

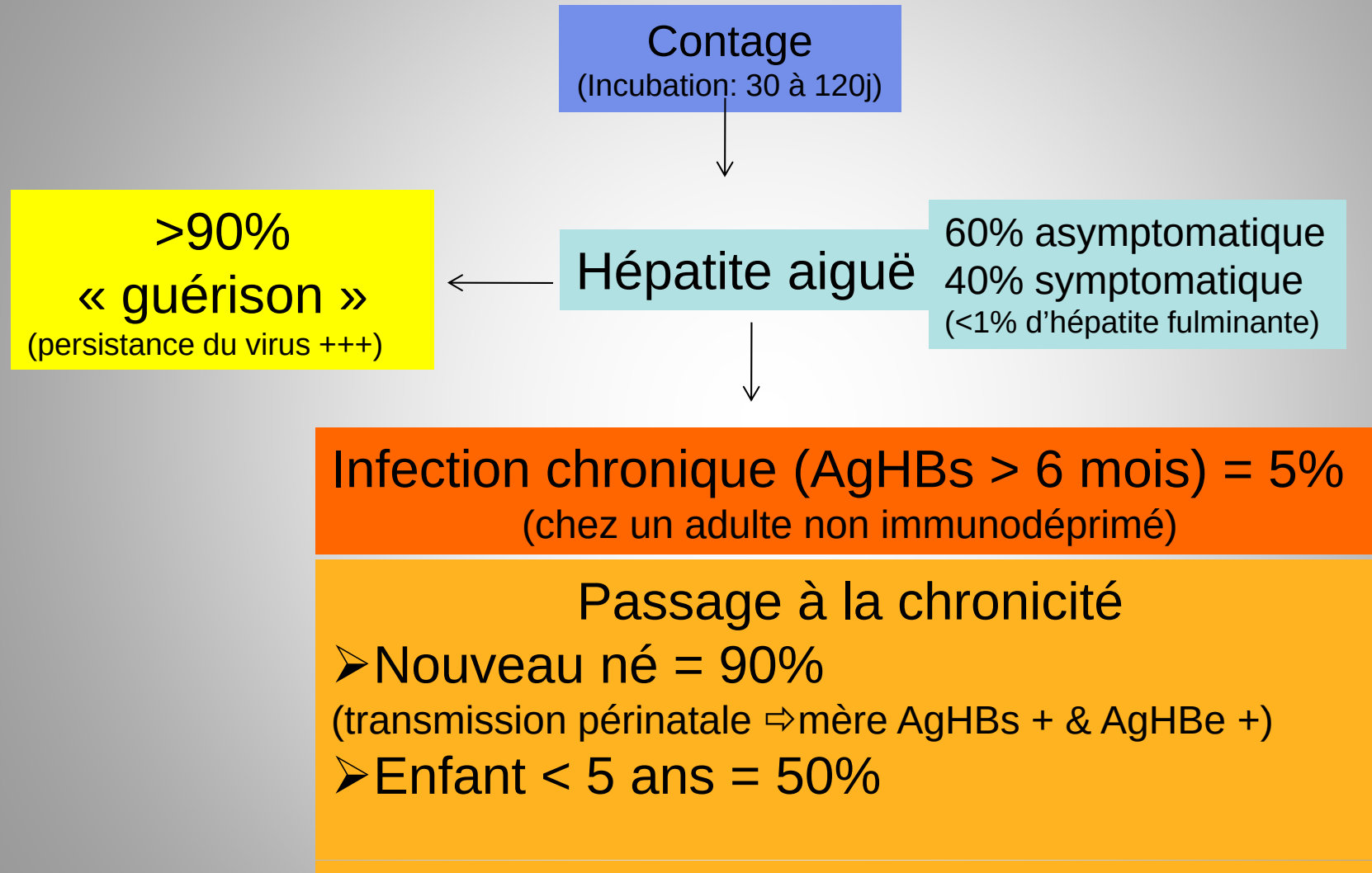
Journées de l'ADLF, Paris, le 25 novembre 2011

