

## Hépatite Virale B et Grossesse

Dalenda Arfaoui\*, Meriem Fkih \*\*, Alaa Eddine Hafsa \*\*, Naoufel Kaabia \*\*\*, Msadek Azzouz \*\*\*\*

\*. *Service de gastroentérologie. CHU Sahloul – Sousse*

\*\**. Service de gynécologie. CHU Farhat Hached- Sousse*

\*\*\*. *Service des maladies infectieuses. CHU Farhat Hached- Sousse*

\*\*\*\*. *Service de gastroentérologie. CHU Nabeul – Tunis*

*D. Arfaoui, M. Fkih, A. Eddine Hafsa, N. Kaabia, M. Azzouz*

*D. Arfaoui, M. Fkih, A. Eddine Hafsa, N. Kaabia, M. Azzouz*

Hépatite virale B et grossesse

Hepatitis B and pregnancy

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°06) : 383 - 389

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°06) : 383 - 389

### R É S U M É

**Prérequis :** L'infection chronique virale B peut être responsable d'une évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Chez la femme, elle pose également le problème de transmission de l'infection au conjoint et à l'enfant lors de l'accouchement.

**But :** Analyser à travers une revue de la littérature, le mécanisme de transmission materno-foetale du virus de l'hépatite B (VHB) et ses conséquences.

**Méthodes :** Nous avons procédé à une revue de la littérature à travers l'interrogation de la base de données MEDLINE en utilisant une requête documentaire combinant par l'opérateur booléen (AND) les mots clés (MeSH) suivants : «hepatitis B»; «Vertical transmission»; «Pregnancy»; «Delivery».

**Résultats :** Le mode de contamination prédominant du VHB est sexuel dans les pays de faible endémie et périnatal dans les pays de moyenne à forte endémie. En Tunisie la prévalence de l'Antigène HBs (Ag HBs) chez la femme enceinte est de 3 à 4%. Le risque de contamination materno-foetale est élevée de 20 à 90 % en fonction de la charge virale B de la mère. Cette transmission peut être évitée grâce à la sérovaccination du nouveau né. La place d'un traitement par la lamivudine en fin de grossesse lorsque la charge virale est très élevée, dans le but de diminuer la charge virale et le risque de portage chronique chez l'enfant, n'est pas encore clairement définie.

### S U M M A R Y

**Background :** Chronic Hepatitis B infection can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In women, these viral infections can be responsible for transmission to the husband and to the child during delivery.

**Aim :** The purpose of this review is to analyze from the literature the mechanism of mother-to-child transmission and the consequences.

**Methods:** We conducted a review of the literature through the interrogation of the MEDLINE database using a query documentary by combining the Boolean (AND) keywords (MeSH) as follows: «hepatitis B»; «Vertical transmission»; «Pregnancy»; «Delivery».

**Results :** Hepatitis B virus transmission by sexual contact in low prevalence areas and infection occurs during either the perinatal period or early in childhood in moderate or high prevalence areas. In Tunisia, the prevalence of Antigen HBS (HBs Ag) with pregnant women is 3 to 4%. The risk of maternal-infant contamination is high, from 20 to 90 per cent according to the viral load in the mother. Mother-to-child transmission can be avoided by serovaccination of the newborn. The women with very high viral loads may receive lamivudine treatment at the end of pregnancy to diminish viral load and thus the risk of chronic carriage in the child; however the role of this drug in this situation is not yet clearly defined

### Mots-clés

hépatite B, transmission verticale, grossesse, accouchement.

### Key- words

«hepatitis B»; «Vertical transmission»; «Pregnancy»; «Delivery».

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 2 milliards d'individus dans le monde sont infectés par le VHB et que plus de 350 millions souffrent d'une hépatite chronique. Parmi ces derniers, 15 à 25% mourront prématurément d'une complication hépatique, principalement une cirrhose ou un cancer du foie [1]. La plupart des cas d'infection surviennent pendant la période périnatale et pendant la petite enfance, âge auquel une hépatite B aiguë symptomatique est peu probable mais le risque de développer une infection chronique est élevé [2]. De ce fait la grossesse est un moment privilégié pour le dépistage de cette maladie. En effet, si la mère est porteuse de l'AgHBs le risque de transmission à l'enfant en période périnatale est majeur.

