

Hépatites virales et grossesse

Viral hepatitis and pregnancy

Philippe Sogni

Hôpital Cochin,
service d'hépatologie,
27 rue du Faubourg Saint-Jacques,
75679 Paris Cedex 14,
France ;
Université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité ;
Institut Cochin, CNRS (UMR 8104),
INSERM U-1016,
Paris,
France

e-mail : <philippe.sogni@cch.aphp.fr>

Résumé

Les hépatites virales sont les causes les plus fréquentes d'atteinte hépatique non spécifique de la grossesse. L'hépatite A, contractée au 2^e ou au 3^e trimestre de la grossesse, se caractérise par le risque d'accouchement prématuré et de complications obstétricales. Le dépistage de l'hépatite B est obligatoire au 6^e mois de grossesse. En cas de positivité de l'AgHBs, une sérovaccination doit être mise en place à la naissance (immunoglobuline antiHBs + vaccin enfant) et la vérification de la sérologie de l'hépatite B doit être réalisée chez le jeune enfant. Les échecs d'une sérovaccination bien conduite sont dus à une charge virale élevée chez la mère (ADN du VHB > 7 log UI/mL). Dans ce cas, un traitement par analogue (ténofovir, telbivudine ou lamivudine), associé à la sérovaccination de l'enfant à la naissance, peut être discuté au 3^e trimestre de la grossesse. Le risque de transmission mère-enfant du virus C est de l'ordre de 3 à 5 % (15 à 20 % en cas de co-infection VIH-VHC) sans possibilité de diminuer ce risque. L'hépatite E en zone de forte endémie entraîne un risque élevé de mortalité maternelle et du jeune enfant, ce qui n'est pas constaté dans les zones de faible endémie malgré la probable augmentation de fréquence de cette affection. L'allaitement maternel n'est pas habituellement contre-indiqué en cas d'infection par un virus hépatotrope chez la femme.

■ **Mots clés** : grossesse, nouveau-né, hépatite B, sérovaccination, hépatite C, hépatite E

Abstract

Viral hepatitis are the most frequent cause of non specific liver diseases during pregnancy. The hepatitis A, contracted during the 2nd or 3rd trimester, is responsible for obstetrical complications and premature deliveries. The screening for hepatitis B is an obligation at the 6th month of pregnancy. In case of HBsAg positivity, a sero-vaccination (antiHBs immunoglobulins + vaccination) has to be implemented at birth and the serology has to be verified in younger age. The sero-vaccination failures are related to high maternal viral load (ADN du VHB > 7 log UI/mL). In this case, a treatment with analogue (tenofovir, telbivudine or lamivudine) associated with sero-vaccination, could be performed during the last trimester of pregnancy. The risk of mother-to-child transmission of virus C is around 3 to 5 % (15 to 20 % in case of co-infection HIV-HCV) with no possibility to decrease this risk. The hepatitis E in high endemic countries is associated with a high risk of mortality in pregnant women and in young children contrary to low endemic countries, even the increasing frequency of this infection. Breast-feeding is usually not contra-indicated in case of infection with a hepatotropic virus in woman.

■ **Key words**: pregnancy, newborn, hepatitis B, sero-vaccination, hepatitis C, hepatitis E

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : P. Sogni

Pour citer cet article : Sogni P. Hépatites virales et grossesse. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 595-600. doi : 10.1684/hpg.2013.0923

Introduction

Les atteintes hépatiques au cours de la grossesse sont divisées en atteintes spécifiques de la grossesse et en maladies hépatiques de survenue fortuite. Parmi ces dernières, les hépatites virales en représentent la majorité, même si leur fréquence et les virus en cause sont variables et dépendent de facteurs de risque incluant notamment l'origine géographique.

Les virus non hépatotropes, notamment les virus du groupe herpès, peuvent donner des atteintes hépatiques mais rarement au premier plan. Leur gravité est surtout le fait des foetopathies dont ils sont responsables. Des hépatites herpétiques ont cependant été décrites parfois fulminantes en fin de grossesse. Cette revue décrit les conséquences chez la femme enceinte ainsi que le risque de la transmission mère-enfant des virus hépatotropes A, B, C et E. Le virus D n'est pas abordé spécifiquement du fait de son caractère défectif associé au virus B.

L'hépatite A

L'hépatite A est une infection fréquente, représentant 20 à 40 % des hépatites virales chez l'adulte dans les pays d'Europe de l'Ouest et des États-Unis. Sa fréquence diminue du fait des progrès de l'hygiène et un vaccin inactif efficace est recommandé chez les voyageurs [1].