Allaitement & Hépatite B

Dr MERITET Jean François
Service de Virologie GH COCHIN HTD SVP
Pr Flore ROZENBERG

Rappels sur l'Hépatite B

Histoire naturelle de l'infection par l'HBV



Diagnostic Virologique

MARQUEURS DIRECTS

Réplication virale

- Ag HBs
- Ag HBe
- ADN viral

MARQUEURS INDIRECTS

Liés à la Réponse Immune

- IgM anti-HBc
- anti-HBc
- Ac anti-HBs
- Ac anti-HBe

**Le diagnostic de l'hépatite B repose
sur la détection précoce de l'antigène HBs
(confirmée sur un nouveau prélèvement en cas de découverte +)**

Femme enceinte et Hépatite B

Prévalence AgHBs Positif

En France : Prévalence = 0,60% (BEH, 2009,19 mai 20,21)

seulement 44,8% des individus connaissent leur statut
plus élevée Homme (0,9%)/Femme (0,05%) & CMU (1,8%)/non CMU (0,57%)
selon origine géographique : Afrique subsaharienne (5,25%) vs France
métropolitaine (0,60%) vs COM Mayotte (15% en ↘↘)

Femmes enceintes

prévalence varie de 0,54 à 1,56% (études anciennes 1989 & 1990)
0,72 % [0,13- 2,99%] (étude multicentrique 1992 portant sur 21476 femmes enceintes)
0,15% femmes francaises/2,56% femmes immigrées
AgHBe et/ou ADN VHB positif : 16 à 31% des cas
0,29% en Picardie (maternité gde couronne parisienne :1,2%) (2006)

Dans le monde : prévalence AgHBs 3 zones (CDC)

élevée : $\geq 8\%$ (SE Asiatique, Afrique hors Maghreb, Arabie Saoudite
Brésil, Groenland)

intermédiaire : 2%-7%

faible : $< 2\%$

400 MILLIONS DE PORTEURS CHRONIQUES AgHBs DANS LE MONDE

En absence d'immunoprophylaxie à la naissance,
**la transmission mère enfant est la principale cause de portage chronique
de l'AgHBs dans les pays à prévalence élevée**

Dépistage de l'AgHBs

Décret 2003-462 du 21/05/2003 (remplace décret 92143 du 14 février 1992) : obligation de dépistage de l'Ag HBs lors du 4^{ème} examen prénatal (6^{ème} mois de grossesse) (même chez les femmes vaccinées contre le VHB)

Calendrier vaccinal recommande la vaccination des nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs à la naissance, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs

2 études réalisées en France métropolitaine

Etude réalisée en 1999 en Haute Vienne ⁽¹⁾

20 % des femmes enceintes échappent à ce dépistage systématique.
Parmi les 5 nouveau-nés de femmes dépistées Ag HBs positives : 2 n'ont pas bénéficié d'une vaccination ou d'une sérovaccination.

133 Hépatites B aiguës déclarées de mars à décembre 2003 ⁽²⁾

2 nourrissons < 1 an, nés de mère Ag HBs + n'étaient pas vaccinés
(l'un des deux est décédé d'hépatite fulminante)

(1) Denis F., Dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes : quel taux de couverture ? Enquête en Haute-Vienne, 1999. BEH. 2003 ; 33 :157-8

(2) Antona D., Delarocque-Astagneau E., Lévy-Bruhl D., Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : synthèse des premiers résultats des déclarations de mars à décembre 2003. Rapport InVS juin 2004. 7 p.

Découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte

Informar la future mère

de l'infection par le VHB

de la **nécessité d'une serovaccination de l'enfant à la naissance**

Réaliser une **sérologie hépatite delta, VHC & VIH**

Enquête sérologique (AgHBs, antiHBc et antiHBs) de
l'entourage familial et des partenaires

Avis d'un hépatologue pour la CAT et suivi ultérieur

Etablir le statut AgHBe ou plutôt le niveau de replication virale :
ADN VHB

Transmission Mère Enfant (TME) du VHB

TME du VHB

Transmission in utero : rare < 5 %

mères ayant une charge virale HBV très élevée ($> 10^7$) ou AgHBe +
pays asiatiques +++

Transmission périnatale ++++

Par exposition au sang et sécrétions maternelles [AgHBs + dans 95% des cas⁽¹⁾] lors de la délivrance.

contamination par voie parentérale (après effraction cutanée ou muqueuse)
ou par voie orale après déglutition des sécrétions infectées

Prévention par césarienne observée par l'équipe de Lee controversée
(nouveau nés ayant reçu de faible posologie d'immunoglobuline)⁽²⁾

Transmission post partum : risque difficile à estimer

allaitement : ?

entourage : mère et famille

1: Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. J Infect Dis. 1978;138:668-71

2 :Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, Ng HT. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. Lancet. 1988;2:833-4.

Facteur de risque de TME du VHB (au nourrisson avant 1 an)
= Charge virale HBV élevée ou AgHBe + de la mère
Mères AgHBe + : > 90% / Mères AgHBe - : 20 à 30%

HK (1) : taux de transmission

2,5% (AgHBe +)

0% (AgHBe -)

NL(2) : immunoprophylaxie (HBIG 200-300 UI) < 2h + vaccin 5 ou 10 µg)
taux efficacité

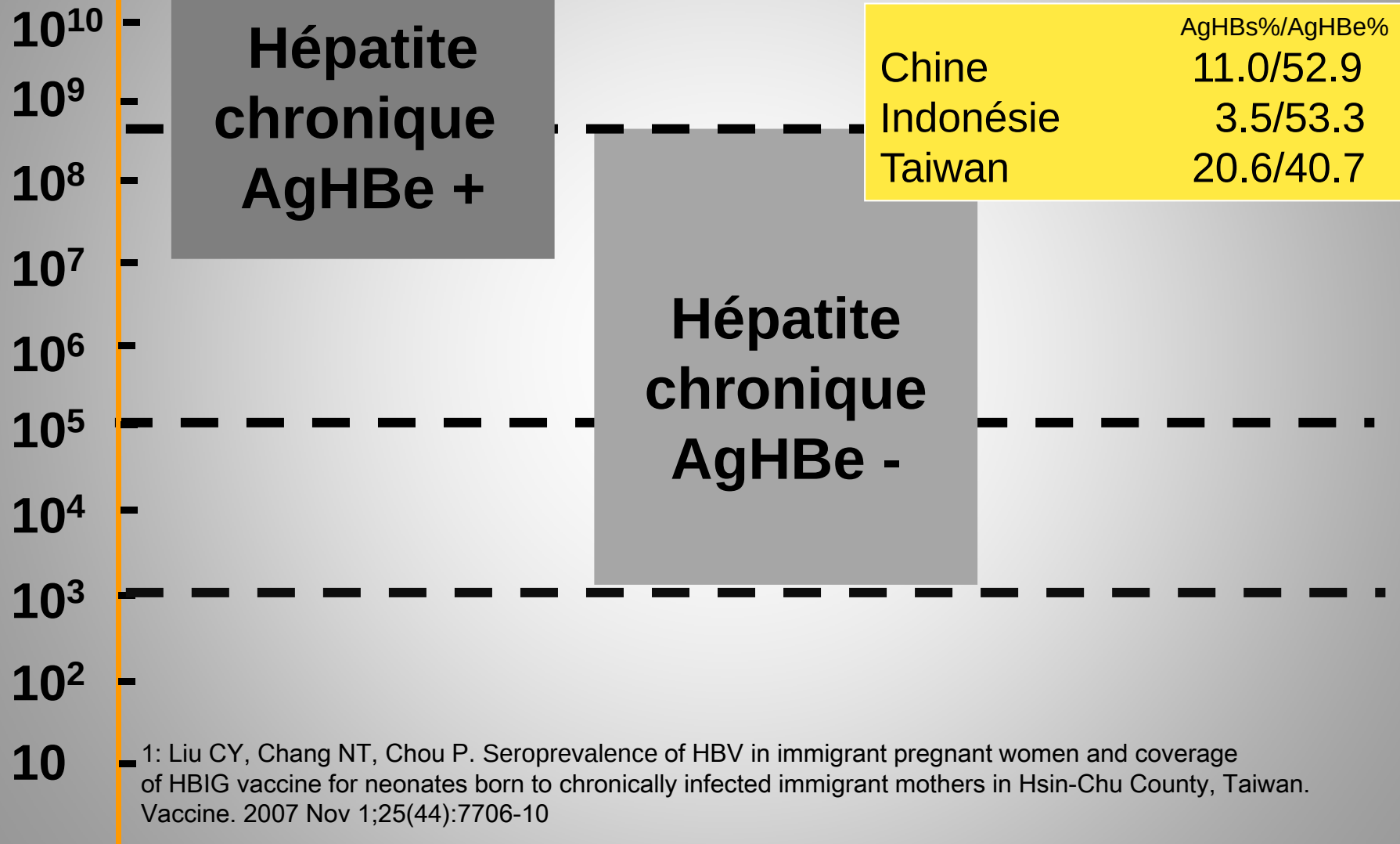
100% si CV HBV < 150 pg/mL (= 7 log)

