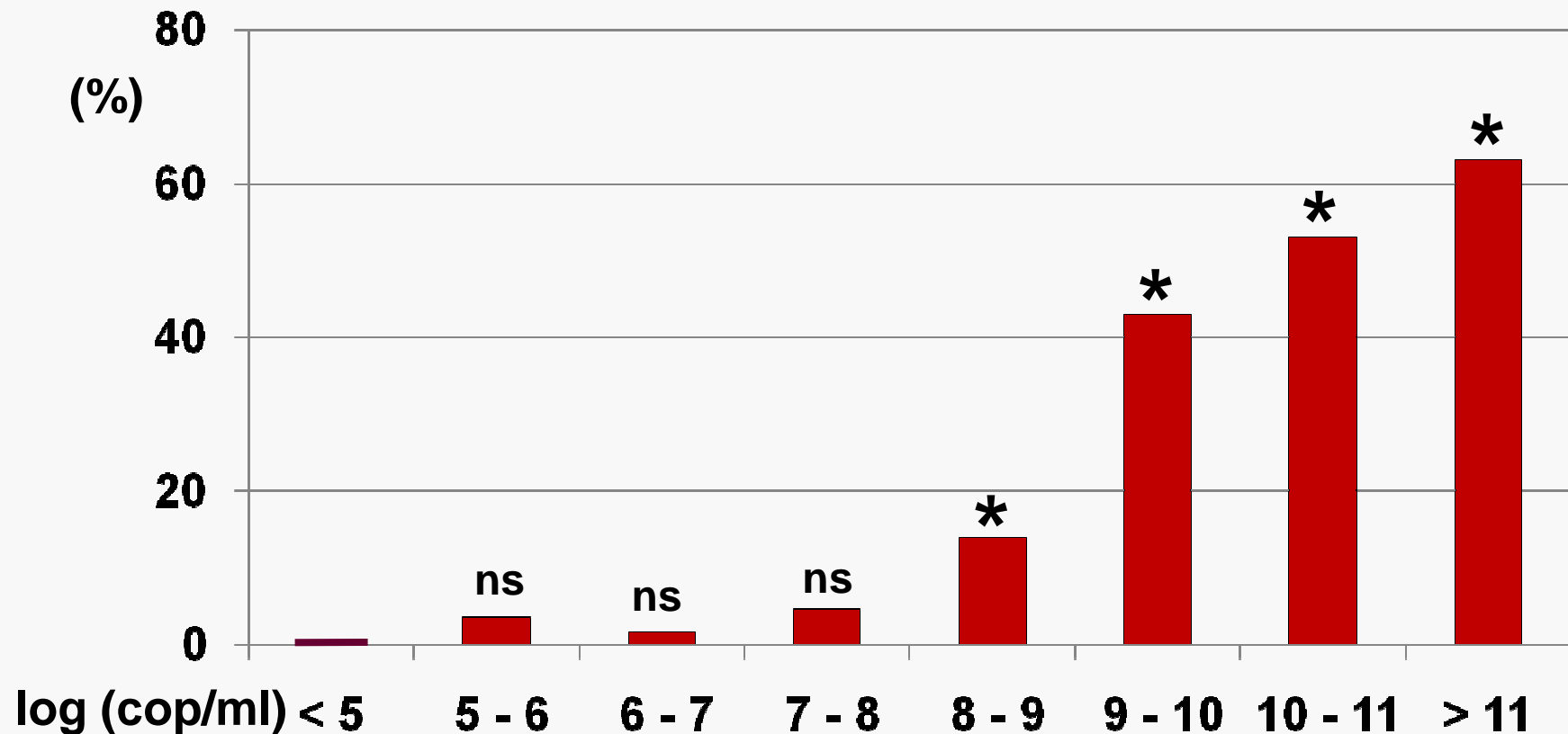
Sogni

Wiseman et al. AASLD 2008 <sup>10</sup>

# Transmission materno-infantile du VHB

## Risque résiduel en fonction de la charge virale

- 250 femmes enceintes AgHBs + et AgHBe + (étude chinoise)
- Séro-vaccination systématique (Ig 200 UI à J0 et vaccin à J0, M1 et M6)
- Pourcentage d'enfants AgHBs + à 12 mois en fonction de l'ADN du VHB