L'hépatite A est rarement rapportée comme cause d'hépatite ou d'anomalie du bilan hépatique au cours de la grossesse, que ce soit dans des pays développés ou en voie de développement [2]. Cependant, parmi le peu de cas publiés, une fréquence élevée de complications obstétricales et d'accouchements prématurés a été rapportée dans les formes symptomatiques d'hépatite A durant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse [2]. Le pronostic maternel et infantile était bon dans ces cas rapportés [2].

Quelques cas de transmission mère-enfant du virus A ont également été publiés, responsables d'hépatites néonatales ou de complications *in utero* [3]. Le pronostic des enfants infectés était cependant bon [3].

“ L'hépatite A augmente le risque d'accouchement prématuré ”

L'hépatite B

L'hépatite B est une infection fréquente puisqu'elle touche plus de 350 millions de personnes dans le monde. Environ 8 % de la population française a été en contact avec le

virus de l'hépatite B (VHB) et 0,7 % est porteuse de l'AgHBs [4, 5]. L'hépatite B aiguë peut entraîner un risque d'avortement spontané précoce comme toute infection virale significative. L'hépatite B chronique a peu d'influence sur la grossesse et inversement, la grossesse a peu d'influence sur l'hépatite B. Les indications de traitement antiviral doivent se discuter chez une femme jeune en fonction de la gravité de l'atteinte hépatique et du désir de grossesse. Les deux types de traitement recommandés en première ligne en cas de maladie hépatique significative sont soit l'interféron-pégylé, soit un analogue de 2^e génération en monothérapie [6]. L'interféron-pégylé est contre-indiqué au cours de la grossesse mais il a l'avantage chez une femme jeune d'être un traitement de durée limitée (12 mois habituellement). Parmi les deux analogues de 2^e génération disponibles, l'entécavir est contre-indiqué pendant la grossesse. Le ténofovir, quant à lui, est utilisé au cours de la grossesse chez les femmes VIH + ou co-infectées VIH-VHB.

“ L'hépatite B chronique a peu d'influence sur la grossesse et inversement ”

