

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)

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

↓ Incidence du carcinome hépatocellulaire

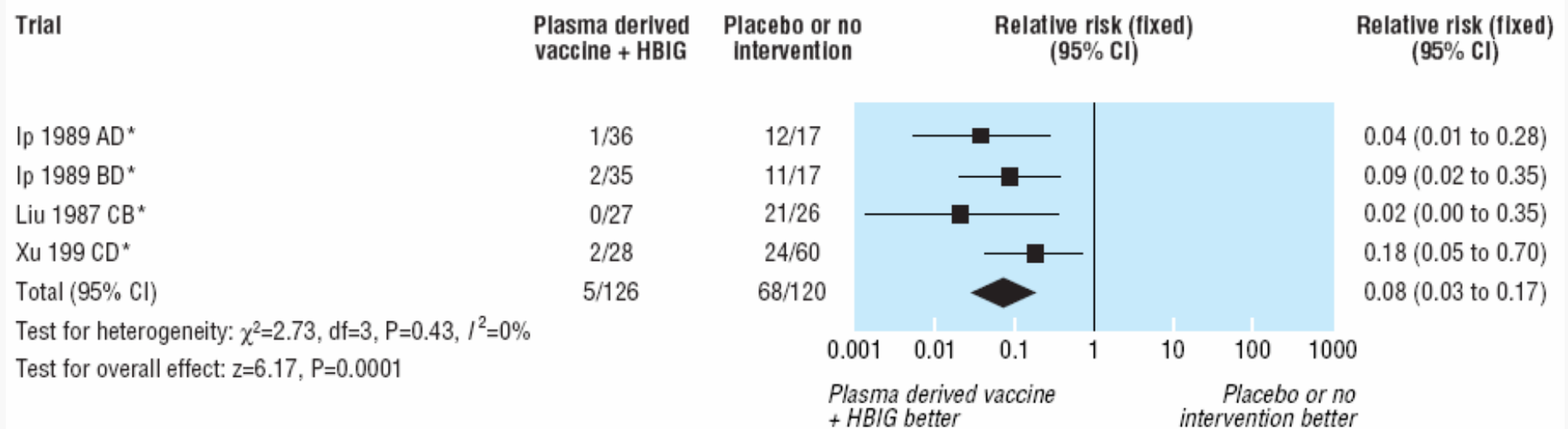
Effacité de la séro-vaccination

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 % ⁽¹⁾
 - ↓ ADN –VHB à la naissance ⁽²⁾ et ↓ passage trans-placentaire ⁽³⁾
- Non confirmé par les études plus récentes avec séro-vaccination systématique ⁽⁴⁾
- 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 ⁽¹⁾
- Allaitement maternel non contre-indiqué par les recommandations et les consensus ⁽²⁾
- 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 ?

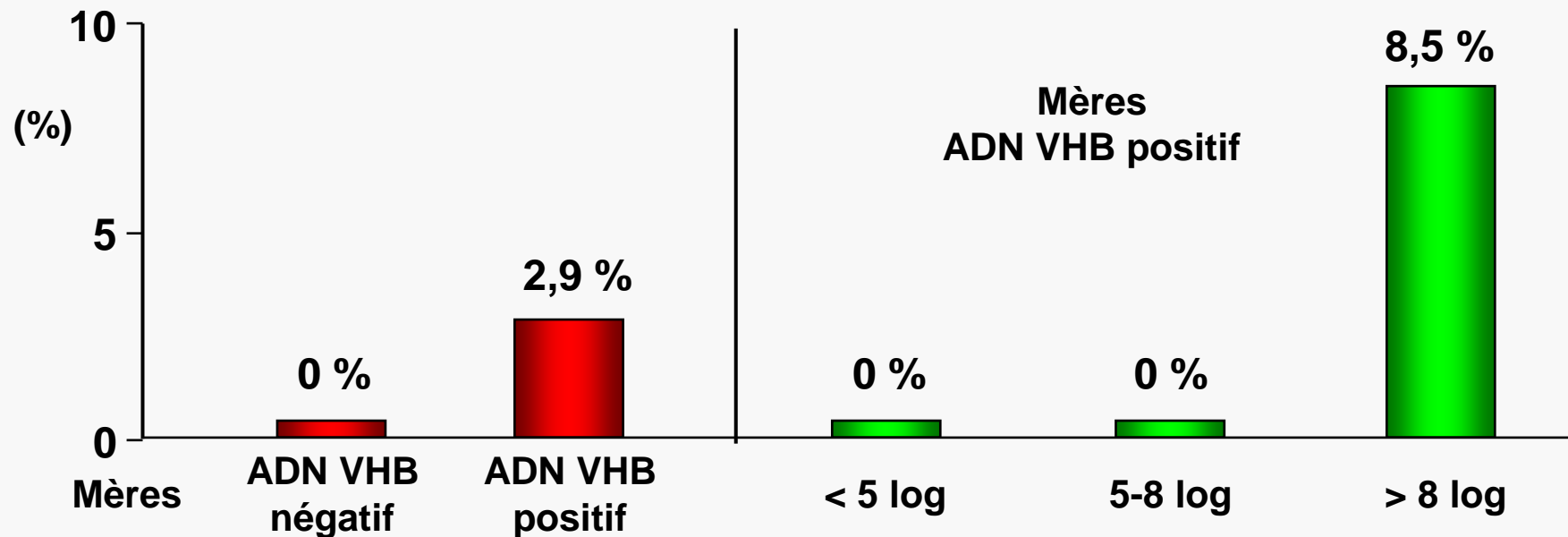
1. Mauvaise observance de la séro-vaccination (retard, vaccination incomplète)
2. Virus B mutant dans le domaine HBs (théorique)
3. Charge virale élevée chez la mère avec risque de contamination intra-utérine