## MÉTHODES

Nous avons procédé à une revue de la littérature à travers l'interrogation de la base de données MEDLINE en utilisant une requête documentaire combinant par l'opérateur booléen (AND) les mots clés (MeSH) suivants : « hepatitis B »; « Vertical transmission »; « Pregnancy »; « Delivery ». Cette requête a permis de retrouver 281 articles à la date du 30 février 2009. En appliquant les limites suivantes : mot clé majeur (MeSH Major Topic), langue française ou anglaise, article de type « Review », Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial et publié durant les 20 dernières années et en texte intégral et gratuit, nous avons retenu 34 articles qui ont fait l'objet de cette synthèse bibliographique.

### Données épidémiologiques

L'hépatite B est une maladie très contagieuse. Les modes de transmission du VHB sont verticaux (périnatales) et horizontaux (sexuelles, sanguine, intrafamiliales non sexuelles) [2,3]. Depuis 1983(circulaire 142/83 du 12/10/1983), le dépistage systématique de l'AgHBs dans les dons du sang fait que sa transmission par des transfusions reste exceptionnel en Tunisie. Le risque de transmission nosocomiale a lui aussi diminué. La toxicomanie et la transmission sexuelle restent encore des modes de transmission fréquents. La transmission intrafamiliale non sexuelle ou dans l'entourage proche est bien documentée [2, 4]. Elle passe probablement par l'intermédiaire de petites plaies, par le partage d'objets de toilette ou par une contamination à travers les muqueuses. En effet, le virus de l'hépatite B est présent dans le sang à des concentrations très élevées (108-1010 particules virales/ml), et à des concentrations inférieures dans la plupart des sécrétions.

La prévalence de l'Ag HBs chez la femme enceinte est variable d'un pays à l'autre. En France, après la mise en place du dépistage obligatoire en 1992, la prévalence est de 0.72 % avec des extrêmes de 0.13 à 2.99 %. La présence d'Ag HBe et / ou de la positivité de l'ADN du VHB était notée dans 16 à 31 %. [5]. Dans une autre étude réalisée au CHU de Limoges, la prévalence de l'Ag HBs était relativement stable à 0.65% [6]. En côte d'Ivoire, la prévalence de l'Ag HBs est de 18.2% ; l'Ag HBe était positive dans 15,3% [7]. La prévalence de l'Ag HBs

dans les régions du pourtour méditerranéen est moindre, elle est de 3.8% pour la Turquie [ 8] et de 3.8% pour la Grèce [ 9].

Dans une autre étude réalisée En Grèce, ayant inclus 13 581 femmes enceintes, la prévalence de l'Ag HBs est de 1.15%, l'Ag HBe était positif dans 4,45% des cas ; 32.26% des femmes enceintes Ag HBS positifs avaient un taux d'ADN du VHB entre 1500 et 40000 copies/mL et uniquement deux parturientes avaient un taux d'ADN du VHB très élevé (>10 000 000 copies/mL) [10].

En Tunisie [11-13], La prévalence de l'Ag HBs chez la femme enceinte est de 3 à 4%. Dans une étude réalisée au centre Tunisien, Le VHB était mutant (anti HBe positif) dans 95.6% des cas et parmi les 55 femmes enceintes Ag HBe négatifs, l'ADN du VHB était détectable dans 89% des cas (tableau 1). Ces résultats confirment l'intérêt du dépistage obligatoire de l'Ag HBs durant la grossesse qui permettra de diminuer le risque de contamination périnatale par la sérovaccination. Il faut donc renforcer l'information des obstétriciens et la sérovigilance en cours de grossesse.

**Tableau 1** : Résultats de la quantification de l'ADN chez les 49 patientes Ag HBe négatifs (Hannachi et al)

| Virémie (copies / ml)           | 34 à 104 | 104 à 108 | >108 | Total |
|---------------------------------|----------|-----------|------|-------|
| Sérums Ag HBe négatifs (nombre) | 36       | 12        | 1    | 49    |
| Sérums Ag HBe négatifs (%)      | 73.5     | 24.5      | 2    | 100   |

Le dépistage anténatal du virus de l'hépatite B est obligatoire en Tunisie de préférence au 6ème mois de grossesse depuis 1996. Ce dépistage doit être effectué chez toutes les femmes enceintes, même chez celles qui ont été vaccinées contre le VHB.