\* : significatif

*Yuan et al. J Viral Hepat 2006*

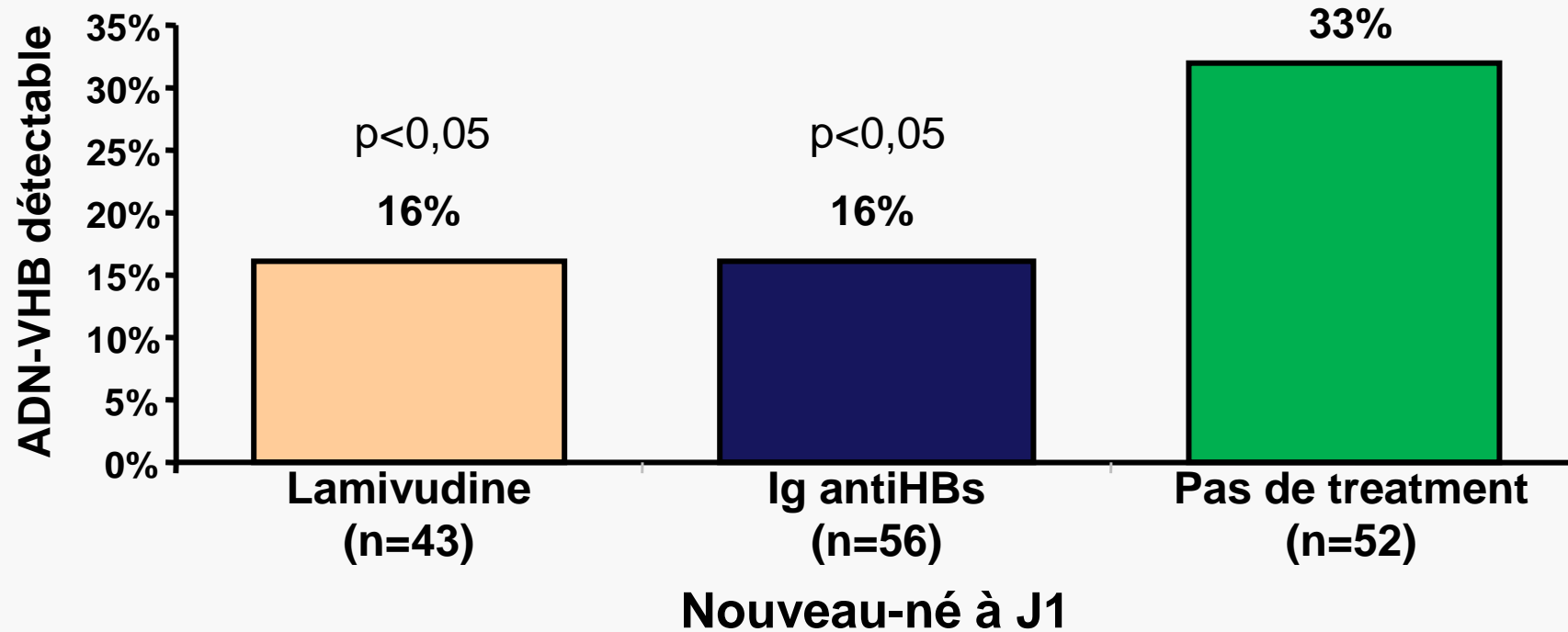
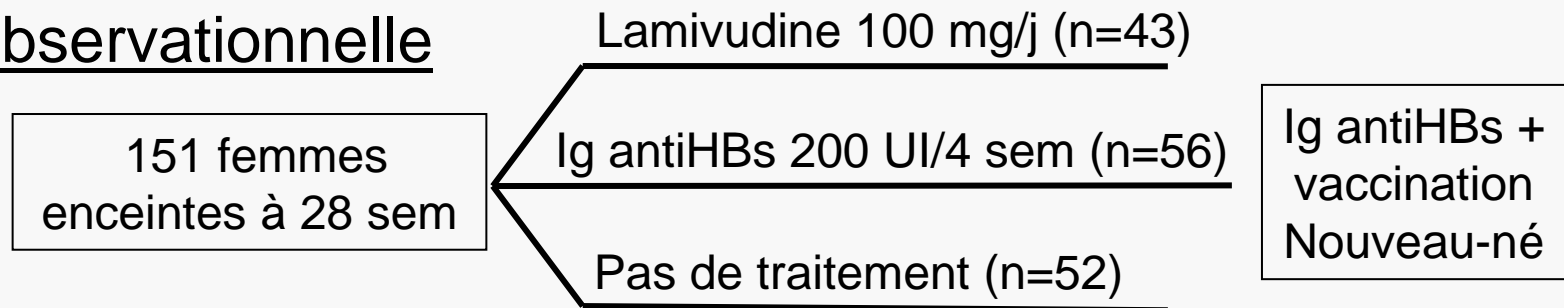
# Risque résiduel après séro-vaccination