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)

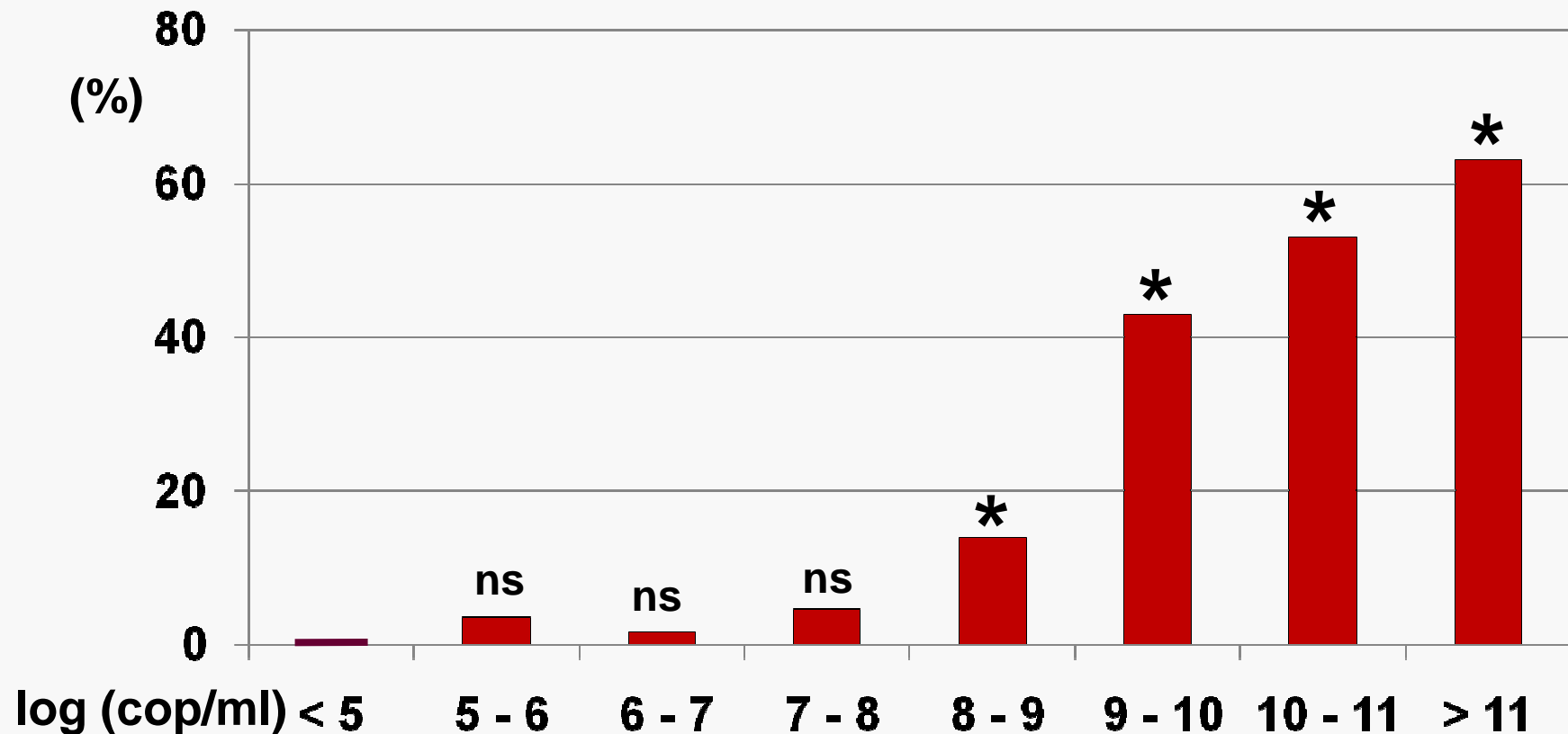
Sogni

Wiseman et al. AASLD 2008 ¹⁰