La mise en évidence de la positivité de l'AgHBs chez la femme enceinte doit conduire à :

- 1- une information de la future mère de cette infection par le VHB et de la nécessité d'une sérovaccination de son enfant dès la naissance afin que la sérovaccination ne sera pas retardée à la naissance ;
- 2- une enquête familiale pour le VHB doit être systématiquement proposée ;
- 3- un bilan complémentaire doit être effectué à la femme enceinte (Numération formule sanguine avec taux de plaquettes, taux de prothrombine, bilan hépatique, statut Ag HBe et anticorps anti-HBe avec niveau de répllication virale (ADN du VHB), anticorps anti-virus de l'hépatite C( anti-VHC), anti-virus de l'hépatite D (anti- VHD) et anticorps antiviral de l'immunodéficience acquise(anti-VIH).

### Influence de la grossesse sur l'hépatite B

La grossesse n'augmente pas le risque d'évolution d'une hépatite aiguë vers l'hépatite fulminante. Elle ne semble pas, non plus, augmenter le risque de développer une infection chronique après primo-infection par le VHB. Chez un sujet dont

le statut sérologique antérieur n'était pas connu, la primo-infection est difficile à distinguer d'une hépatite aiguë par réactivation du VHB qui peut être observée pendant la grossesse. La recherche de l'anti-HBc de type IgM est alors d'un intérêt majeur [14,15].

La grossesse a peu d'influence sur l'hépatite chronique B [15]. Les modifications immunologiques accompagnant la grossesse et permettant la tolérance de l'embryon, pourraient entraîner des modifications d'expression de l'infection virale B avec notamment au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, une augmentation de la charge virale, voire une hépatite fulminante [16, 17]. Il n'a pas été clairement rapporté d'hépatite de séroconversion à distance de l'accouchement, favorisée par la restauration de l'immunité innée. On note parfois une diminution voire un arrêt de la réplication virale dans les mois suivant [16].

**Influence de l'hépatite B sur le déroulement de la grossesse**  
L'hépatite aiguë B survenant chez la femme enceinte n'a pas de particularité clinique. Au cours des premières semaines de la grossesse, l'hépatite aiguë B peut être à l'origine d'un avortement spontané mais guérit le plus souvent sans conséquence pour la mère ou pour l'enfant [14]. Au contraire, la survenue d'une hépatite aiguë B en fin de grossesse peut déterminer une transmission materno-foetale in utero [16]

Dans une étude contrôlée [17] comparant le déroulement de l'accouchement chez un groupe de 253 parturientes porteuses de l'Ag HBs et un groupe témoin de 253 parturientes, il a été constaté dans le groupe Ag HBs positif une prématurité plus fréquente (4.7% versus 1.2%, P=0.033), un diabète gestationnel (19.0% versus 11.1%, P=0.012), une Hémorragie de la délivrance (11.5% versus 5.5%, P<0.026) et un bas Apgar à la 1<sup>ère</sup> minute (8.47G1.67 versus 8.87G1.07, P=0.001) et à la 5<sup>ème</sup> minute (9.56G1.29 versus 9.80G0.54, P=0.007).

### **Transmission materno-foetale**

#### *Mécanisme de la transmission*

La transmission périnatale reste dans le monde un des modes de transmission le plus fréquent. Les mères méconnaissent le plus souvent leur statut vis-à-vis du virus de l'hépatite B, car le portage chronique de ce virus est le plus souvent asymptomatique. Quatre modes de contamination de la mère à l'enfant peuvent être observés :

1- La contamination de l'enfant in utero est rare (5-15 %) [14,17] sauf en cas d'hépatite aiguë B au cours de la grossesse. Elle peut être liée à une infection par voie hématogène des cellules endothéliales des capillaires placentaires (voie probablement principale) ou par transfert du VHB de cellule à cellule : le niveau d'infection virale B décroît graduellement dans les cellules placentaires de la couche maternelle vers la couche foetale, et un lien entre infection virale B intra-utérine et infection des cellules endothéliales des capillaires villosités a été rapporté [17]. L'hépatite chronique peut être aussi à l'origine d'une transmission materno-foetale in utero, en cas de multiplication virale élevée [18].