versus 68% si CV > 150 pg/mL (11 enfants AgHBs
positif à un an provenant de mère AgHBe positive)

1- Tse K et al Immuno-prophylaxis of babies borne to hepatitis B carrier mothers Hong Kong Med J 2006;12;368

2- del Canho R et al, Ten years neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992 : protective efficacy and long term immunogenicity. Vaccine 1997;15;1624

Dans certaines régions :
le taux d'hépatite B AgHBe positif > 50%



Prévention de la TME du VHB

Prévention de l'hépatite B chez les nouveau-nés à terme et prématurés

Note d'information DGS/SD5C/DHOS/E2 n° 2006-138 du 23 mars 2006 diffusant un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, relatif à la vaccination des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B

Mère	AgHBs -	AgHBs +		Statut HBs inconnu (1)	
Poids	indifférent	≤ 2kg	> 2kg	≤ 2kg	> 2kg
Terme		≤ 32 sem	> 32 sem	≤ 32 sem	> 32 sem
A la naissance (2)		1 ^{ère} dose de vaccin			
		+ immunoglobuline (4)			
Dans la semaine		+ Ig si AgHBs +			
Schéma vaccinaux (mois de vie)	se reporter au calendrier vaccinal	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	6	2	6
		6		6	
Contrôle AgHBs et AchBs au mieux 1 à 4 mois après la dernière dose de vaccin		NON	oui		Oui uniquement si mère AgHBs +

(1) Faire la recherche de l'Ag HBs le jour de l'accouchement.

(2) A la naissance : veut dire le plus tôt possible, si possible **dans les 12 premières heures** et après la toilette de l'enfant.

(3) **Privilégier les vaccins ENGERIX B10® (10µg) ou GENHEVAC B® (20µg)**, ne pas utiliser HBVAXPRO 5µg

(4) Immunoglobulines spécifiques anti HBs (100 UI IM **en un autre site** que le vaccin). (30UI/kg)

Immunoglobulines spécifiques anti-HBs

Dose recommandée en France :

100 UI IM sur un autre site (30UI/kg)

Chez les mères ayant une charge virale HBV élevée à l'accouchement (seuil > 9 log ?) : indication à augmenter la dose à 200 UI (à évaluer ++)

États Unis : gammaglobulines plus concentrées (> 312 UI/mL)

Demi-vie : estimée à 24 –28 jours

Autrefois, préconisation d'une deuxième injection de gammaglobulines à 1 mois chez les mères AgHBe positives : n'est plus mentionnée dans les recommandations actuelles du fait de la disponibilité de vaccins recombinants plus immunogènes