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

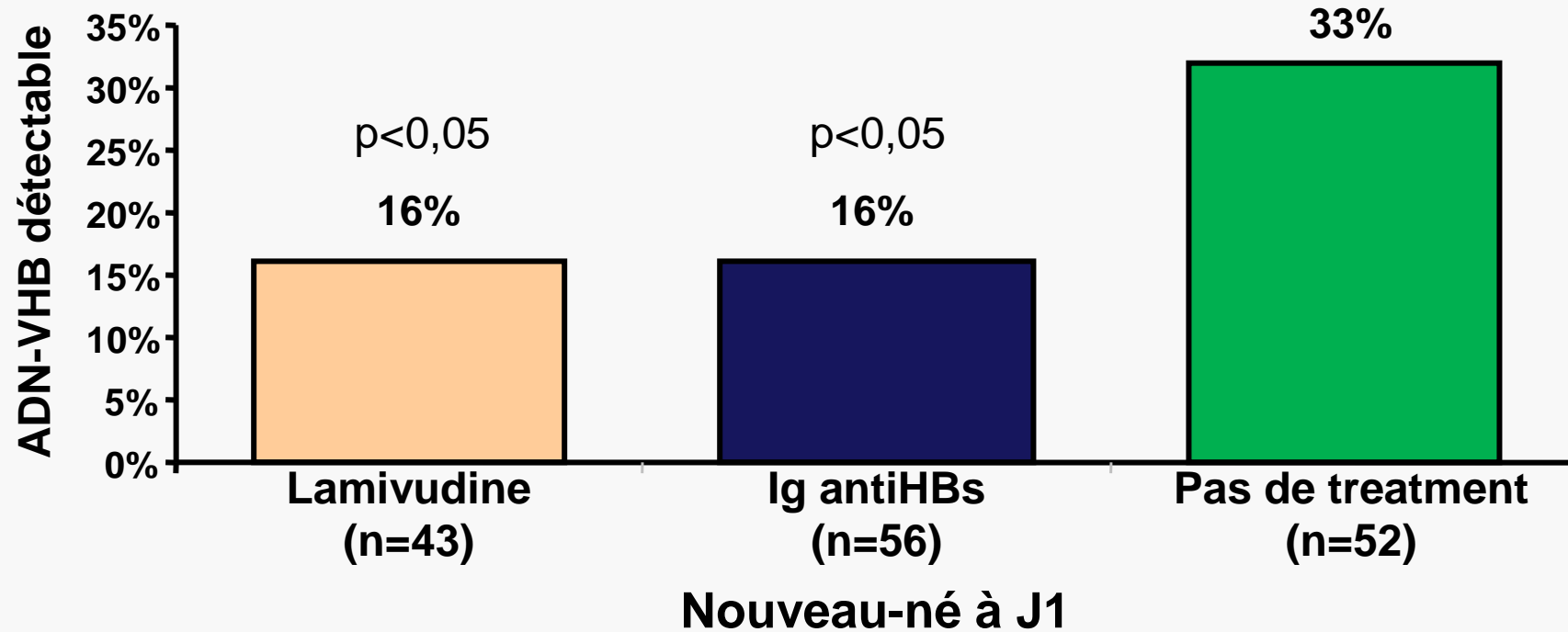
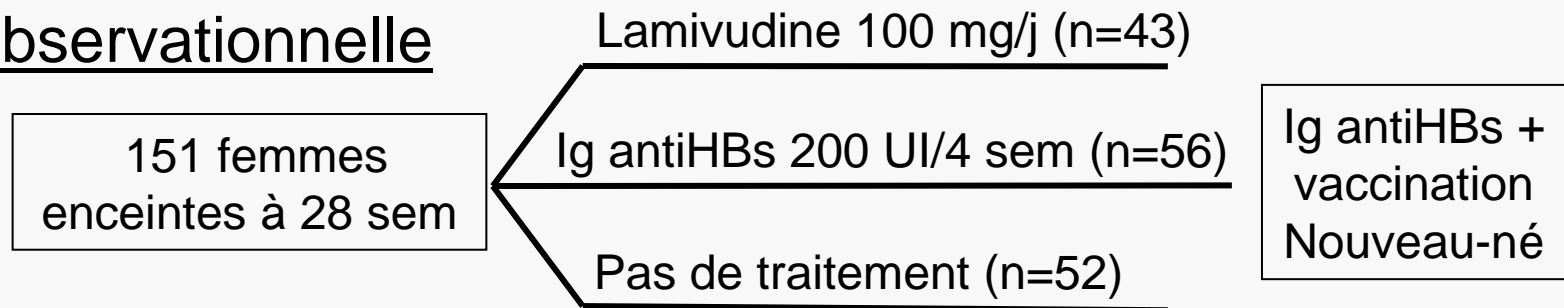
Yuan et al. J Viral Hepat 2006