2- La contamination a le plus souvent lieu lors de l'accouchement par exposition aux liquides biologiques de la mère [12-14,16]. En l'absence de prophylaxie à la naissance, le risque de transmission est de 70 à

90% si la mère est positive pour l'Ag HBe; le risque est de 10 à 40% si la mère n'est positive que pour l'Ag HBs [14, 16,17]. Facteurs de risque de transmission materno-foetale

*La transmission périnatale est favorisée par certains facteurs :*

1- Statut virologique de la mère : une réplication virale importante (évaluée par la concentration de l'ADN du VHB circulant dans le sang) [19,20].

2- Facteurs en rapport avec la grossesse : La transmission périnatale est plus fréquente lorsque le travail est long et difficile, en cas de prématurité et lorsque des manœuvres obstétricales sont nécessaires [14, 20-22]. Dans toutes ces situations, le temps de contact entre le sang de la mère et celui du nouveau-né est prolongé.

Il a été démontré que l'amniocentèse n'expose pas au risque de transmission materno-foetale [23, 24]. La pratique de la césarienne programmée afin de diminuer le taux de transmission reste toujours débattue. Wang a démontré que le mode de délivrance (césarienne ou par les voies naturelles) ne modifie pas l'incidence des échecs de l'immuno-prophylaxie [25]. Cependant dans une méta-analyse récente [26] ayant inclus 4 études randomisées (789 patientes) comparant une césarienne élective et la voie basse chez des femmes avec ADN HVB +. Les résultats étaient jugés sur la positivité de l'ADN du VHB chez les nouveau-nés. Il a été noté une réduction de la transmission en cas de césarienne élective (10.5 % versus 28%, Risque relatif: 0.41, Intervalle de confiance : 95%, 0.28- 0.60 ; p< 0.000001). Cependant Il n'est pas logique de proposer uniquement sur les résultats de cette méta-analyse un accouchement par césarienne (qui a un risque propre à la contamination), puisque la sérovaccination est à notre disposition pour prévenir efficacement

3- VHB et allaitement :

Le rôle de l'allaitement maternel en l'absence d'immunoprophylaxie postnatale est controversé, les études disponibles étant insuffisantes. Bien que la présence d'AgHBs ait été démontrée dans le lait maternel, le risque de transmission par le lait maternel est considéré comme négligeable en comparaison du risque par exposition aux liquides biologiques maternels lors de l'accouchement [27,28].

Le taux de contamination n'est pas différent chez les enfants nourris au sein (53%) ou au biberon (60%) en l'absence de sérovaccination [27]. Dans la mesure où les nouveaux nés sont correctement immunisés, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement.

4-Echec de la sérovaccination :

L'échec de la sérovaccination favorise bien entendu la transmission du virus de la mère à son enfant. Il peut être dû à une réponse immune insuffisante ou à un VHB mutant résistant au vaccin.

### **Conséquences de la transmission materno-foetale**

L'infection périnatale est le plus souvent (90%) asymptomatique. Elle conduit rarement à une hépatite fulminante. Le taux de chronicité (infection persistante au-delà de 6 mois) est très élevé (90%) lors d'infection périnatale, diminue ensuite jusqu'à l'âge de 5 ans, pour atteindre 5-10%

après l'âge de 5 ans[29]. On explique ce risque élevé par le fait que, à cet âge, le système immunitaire n'est pas suffisamment mature pour être capable de développer une immunité antivirale. Les données du tableau n°=2 montrent que l'âge au moment de la contamination est le facteur essentiel déterminant le risque de portage chronique du virus du fait de l'incapacité du système immunitaire à se débarrasser du virus de l'hépatite B. Environ 25% des personnes chroniquement infectées dans la petite enfance meurent prématurément de cirrhose ou de cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) [30].

**Tableau 2 :** Risque de portage chronique du VHB en fonction de l'âge de contamination

| Age lors de la contamination | Fréquence de l'évolution vers la chronicité |
|------------------------------|---------------------------------------------|
| Nouveaux-nés                 | 90%                                         |
| Enfants < 4 ans              | 25%                                         |
| Adultes jeunes               | 1- 6%                                       |
| Sujets âgés                  | 60%                                         |