Réponse vaccinale chez le nouveau né

612 AgHBs +

prévalence : 0,07% (natif NL), 3,6% Turquie, 7,6% SE Asie & 8,9% du Ghana
dont AgHBe + : 8,9% (dont 26% originaire SE asiatique)

Nouveau Né

Immunoglobulines spécifiques anti-HBs (656 NN)
< 24h (95,9%), 24-48h (2,4%), >48h (1,2%)

Vaccination (n = 652)

vaccin I : 1^{ère} sem (73%), 2^{ème} sem (21%) & > 2 sem (6%)

vaccin II : 4-6 sem (79%), 6-10 sem (17%) & > 10 sem (4%)

vaccin III : > 7 mois (91%)

Réponse vaccinale (6 semaines après la vaccination 3)

> 100 UI/L (85,5%), 10-100 UI/L (12,2%) & < 10 UI/L (3,3%)

Revaccination enfant < 100 UI/L,

50-100 UI/L (HBV IV), 10-100 UI/L (HBV IV et V) & < 10 UI/L (+HBV VI)

Titres après revaccination > 100 (78%), 10-100 (14%) & < 10 (8%)

Facteurs de risques associés à une réponse < 100 UI/L

sexe male, poids < 2500 g < 40 SA

Transmission Mère Enfant du VHB malgré une immunoprophylaxie efficace du nouveau né

< 10% des cas : associée à des charges virales élevées+

Infection transplacentaire intra-utérine ++

fréquence exacte et mécanisme ?

principalement décrite en Chine

efficacité non prouvée de l'Injection Ig anti HBs

et/ou traitement Lamivudine (100mg/j) durant le 3^{ème}
trimestre (études contradictoires)

Secondaire à une amniocentèse : non observée au cours de 2 séries :

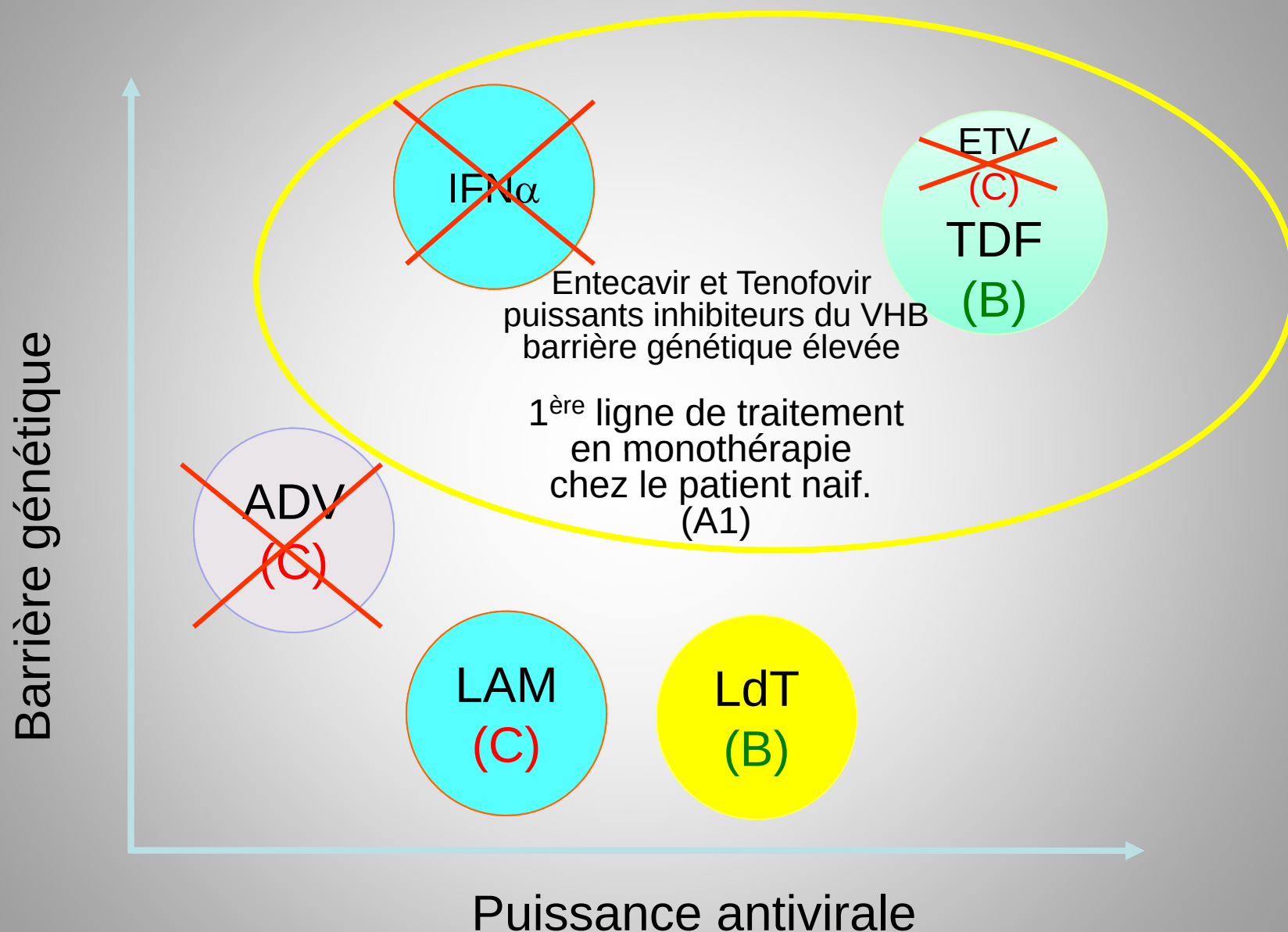
1 : n = 21, sans ponction sanglante : aucun AgHBs + à un an (1)

