

# Virus de l'hépatite B

## Prévention de la transmission mère-enfant en 2013

**Philippe Sogni**

Institut Cochin, CNRS (UMR 8104), INSERM U-1016,  
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité et  
AP-HP, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin; Paris, France

CEMI18 – 15 Mars 2013 Institut Pasteur

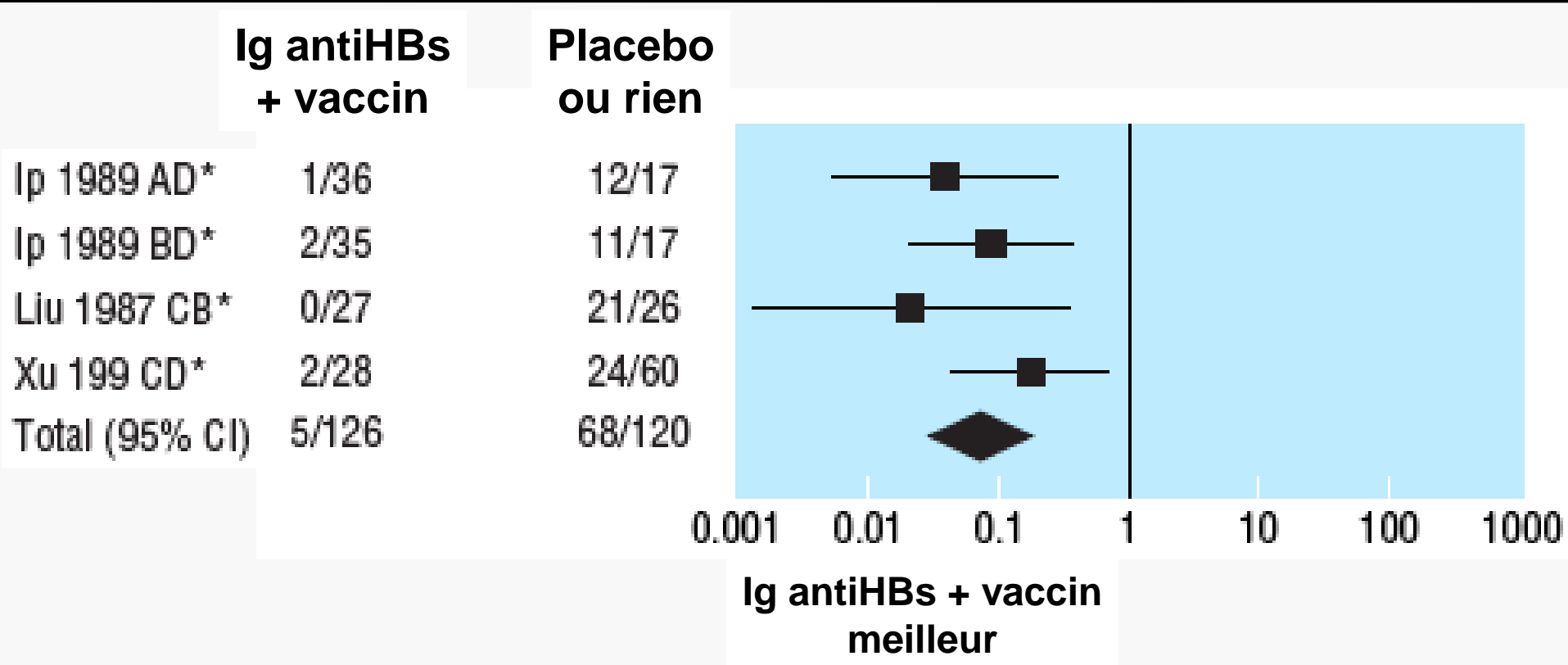


# Transmission mère-enfant du VHB

---

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

# 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

# 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 %

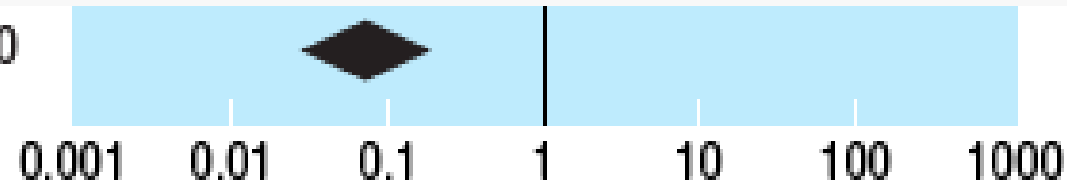
Ig antiHBs  
+ vaccin

Placebo  
ou rien

Total (95% CI)