### Sérovaccination

Dès sa naissance, le nouveau né des mères avec Ag HBS, doit recevoir à la fois une injection de gammaglobulines anti-HBs et une première injection de vaccin. Cependant, en cas de grossesse non suivie, donc sans dépistage de l'Ag HBS, il faut faire dans le doute une injection de gammaglobulines anti-HBs chez le nouveau né, et faire la recherche de l'Ag HBS chez la mère. Si cette recherche est positive, il faut vacciner immédiatement l'enfant et faire le dépistage familial. Dans les zones de haute endémie, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande la vaccination systématique du nourrisson, quel que soit le profil viral B maternel, pour prévenir les risques élevés de transmission materno-foetale [31]. En Tunisie une vaccination systématique contre le VHB a été instaurée à l'âge de trois mois depuis 1995 et avancée à la naissance depuis septembre 2006. Il est recommandé de faire l'injection de gammaglobulines anti-HBs avant la 12ème heure de naissance, en intra-musculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse, à un site différent de la 1ère injection de vaccin. La dose recommandée est de 30UI/ Kg soit 100 ou 200 UI[32]. Une deuxième injection de gammaglobuline était effectuée un mois après la naissance en particulier lorsque le risque de transmission élevé chez les mères Ag HBe positifs à l'époque de vaccin plasma. Mais actuellement avec les vaccins recombinants plus efficaces, la place de cette 2ème injection n'est pas clairement définie.

Les vaccins contre l'hépatite B qui ont une autorisation sur le marché pour le nouveau né sont : les vaccins dosés à 10µg / 0,5 ml d'Ag HBs(Engerix B®) ou 20µg / 0,5 ml d'Ag HBs(GenHevac B®) [33]. Le schéma actuellement recommandé : est le schéma à trois injections : la première injection doit être faite à la naissance, la deuxième injection doit être effectuée à l'âge de 1 mois et la troisième injection doit être effectuée à l'âge de 6 mois.

### Résultats de la sérovaccination

La supériorité de la sérovaccination sur la vaccination seule ou l'immunisation passive est indiscutable puisque les programmes de sérovaccination préviennent la transmission materno-foetale dans 89 à 100 % des cas. Le risque de transmission materno-foetale et d'échec de la sérovaccination est indiscutablement dépendant du niveau de multiplication virale de la mère. La sérovaccination permet d'éviter la transmission chez 85 à 92 % des enfants nés de mères multipliant le virus et chez 100 % des nouveaux nés de mères ne multipliant pas le virus [34, 35]. Quatre-vingt pour cent des enfants développent une réponse anti-HBs efficace avec un titre protecteur supérieur à 10 mUI/ml [36]. Le taux d'anticorps décroît ensuite dans les 5 ans qui suivent mais environ 80 % des enfants gardent une immunisation efficace 5 à 14 ans après la sérovaccination [37]. Ceci explique qu'il ne soit probablement pas justifié d'effectuer de vaccination de rappel avant l'âge de 15 ans chez les enfants sérovaccinés.

L'efficacité de cette sérovaccination ou au moins de la vaccination systématique des enfants nés de mères infectées puis de l'ensemble des enfants et des adolescents telle qu'elle a pu être réalisée à Taïwan et Singapour est attestée par :

- 1- une réduction majeure du taux de portage de l'antigène HBs dans la population entre 1989 (plus de 10 %) et 1993 (moins de 2 %) [38] ;
- 2- une réduction significative du nombre d'hépatites aiguës dans les pays où cette politique a été développée [39] ;
- 3- une diminution de la mortalité par hépatite fulminante mais surtout par carcinome hépato-cellulaire, non seulement chez l'adulte mais également chez l'enfant [40, 41].

Les facteurs expliquant l'échec de la sérovaccination sont liés à la fois au virus et à l'accouchement [38,41]. Les facteurs viraux sont une réplication virale importante chez la mère [34], l'existence d'une contamination in utero (exceptionnelle) et peut-être le génotype du virus B. Les facteurs liés à l'accouchement sont la durée du travail et les manœuvres obstétricales. Un facteur semble essentiel à l'efficacité : le délai le plus court possible entre la naissance et la sérovaccination. L'allaitement maternel n'est pas un facteur d'échec démontré de la sérovaccination. Il n'y a donc pas de raison de le contre-indiquer lorsque la sérovaccination a été réalisée correctement [42]. L'efficacité de la sérovaccination doit être contrôlée par un examen sérologique (Ag HBs et anticorps anti-HBs). Il est recommandé d'effectuer cette sérologie à l'âge de 18 mois en raison du risque résiduel de contamination périnatale d'environ 5% et parce que les anticorps anti-HBs sont présents. [43]. Tous les enfants porteurs de l'AgHBs doivent être adressés à une consultation de pédiatrie.