**2 : n = 119 : ADN VHB sang de cordon (lod 1pg) + = 4% sans amniocentèse (n =72)
versus 0% avec amniocentèse (n =47) (2)**

(1) Alexander JM et al Infect Dis Obstet Gynecol, 1999;7;283

(2) Towers CV et al Am J Obstet Gynecol 2001;184;1514

HBV : 1^{ère} ligne thérapeutique⁽¹⁾



(1) EASL Clinical Practice Guidelines Panel. *J Hepatol.* 2009;50:227-42

Traitement Antiviral dans la prévention de la TME en présence d'une charge virale élevée chez la mère (seuil > ? log)

- Études complémentaires nécessaires (TDF +++)
- Effet de ce traitement sur le développement de l'enfant à long terme non évalué

33 femmes enceintes (1) (AgHBe + & HBV DNA > 1,2 10⁹ copies/mL)
dont 8 LAM 34-38 sem jusqu'à l'accouchement
enfants : HBIG + vaccination
taux de transmission : LAM = 12,5% vs non traitées = 28%

151 femmes enceintes (2) (CV HBV = 7,2 log)
3 groupes LAM 100mg (n = 43), HBIG 200UI (n = 46) & placebo (n = 52)
enfants : HBIG + vaccination
taux de transmission : LAM (16,3%), HBIG (16,1%) & placebo (32,7%)

155 femmes enceintes (3) (CV HBV > 9 log)
2 bras 1 : LAM (100mg)
enfants : HBIG + vaccination
taux de transmission (AgHBs + à 1 an) : LAM (18%) placebo (39%)

(1) van Zonneveld M et al Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection, J Viral Hepat. 2003;10;294-7.