5/126

68/120



Ig antiHBs + vaccin  
meilleur

4 %

57 %

1. Pourquoi ?
2. Comment améliorer son efficacité ?

# 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 %
Schrag S.J et al.	USA	2003	5.144	3,5 %
Heinrich	<b>Absence de dépistage : 0,7 % à 26 %</b>			
Braillon 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 %



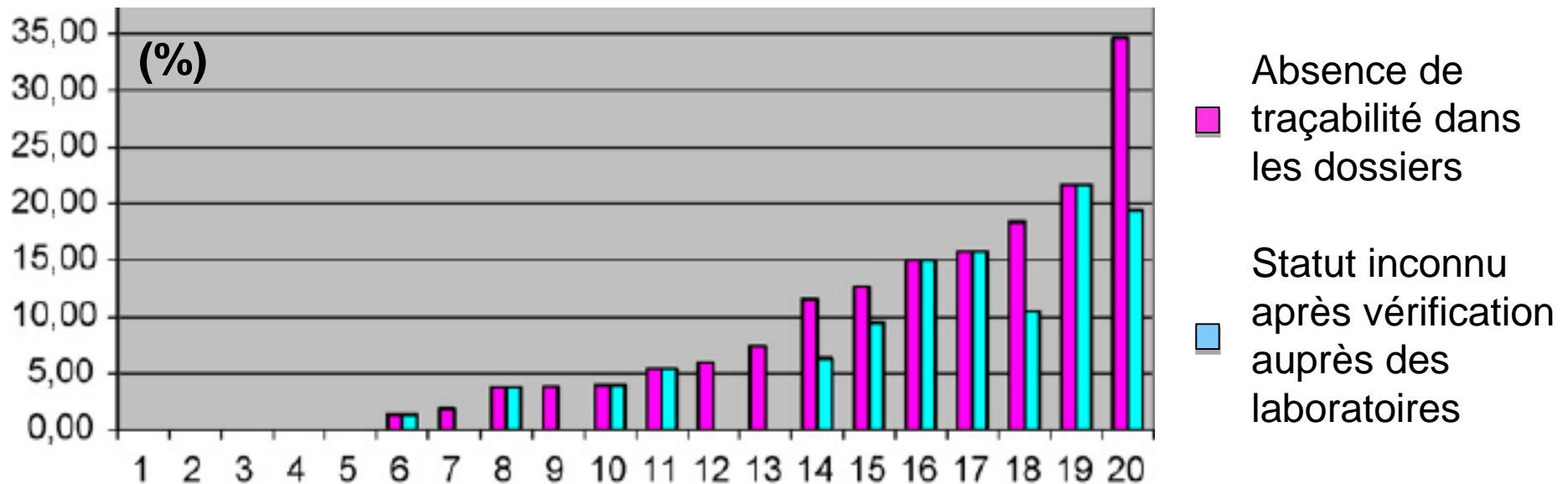
# Enquête en région Picardie (1)

---

- 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



# Absence de séro-vaccination chez les enfants nés de mères AgHBs+

## Pays développés

Références	Pays	Année	Nouveaux-nés de mère AgHBs +	Séro-vaccination	
				Non faite à la naissance	Non faite complètement
Beckers K et al.	Suisse	2001	18	5,6 %	47,0 %
Stroffolini T et al.	Italie	2001	182	-	5,0 %
Papaevangelou V et al.	Grèce	2003	98	0 %	-
Bracebridge S et al.	GB	2004	31	-	6,5 %
Heininger U et al.	Suisse	2005-6	143	1,4 %	17,0 %
Willis BC et al.	USA	2006	18	38,9 %	-
Lerat A et al.	France	2006	65	7,7 %*	-
Spada E et al.	Italie	2008-9	138	0 %	5,1 %