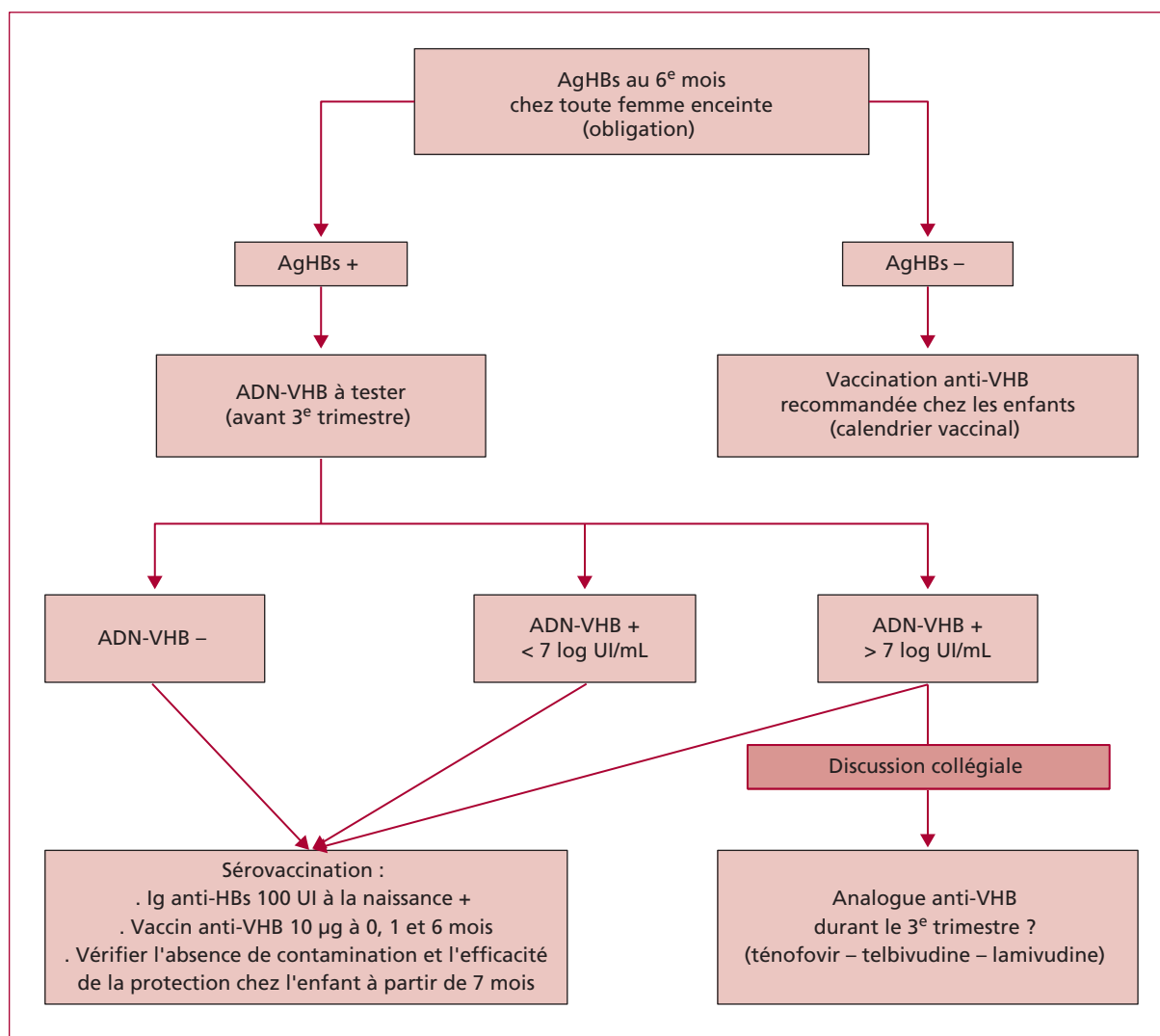
La transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B (VHB) reste une cause majeure du maintien de l'épidémie de VHB dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace depuis plus de 25 ans. Dans les zones de moyenne et surtout de forte endémicité (AgHBs + chez au moins 8 % de la population), la contamination a lieu souvent à la naissance ou dans l'enfance. On estime que dans le Sud-Est asiatique ou dans certaines régions du Pacifique, 30 à 50 % des contaminations sont dues à une transmission mère-enfant. En Afrique, en Amérique du Sud et au Moyen-Orient, ce mode de contamination représente 10 à 20 % des cas. La transmission mère-enfant a lieu essentiellement au cours de l'accouchement. En cas de multiplication virale élevée chez la mère, le risque de contamination de l'enfant, en l'absence de sérovaccination, atteint 90 % avec un taux de passage à la chronicité de l'ordre également de 80 à 90 %.

“ La transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B (VHB) reste une cause majeure du maintien de l'épidémie dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace depuis plus de 25 ans ”

La prévention de la transmission mère-enfant du VHB repose en France sur 3 recommandations (*figure 1, tableau 1*). D'abord, le dépistage de l'AgHBs est obligatoire chez toute femme enceinte au 6^e mois de grossesse.

Tableau 1. Hépatites B et C – Prise en charge obstétricale et infantile en pratique.

	Virus B	Virus C
Dépistage chez la femme enceinte	Obligatoire	Non recommandé
Tests à réaliser chez la femme enceinte	AgHBs (si + : ADN-VHB)	Ac anti-VHC (si + : PCR-VHC)
Mode d'accouchement	Non modifié	Non modifié
Prévention à la naissance	Sérovaccination recommandée (+ analogue anti-VHB si ADN-VHB > 7 log UI/mL ?)	Non
Allaitement	Non déconseillé	Non déconseillé
Dépistage chez l'enfant né de mère infectée	Recommandé	Recommandé

**Figure 1.** Hépatite B et grossesse : conduite pratique.

Ensuite, il est recommandé de réaliser une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs + qui doit être débutée dans les 12 premières heures de vie. Elle comporte l'administration en IM à deux endroits différents, d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI ou 30 UI/kg) associé au vaccin enfant à 10 µg (vaccin répété à M1 et M6). Les schémas renforcés, utilisant des doubles doses d'immunoglobulines ou des doses répétées ou des doses adultes de vaccin, n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport au schéma classique. Chez le nouveau-né prématuré, un schéma à 4 doses peut être envisagé (0, 1, 2 et 12 mois). Enfin, il est recommandé de vérifier la sérologie VHB de l'enfant à partir du 7^e mois pour vérifier l'absence de contamination et la protection vaccinale efficace. Le mode d'accouchement ne doit pas être modifié du fait de la positivité de l'AgHBs +. Enfin, le fait que la femme soit AgHBs + et la réalisation d'une sérovaccination ne contre-indiquent pas l'allaitement maternel.