### Comment réduire le risque de transmission maternofoetale in utéro

Lorsque l'infection par le VHB est diagnostiquée durant la grossesse, compte tenu de l'histoire naturelle de cette infection, il est rarement nécessaire de débiter un traitement antiviral durant la grossesse. Cependant, si une hépatopathie sévère liée au VHB est diagnostiquée durant la grossesse et nécessite un traitement antiviral, c'est la lamivudine qui pourrait être

prescrite [44,45]. En effet pour les autres antiviraux : L'adéfovir, classiquement utilisé dans le traitement de l'hépatite B, est contre-indiqué chez la femme enceinte. L'interféron- $\alpha$  et l'interféron pégylé n'ont pas d'indication dans une stratégie de prévention de la transmission materno-foetale, du fait de leurs effets secondaires et d'une viro-suppression moindre que celle obtenue avec les analogues nucléosidiques. La lamivudine a été largement prescrite dans le traitement de l'infection liée au VIH chez la femme enceinte et il n'a pas été noté d'augmentation de la fréquence des malformations fœtales par rapport à la population générale [46]. Dans une étude non randomisée ayant inclu 38 femmes enceintes, atteintes d'hépatite chronique B qui avaient débuté le traitement par la lamivudine avant le début de la grossesse, il n'a pas été noté de transmission chez les nouveaux nés des 38 femmes infectées [47]. Une autre étude multicentrique a confirmé l'intérêt de lamivudine pour diminuer la transmission materno-fœtale et sa bonne tolérance chez 114 femmes enceintes ayant une virémie très élevée [48]. D'autres études ont confirmés l'intérêt de la lamivudine à une posologie de 150 mg dans les dernières semaines de la grossesse en association avec une séro-vaccination néonatale, réduit, sans l'annuler, le risque de transmission périnatale chez des femmes enceintes ayant une virémie très élevée [49-51]. Ces études incitent à prescrire un traitement antiviral durant le troisième trimestre de la grossesse jusqu'à un mois après l'accouchement chez les femmes ayant une très forte charge virale. Cependant compte tenu de l'efficacité de la sérovaccination du nouveau né un tel traitement n'est pas justifié chez les femmes enceintes ayant une faible charge virale. Rappelons cependant que la lamivudine est présente dans le lait maternel. Le seuil virémique justifiant le traitement n'est pas codifié ( $10^6$  UI/mlœ). L'efficacité de la lamivudine dans la prévention de la transmission de mère à enfant est inconstante. En effet chez huit femmes porteuses de l'Ag HBS avec une charge virale élevée (ADN du VHB  $> 1.2 \cdot 10^9$  geq/ml) traitée par la lamivudine (150 mg/jour) pendant le dernier mois de la grossesse, 1 transmission à l'enfant a été notée versus 7 chez 25 femmes non traitées ( $p=0.35$ ) [50]. L'efficacité de l'injection des gammaglobulines anti HBs chez la mère durant le troisième trimestre de la grossesse (200 UI tous les 4 semaines) dans le but de diminuer la transmission in utero et le portage chronique chez l'enfant a été évalué par plusieurs études [52- 54]. Dans une étude comparant l'efficacité de la lamivudine (100 mg/j) à partir de la 28e semaine de grossesse jusqu'au 30e jour post-natal, à celle des HBIG (200 UI intramusculaire toutes les 4 semaines à partir de la 28e semaine de grossesse), il n'y avait pas de différence observée entre les 2 groupes [52].

#### **Virus de l'hépatite B et procréation médicalement assistée**

En cas d'infection virale B de la femme enceinte et/ou du partenaire, une consultation en hépatologie est nécessaire et doit être proposée aux couples avant toute tentative de procréation médicalement assistée (PMA).

Cette prise en charge permettra d'améliorer l'information et le suivi du patient infecté et de son partenaire afin d'entreprendre la procréation via la PMA avec sérénité.