(2) Li XM et al, Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study World J Gastroenterol; 2003;9;1501

(3) Xu WM et al, Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection : a multicentre randomized, double blind, placebo-controlled study

Role de l'allaitement dans la TME du VHB

VHB présent dans le lait maternel

Colostrum/Lait maternel

Plusieurs études chinoises 1994-1999 : AgHBs + dans 43% des cas

Taiwan 1993 : ADN VHB + dans le lait de 50 mères AgHBe +
Taux dans le lait < taux sérique : - 4,5 log en moyenne (1)
VHB également détecté dans les sécrétion gastriques d'un nouveau né

Brésil 2009 : 24 mères AgHBs + dont 4 AgHBe +
AgHBs + 58%/ 55%
ADN VHB + 75% / 42% (2)
Mais PCR non quantitative avec un seuil de détection
estimé à 1 à 2 log
taux de réplication du VHB chez les mères non
renseigné

1: Lin HH, Hsu HY, Chang MH, Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus in the colostrum of HBeAg-positive carrier mothers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;17:207-10

2: de Oliveira PR, Yamamoto AY, de Souza CB, de Araújo NM, de Andrade Gomes S, Heck AR, de Castro Figueiredo JF, Mussi-Pinhata MM. Hepatitis B viral markers in banked human milk before and after Holder pasteurization. J Clin Virol. 2009; 45:281-4

VHB = virus enveloppé résistant

Résiste à la congélation – 20° C

Résiste à la pasteurisation (62.5° C 30 minutes puis refroidissement 7° C)

Taux AgHBs & positivité de la PCR ADN VHB comparable
avant et après pasteurisation (colostrum 83%/83%) (lait 76%/77%)
Différent du VIH, HTLV et du CMV

Ne résiste pas 10 heures à 60° C (1981)

Etude réalisée à partir de concentrés de facteur VIII
Résistance du VHB à la pasteurisation évaluée par inoculation au
chimpanzé : aucun singe infecté après traitement

Que penser de ces résultats ? :

important de détecter les particules virales VHB INFECTIEUSES

cultures cellulaires (lignées stables ou hépatocytes primaires) mais les
systèmes manquent de robustesse

inoculation à l'animal

Colostrum : ADN VHB + dans le lait des mères AgHBe +
Taux < taux sérique : - 4,5 log en moyenne

de 40 à 80% des femmes AgHBs+.

Ne semble cependant pas intervenir dans transmission
verticale VHB **si sérovaccination correcte à la naissance.**

Allaitement non possible en cas de traitement
anti-viral $\Rightarrow$ hors AMM

Allaitement Maternel et risque de TME du VHB

Méta analyses : 517 publications recensées et screenées entre 1985 et 2010

Critère d'inclusions

33 retenues : 30 Chinoises, 1 USA, 1 Italie

N = 143 / non randomisée (sauf 1) / AM/AA = 0.94 (0.09/5.07)

1-5650 enfants suivies dont 244 CHB + (soit 4.32%)

2-différence de risque de TME entre enfants serovaccinés

AM/AA

=

-0.8% [IC95% : -1.6/0.1%] modèle d'effet aléatoire

-0.4% [IC95% : -1.6%-0.7%] modèle d'effet fixe



AM non associé à un risque additionnel de CHB chez l'enfant

(corrélé avec les résultats individuels de 32 des 33 études)

Allaitement et risque de TME du VHB

Étude prospective monocentrique (Dallas Texas) (1)
369 enfants nés de mère AgHBs + & HBIV et vaccination
101 allaités (asiatique 37%, africains 32%)
261 non allaités (africains 49%)
AgHBe + 22% versus 26% respectivement (NS)
durée moyenne de l'allaitement = 4,9 mois (2 sem-1 an)

Résultats : nombre d'enfants infectés = 9 (2,4 % IC (1,1-4,6))
allaités = 0
non allaités = 9 dont 5 nés de mère AgHBe +
(facteur de risque = 9,6% versus 1,9%)

⇒ Pas de risque additionnel si sérovaccination correcte à la naissance

Allaitement : pas de risque additionnel
si nouveau né correctement séro vacciné

OMS recommande l'allaitement
même en absence de sérovaccination
même dans les pays dont la prévalence de l'AgHbs
est élevée

Allaitement non autorisé si traitement par Lamivudine ou
Viréad des mères à charge virale élevée (indications hors AMM)