“ **Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au cours de la grossesse** ”

“ **Une sérovaccination doit être faite à la naissance chez tout enfant né de mère AgHBs +** ”

La sérovaccination est une méthode très efficace pour prévenir la contamination de l'enfant, plus efficace que la vaccination seule et que l'administration des immunoglobulines seules [7]. Malgré ces mesures, il persiste un risque résiduel de transmission mère-enfant du VHB. Ces échecs peuvent être dus :

- à la transmission d'un virus B mutant dans le domaine HBs dont la sensibilité aux Ig anti-HBs ou au vaccin est diminuée. Il s'agit d'un risque essentiellement théorique ;
- à l'absence de suivi des recommandations dont la fréquence reste inquiétante dans les pays développés. En France par exemple, une enquête exhaustive en 2006 des maternités de Picardie a montré que le dépistage de l'AgHBs n'était pas réalisé dans 7 % des cas [8]. Les données de sérovaccination et d'évaluation d'efficacité de celle-ci sont davantage parcellaires mais probablement également non optimales ;
- à la transmission du VHB *in utero*. Le risque de transmission *in utero* du VHB est associé à une charge virale (ADN du VHB) élevée chez la mère et apparaît donc comme le facteur de risque majeur d'échec d'une sérovaccination bien conduite. Le seuil à partir duquel ce risque devient significatif n'est pas clairement établi. Une étude asiatique récente a trouvé un risque significatif à partir d'un ADN du VHB du VHB de 7 à 8 log UI/mL [9].

Même si les données de la littérature sont essentiellement asiatiques, des données similaires viennent d'être rapportées en France avec un taux d'échec de sérovaccination de 11 % en cas d'ADN du VHB > 5 log UI/mL chez la mère [10].

“ **Les échecs des sérovaccinations bien conduites sont dus à une charge virale B élevée chez la mère** ”

En pratique, deux axes doivent être envisagés pour diminuer le risque de transmission mère-enfant du VHB en 2013 en France. D'abord, optimiser le suivi des recommandations en informant et en facilitant la chaîne d'information des différents acteurs de santé (sage-femme, obstétricien, hépatologue, virologue, médecin généraliste, pédiatre...) et en impliquant les parents dans celle-ci. Ensuite, mieux évaluer les femmes enceintes qui ont été dépistées AgHBs + en testant l'ADN du VHB au 6^e mois.

Chez les femmes enceintes AgHBs + avec un ADN du VHB élevé (seuil en pratique > 7 log UI/mL) peut se discuter la mise en route d'un traitement par analogue anti-VHB. Le principe de l'efficacité de l'administration d'un analogue au 3^e trimestre de la grossesse est clairement démontré. Une méta-analyse récente incluant 15 études randomisées a montré un bénéfice de l'adjonction à la sérovaccination, de lamivudine en fin de grossesse à la fois sur la transmission du VHB *in utero* et sur la contamination de l'enfant évaluée à l'âge de 6 à 12 mois [11]. Cette méta-analyse a par ailleurs suggéré que l'administration de lamivudine n'était efficace que si l'ADN du VHB était ramené à un seuil de moins de 6 log copies/mL au moment de l'accouchement [11]. Des données similaires ont été rapportées avec la telbivudine, sans bénéfice à débiter avant la 28^e semaine de grossesse [12]. Enfin, il est également montré que si le traitement est débuté uniquement pour prévenir l'échec de la sérovaccination sans indication pour l'atteinte hépatique chez la mère, celui-ci peut être arrêté entre 1 et 3 mois après l'accouchement, sans augmentation du risque de cytolysse. Les 3 analogues pour lesquels des données de sécurité sont disponibles chez la femme enceinte sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir. La telbivudine et le ténofovir sont inscrits en catégorie B par la FDA et la lamivudine en C [13]. L'expérience du ténofovir et de la lamivudine est ancienne chez la femme enceinte VIH positive ou co-infectée VIH-VHB et le ténofovir apparaît comme une bonne alternative étant donné la puissance antivirale et l'absence de résistance du VHB connue à ce jour pour cette molécule. De même, la très faible excrétion dans le lait et sa faible absorption par le nouveau-né font que le ténofovir pris par la mère ne doit plus contre-indiquer l'allaitement

maternel, contrairement à la lamivudine et à la telbivudine [14]. Cependant, il faut poursuivre la collecte des données de sécurité à long terme chez les enfants exposés *in utero* à ce type de molécules. Une discussion au cas par cas et collégiale est sans doute, pour l'instant la bonne approche pour optimiser la prise en charge, diminuer le risque de contamination mère-enfant, organiser le suivi ultérieur de la mère et le dépistage familial.