1- Lorsque la femme est infectée par le VHB, il existe un risque de contamination de l'enfant. On ignore à ce jour si ce risque de contamination de l'enfant pourrait être différent dans le cadre de la PMA que celui reconnu en procréation naturelle. Par ailleurs, outre le risque de transmission maternofoetale, un autre problème majeur de la prise en charge en PMA des femmes infectées par le VHB est le risque nosocomial. En effet, les liquides de ponctions de follicules sont toujours plus ou moins souillés par du sang et les éléments cellulaires peuvent donc être contaminés par le VHB. Très peu de données sont actuellement disponibles sur la présence du VHB dans les liquides de ponction folliculaires. Cependant, dans une étude ayant testée 12 liquides folliculaires prélevés chez dix femmes avec Ag HBs positif. Trois de ces femmes avaient une charge virale sanguine négative et le VHB n'a pas été détecté dans leurs échantillons de liquide folliculaire. Sept femmes avaient une charge virale sanguine positive, chez ces sept femmes, deux échantillons de liquides folliculaires étaient négatifs et sept étaient positifs. Les liquides de rinçage des ovocytes n'ont pas été testés, en revanche les 13 milieux de culture des embryons se sont avérés négatifs [55].

2- Lorsque l'homme est infecté par le VHB il y a un risque de contamination de la femme et secondairement une contamination de l'enfant à naître. Par ailleurs, il existe un risque nosocomial lorsque ces prélèvements sont manipulés et stockés au laboratoire. Ces risques sont d'autant plus importants que la quantité de virus est élevée dans le sperme. Le VHB est détectable dans le liquide séminal d'hommes atteints d'hépatite B aiguë, et il peut être retrouvé dans le sperme d'hommes atteints d'hépatite chronique [56,57]

En pratique, au-delà du risque de contamination qui nécessite un suivi virologique des couples et de l'enfant, la réalisation d'une PMA demande une évaluation préalable (information sur le risque infectieux, évaluation pronostique de la maladie virale, évaluation psychologique) au sein d'une équipe multidisciplinaire. Il est recommandé, avant une PMA chez un sujet Ag HBs positif, de vacciner le ou la conjoint(e) (après sérologie) et de réaliser une prophylaxie chez l'enfant.

---

## **CONCLUSION**

---

Il est nécessaire de réduire la transmission materno-foetale du virus de l'hépatite B par l'évaluation systématique de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et la séro-vaccination des enfants nés de mère infectée. Chez les mères ayant une multiplication virale élevée, ce qui justifie une quantification en cours de grossesse, se pose la question d'une prophylaxie de la transmission in utero par l'utilisation de la lamivudine dans les dernières semaines de la grossesse ne dispensant pas de la sérovaccination efficace des enfants.

La vaccination systématique des nouveaux nés à la naissance, comme c'est le cas dans notre pays depuis 2006, permettra de réduire le portage chronique du VHB et par conséquent réduire le risque de complication hépatique, principalement une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