---

1. Malgré une séro-vaccination renforcée, il existe un risque résiduel de transmission materno-infantile du VHB
2. Ce risque est lié à la charge virale chez la mère
3. Le seuil est d'environ 7 – 8 log UI/ml
4. Un traitement par analogue antiVHB en fin de grossesse associé à la séro-vaccination est-il efficace ?

# ↓ de la transmission intra-utérine

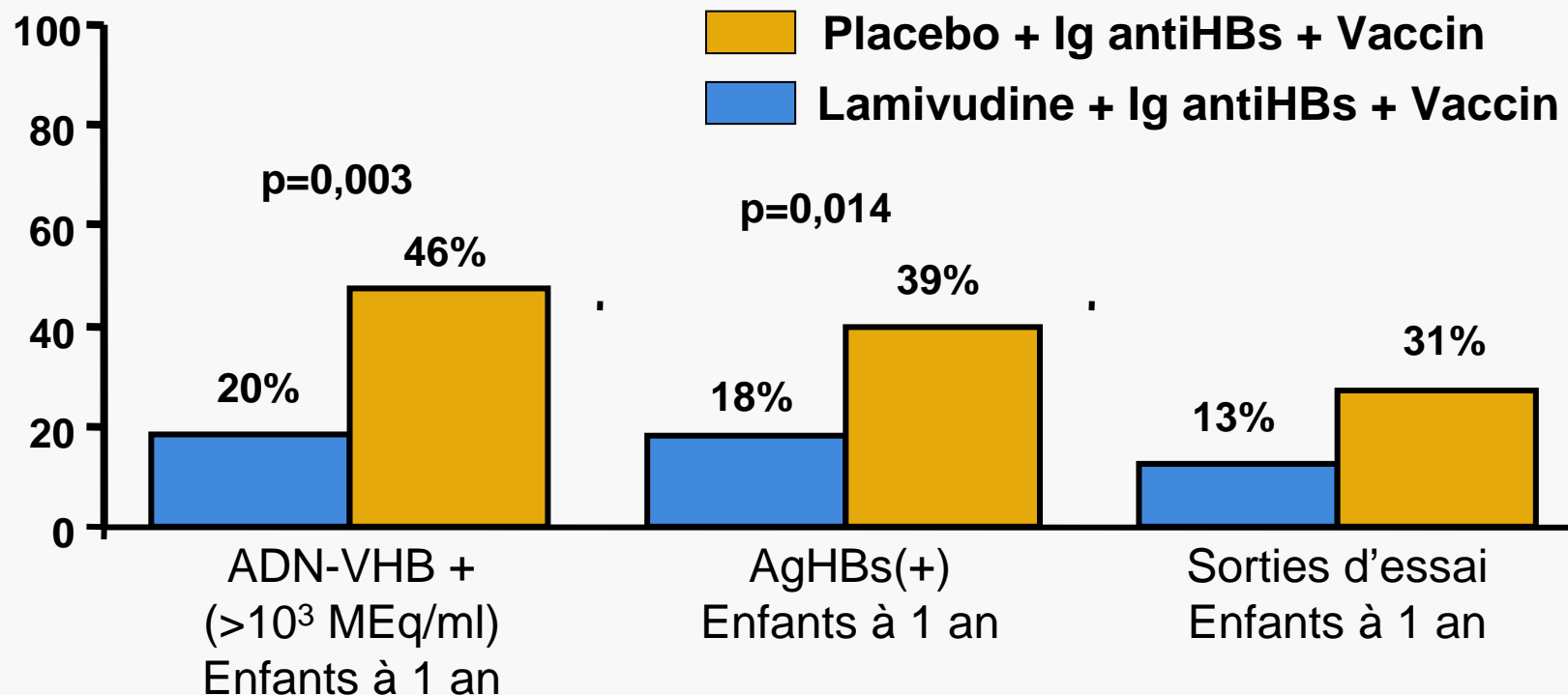
## Etude observationnelle



# Transmission materno-infantile du VHB

## Lamivudine en fin de grossesse

Etude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo  
ADN-VHB > 8 log / de 32 sem de grossesse à 4 sem post-partum



↓ risque de transmission dans le groupe Lamivudine + Ig antiHBs + vaccin

# Place des analogues

---

- Analogue + séro-vaccination probablement efficace en fin de grossesse si charge virale  $> 7 - 8 \log \text{ UI/ml}$
- Efficacité  $< 100 \%$
- Questions :
  - Choix de la molécule (innocuité / efficacité)
  - Période de traitement : dernier trimestre et 4 semaines post-partum ?
  - Faut-il arrêter le traitement par analogue après l'accouchement ?
  - Coût ?

# Analogues anti-VHB

## Analogues de 1° / 2° génération

---

1° génération	2° génération
Lamivudine Adéfovir	Ténofovir Entécavir
	↑ puissance antivirale ↓ risque de résistance

**Utilisation en monothérapie dans le VHB**



# Analogues et risque malformatif

- Registre de déclaration volontaire des grossesses sous analogues