\* : Injection d'Ig antiHBs

# Enquête en région Picardie (3)

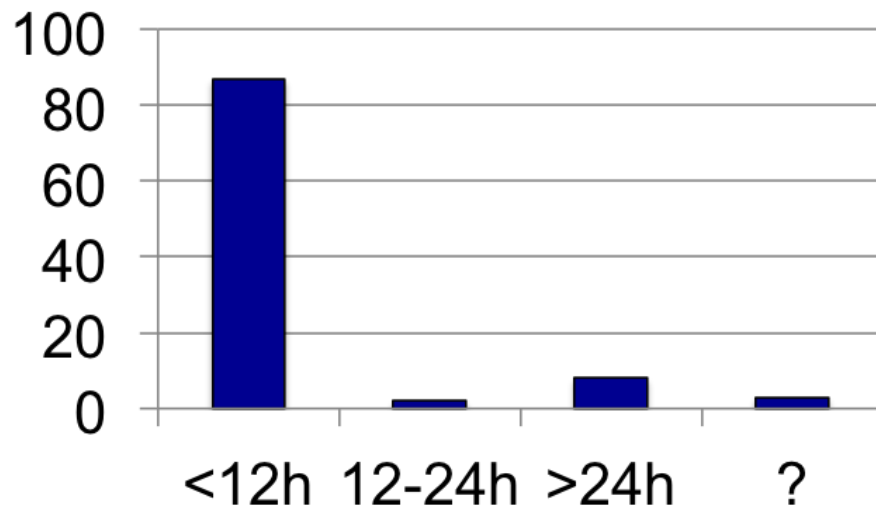
- Conformité et traçabilité des injections d'Ig antiHBs aux nouveaux-nés (réponse 19 maternités / 20)

65 nouveaux-nés de mère AgHBs +

60/65 (92 %) ont reçu des Ig antiHBs

31/60 (52 %) indication pertinente, conforme et bonne traçabilité

Délai d'administration des Ig antiHBs (%)



# 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 %)
	AgHBs	1/18 (6 %)
	ADN-VHB	8/18 (44 %)
	AgHBs	17/42 (40 %)
<b>Taux variable de transmission <i>in utero</i> 6 à 45 %</b>		
Xiang et al. 2007	AgHBs	5/18 (28 %)
	AgHBs	10/43 (23 %)
Shi et al. 2008	ADN-VHB	5/43 (12 %)
	AgHBs	14/59 (24 %)
Xu et al. 2009	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]**

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

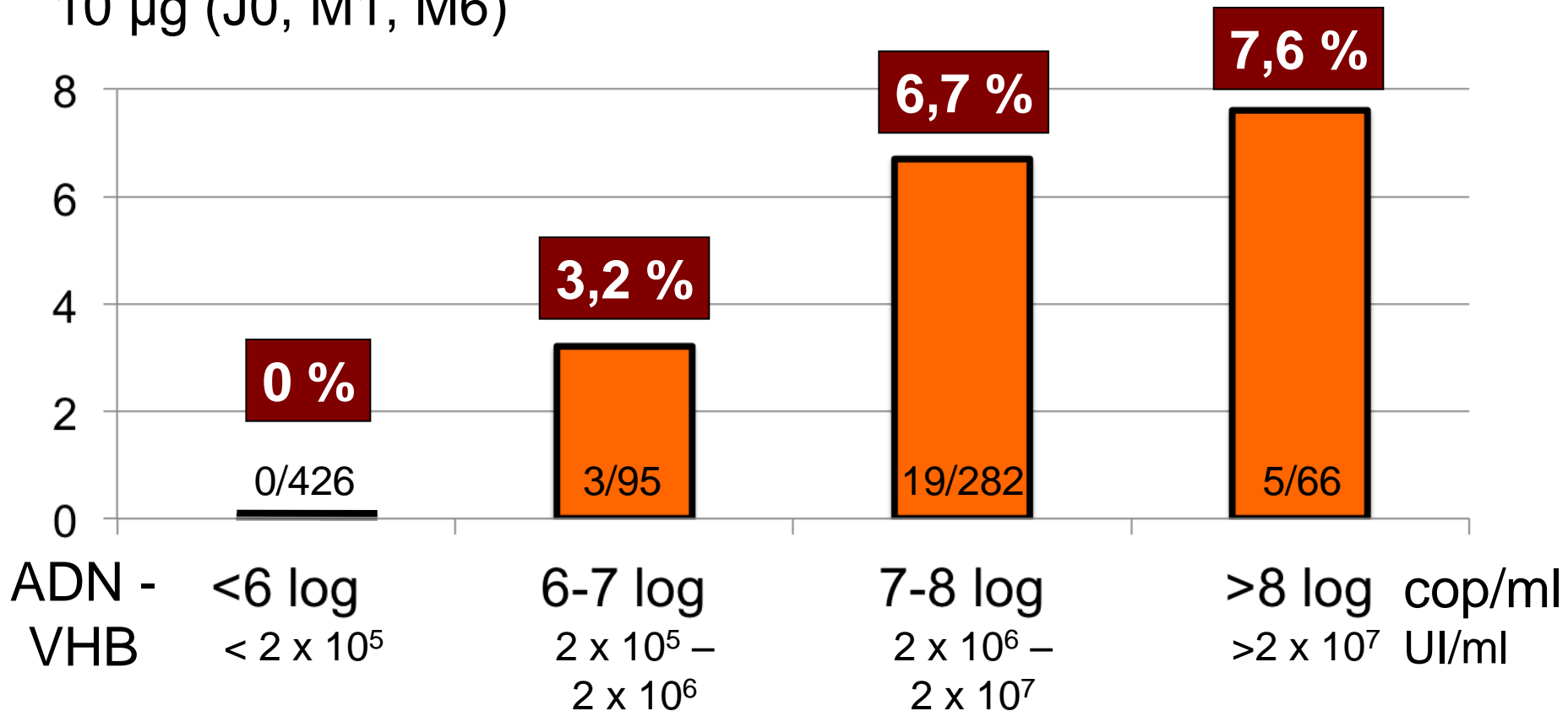
➔ **Facteurs prédictifs obstétricaux associés**