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

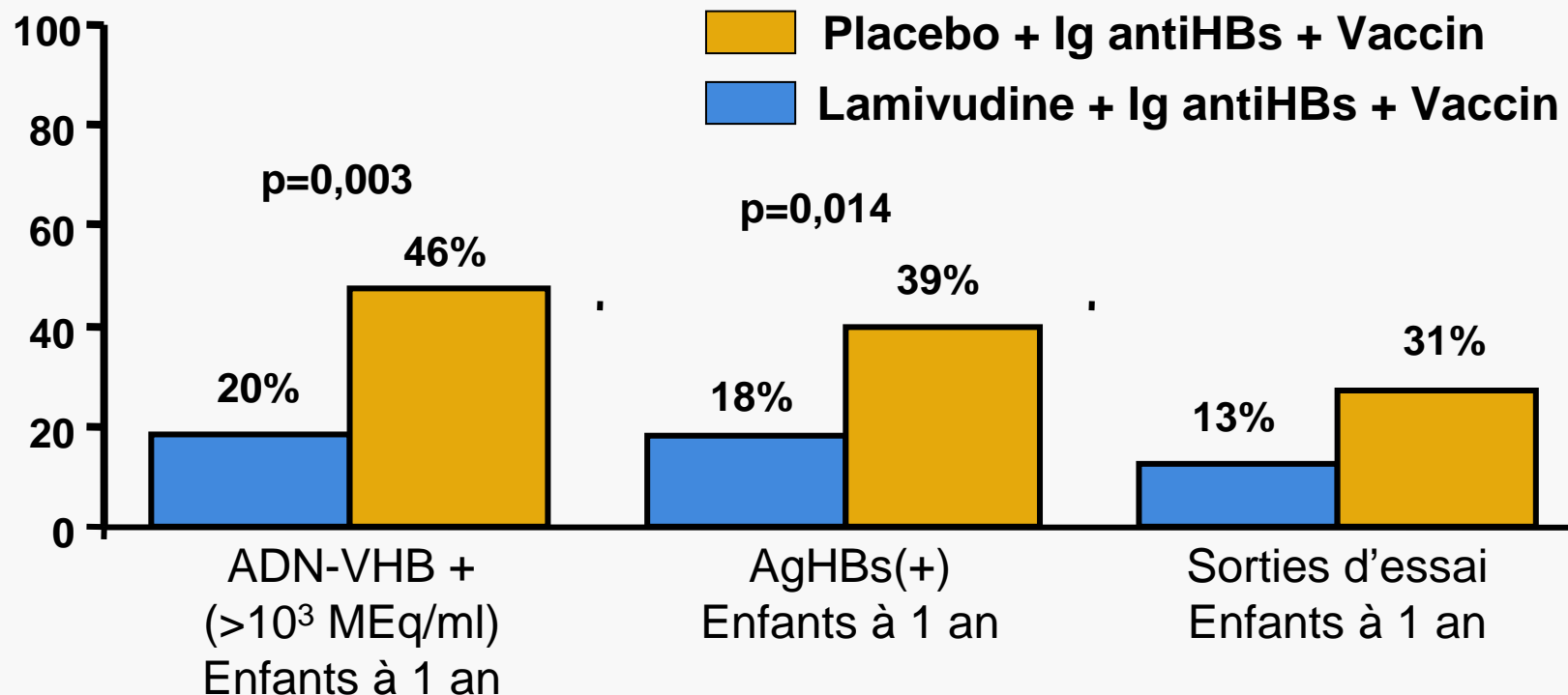
Etude observationnelle



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 ^{er} trimestre	Nombre d'anomalies / naissances vivantes	91/3.089	14/606	126/4.329
	Prévalence (IC ₉₅)	2,9 % (2,4-3,6)	2,3 % (1,3-3,9)	2,9 % (2,4-3,5)
2 ^e et 3 ^e trimestres	Nombre d'anomalies / naissances vivantes	121/4.631	5/336	145/5.618
	Prévalence (IC ₉₅)	2,6 % (2,2-3,1)	1,5 % (0,5-3,4)	2,6 % (2,2-3,0)

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

En pratique en 2010

- Recherche de l'AgHBs au 2^o 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"> • Ig 100 UI J0 • Vaccin J0, M1, M6 	<ul style="list-style-type: none"> • Ig 200 UI J0 • Vaccin J0, M1, M6 	<ul style="list-style-type: none"> • Ig 200 UI J0 • Vaccin J0, M1, M6 • Tenofovir ? (28 sem. de grossesse → 4 sem. post-partum)

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