- Malformations fœtales dans la population générale (registre CDC) : 2,7 %

Première exposition aux ARV		LAM	TDF	Tous les analogues
1 <sup>er</sup> trimestre	Nombre d'anomalies / naissances vivantes	91/3.089	14/606	126/4.329
	Prévalence (IC <sub>95</sub> )	2,9 % (2,4-3,6)	2,3 % (1,3-3,9)	2,9 % (2,4-3,5)
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres	Nombre d'anomalies / naissances vivantes	121/4.631	5/336	145/5.618
	Prévalence (IC <sub>95</sub> )	2,6 % (2,2-3,1)	1,5 % (0,5-3,4)	2,6 % (2,2-3,0)

- Ténofovir (TDF) pendant 1<sup>o</sup> trimestre : risque malformatif x 2,0 exclu
- Lamivudine (LAM) pendant 1<sup>o</sup> trimestre : risque malformatif x 1,5 exclu

# En pratique en 2010

- Recherche de l'AgHBs au 2<sup>o</sup> trimestre de la grossesse
- Si AgHBs + → ADN du VHB

AgHBs + et ADN du VHB –	AgHBs + et ADN-VHB + ( < 7 log UI/ml )	AgHBs + et ADN-VHB + ( > 7 log UI/ml )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig 100 UI J0</li> <li>• Vaccin J0, M1, M6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig 200 UI J0</li> <li>• Vaccin J0, M1, M6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig 200 UI J0</li> <li>• Vaccin J0, M1, M6</li> <li>• Tenofovir ? (28 sem. de grossesse → 4 sem. post-partum)</li> </ul>

- Si traitement par analogue : allaitement déconseillé
- Tester l'enfant à partir de M7 : AgHBs, Ac antiHBs (tirage) et antiHBc