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

# Échecs de la séro-vaccination

## Facteurs associés

- 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)





# 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

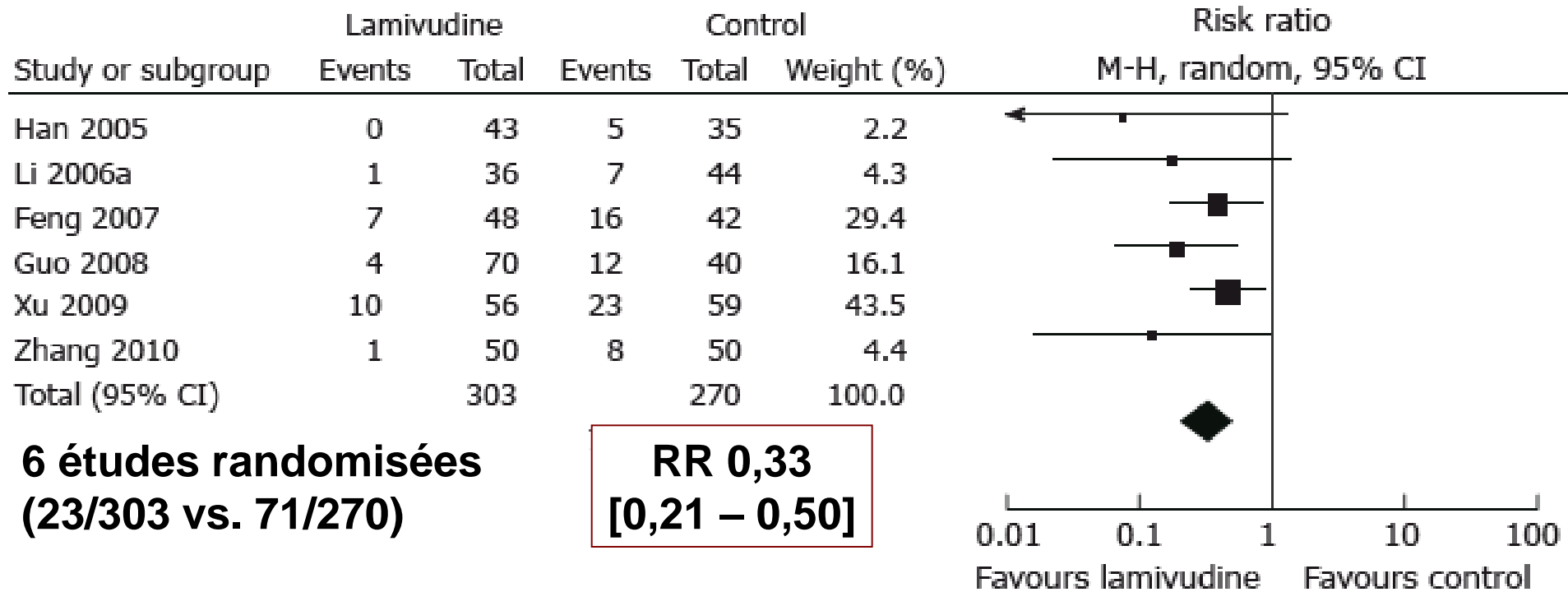
## Quelle efficacité ?