## Références

1. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite B. Fact sheet N°204. Revised August 2008
2. Hurie MB, Mast EE, Davis JP. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics* 1992; 89: 269-73.3.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-452.
4. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 100-6.
5. Denis F, Tabaste JL, Ranger-Rogez S. Prévalence de l'Ag HBs chez près de 21500 femmes enceintes. Enquête douze CHU français. *Pathol Biol* 1994 ; 42 : 533-8.
6. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, et al. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital(Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 973-8.
7. Marinler E, Barrols V, Larouze B. Transmission materno-fœtale du virus Ç de l'hépatite en Côte d'Ivoire. *Cahiers Santé*, 1998; 8: 401-4.
8. 8-Kuri U, Turan O, Kuru N, et al . Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15 :248-51
9. Panagopoulos P, Economou A, Kassi,I A et al . Prevalence of hepatitis B and C in the maternity department in a Greek district hospital . *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 :106- 10
10. Elefsiniotis IS, Glynou I, Magaziotou I. HBe Ag negative serological status and low viral replication levels characterize chronic hepatitis B virus-infected women at reproductive age in Greece: A one-year prospective single center study. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4879-82.
11. Coursaget P, Gharbi Y, Khrouf N .et al. Familial clustering of hepatitis B virus infections and prevention of perinatal transmission by immunization with a reduced number of doses in an area of intermediate endemicity( Tunisia). *Vaccine* 1994; 12 : 257- 8
12. Soltani MS,Bechir A, Slimane MN, Mtiraoui A, Ghannem H. Mother-child transmission of hepatitis B virus in the Tunisian Sahel.*Rev Epidemiol Santé Publique* 1994; 42 : 529-32
13. Hannachi N, bahri O,Mhalla S, et al . Hépatite B chez les femmes enceintes tunisiennes : facteurs de risque et intérêt de l'étude de répllication virale en cas d'antigène HBe négatif. *PatholBiol* 2008 ;4 :2649-53
14. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites : transmission mère-enfant. *Pathol Biol* 2002;50:568-75.
15. Rawal BK, Paridas S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 364.
16. Soderstrom A, Norkrans G, Lindth. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814- 9.
17. Xu DZ, Yan YP, Choi BC et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002; 67: 20-6.
18. Zhang SL, Han XB and Yue YF. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: nested PCR for detection of HBV DNA. *WJG* 1998 4: 61-3
19. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. *J Virol Methods* 1987; 17: 69-79.
20. Tse K Y, Ho L F, Lao T. The impact of maternal HBs Ag carrier status on pregnancy outcomes: A case-control study. *Journal of Hepatology* 2005;43: 771-775.
21. Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; 138: 668- 71.
22. Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. *Am J Med Sci* 1975; 270: 287-91.
23. Towers CV, Asrat, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J. Obstet Gynecol* 2001 184 : 1514-18.
24. Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 283-6.
25. Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J*. 2002;115: 1510-12.
26. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review . Yang J, Zeng X, Men Y, Zhao L . *J Virol*. 2008; 5: 100.
27. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 99 : 1049-52.
28. World Health Organization. Hepatitis B and breast feeding. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998; 4:20-1.
29. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:992-1000.
30. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB et al. Hepatitis B-related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1051-4.
31. Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti-infective Ther* 2004;2 : 133-45.
32. Zuckermann JN. Hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol* 2007; 79: 919-21.
33. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006 ; 332: 328-36.
34. Del Canho R, Grosheide PM , Mazel JA. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program. The Netherlands, 1982-1992 : protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997 15 : 1624-30..
35. Vranckx R, Alisjabbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates.*JViral Hepat* 1999 6 : 135-9.
36. Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, et al . Comparison of three different recombinant hepatitis B vaccines: GeneVac-B, Engerix B and Shanvac B in high risk infants born to HBsAg positive mothers in India .*World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 3084-9.
37. Mele A, Tancredi F, Romano L et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis* 2001; 184 : 905-8.
38. Huang K, Lin S. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl. 1): S35-8.
39. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997 336: 1855-9. 32.
40. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997; 336: 196-204.
41. Roome A, Rak M, Hadler J. Follow-up of infants of hepatitis B-infected women after hepatitis B vaccination, Connecticut, 1994 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 573-5. 11.
42. Soulie JC, Uzan M. L'allaitement accroît-il le risque de transmission de l'état de porteur chronique du virus de l'hépatite B ? *Gastroenterol Clin Biol*. 1997 ; 21: 197-9.
43. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, et al. Long-term response to

- hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 954-9.
44. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol hepatol* 2006; 4: 936- 62.
  45. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2009; 50: 227-242
  46. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Erin Liver Dis* 2007; 27(suppl 1) : 18- 24.
  47. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z Q, Li XM. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B; a multicentre, randomised, double blind placebo controlled study. *Hepatology* 2004; 40(suppl 1):272 A.
  48. Su GG, Pan KH, Whao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 910-2
  49. Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002 ; 359 : 1488-9.
  50. Van Zonneved M, Van Nunen AB, Niesters HG et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatol* 2003 ; 10 : 294-7.
  51. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009;16 :94-103.
  52. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BP, Li AM, Shi MF, Zou L. Interruption of HBV intrauterine transmission : a clinical study. *World J. Gastroenterol.* 2003 9 : 1501-3.
  53. Li X, Shi M F, Yang Y B, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004;10 :3215-3217.
  54. Xu Q, Xiao L, Lu X B, Zhang Y X, Cai X. A randomized controlled clinical trial: Interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 3434-7.
  55. Lerez M, Dulioust E, Galimand J, Guibert J, Jouannet P, Rouzioux C. Virus et sperme : implications pour l'assistance médicale à la procréation Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2006 ; 21:181-8.
  56. Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Liu HX, et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol* 2003;9:736-40.
  57. Honeck P, Weigel M, Kwon S T, Alken P, Bross S. Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Human Reproduction* 2006; 21 : 1117-21.