- 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



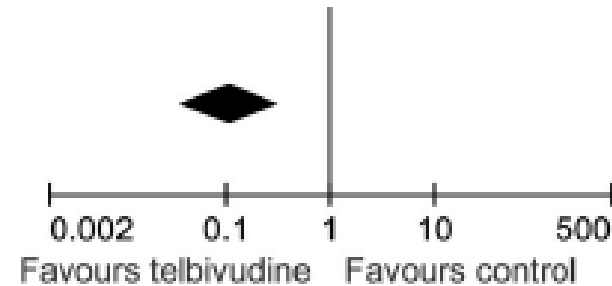
# Telbivudine en fin de grossesse

## Méta-analyse

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

5 études (2 études randomisées)  
(2/222 vs. 29/238)

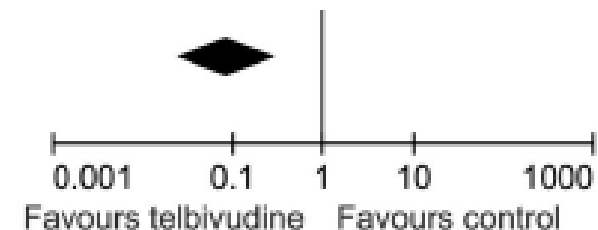
RR 0,11  
[0,04 – 0,31]



### ADN-VHB + chez les enfants à l'âge de 6 – 12 mois

3 études (1 étude randomisée)  
(2/281 vs. 26/178)

RR 0,07  
[0,01 – 0,36]



# 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 en fin de grossesse

## Données de sécurité

	FDA	Sécurité pendant la grossesse	Études spécifiques	Absence de résistance (< 6 mois)	Allaitement
<b>Lamivudine</b>	C	++	++	+	-
<b>Telbivudine</b>	B	+	+	+	-
<b>Ténofovir</b>	B	++	-	+++	+

**B** Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus, and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or animal studies that have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

**C** Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits might warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

# 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

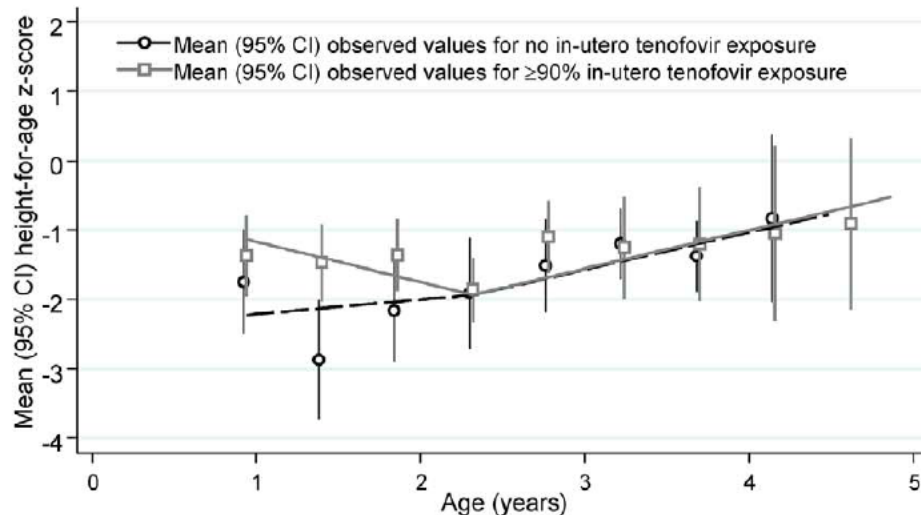


# Analogues et grossesse

## 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

# En pratique

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