“ **La très faible excrétion dans le lait et la faible absorption par le nouveau-né font que le ténofovir pris par la mère ne doit plus contre-indiquer l'allaitement maternel, contrairement à la lamivudine et à la telbivudine** ”

le risque est grossièrement corrélé à la charge virale mais sans qu'un seuil puisse être donné et sans que ce risque puisse être diminué. Notamment, le mode d'accouchement n'influence pas le risque de transmission qui est de l'ordre de 3 à 5 % [15]. L'allaitement maternel n'augmente pas le risque de contamination et n'est donc pas contre-indiqué [15]. En revanche, ce risque est augmenté en cas de co-infection par le VIH, atteignant 15 à 20 %.

“ **Le taux de transmission mère-enfant du virus C est de 3 à 5 % et dépend essentiellement de la multiplication virale et de l'existence d'une co-infection associée par le VIH** ”

L'hépatite C

L'hépatite C est une infection fréquente puisqu'elle touche environ 3 % de la population mondiale et un peu moins de 1 % de la population française [5]. Comme pour l'hépatite B, l'hépatite chronique C a peu d'influence sur la grossesse et inversement, la grossesse a peu d'influence sur l'hépatite C.

“ **L'hépatite chronique C a peu d'influence sur la grossesse et inversement** ”

Le traitement de l'hépatite C fait actuellement appel à l'interféron-pégylé et à la ribavirine, éventuellement associé à un inhibiteur de protéase de 1^{re} génération (bocéprévir ou télaprévir), pendant une durée de 6 à 12 mois. Ces trois molécules sont contre-indiquées pendant la grossesse. Les précautions sont plus restrictives pour la ribavirine du fait de foetopathies décrites chez l'animal. En cas de prise de ribavirine, la conception ne doit pas intervenir dans les 6 mois qui suivent son arrêt, une contraception masculine ou féminine efficace doit être mise en place pendant le traitement, et un homme traité par ribavirine doit utiliser un préservatif en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte. Les futures nouvelles molécules à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) seront également *a priori* contre-indiquées pendant la grossesse.

Le risque de transmission mère-enfant du VHC dépend essentiellement de la multiplication virale et de l'existence d'une co-infection associée par le VIH. Le dépistage de l'hépatite C n'est pas recommandé au cours de la grossesse en dehors des facteurs de risque habituels (tableau 1). En cas de sérologie VHC + mais avec une PCR du VHC –, le risque de transmission est nul. En cas de PCR du VHC +,

L'hépatite E

L'hépatite E est l'hépatite virale dont la fréquence mondiale est la plus élevée [16]. L'hépatite E présente habituellement 2 profils épidémiologiques distincts avec, d'une part, des épisodes épidémiques dans des zones de prévalence élevée, causés par des génotypes 1 et 2, responsables d'une morbidité et mortalité élevée chez les femmes enceintes et les jeunes enfants et, d'autre part, des cas peu symptomatiques dans des zones de prévalence faible et causés par des génotypes 3 ou 4 [17]. Les contaminations par les génotypes 1 et 2 surviennent habituellement dans des pays en développement par contamination orofécale alors que celles par les génotypes 3 ou 4 surviennent dans les pays développés par consommation de porc ou d'autres viandes contaminées [17].

Des données épidémiologiques catastrophiques ont été rapportées, comme au Bangladesh, avec des taux de mortalité de plus de 9 % des femmes enceintes dus à l'hépatite E [18]. Des extrapolations ont fait état de plus de 10 000 décès annuels de femmes enceintes en Asie du Sud, plaidant pour la mise en place d'une vaccination de masse [18]. La différence de gravité chez la femme enceinte entre les épidémies de mauvais pronostic en Asie et les cas sporadiques de bon pronostic dans les pays développés n'est pas expliquée alors même que la fréquence de l'hépatite E semble augmenter dans ces derniers pays. Elle pourrait être liée à des facteurs virologiques (génotypes, charge virale) ou à l'hôte (terrain génétique ou mauvaises conditions socio-économiques, par exemple) [19].

“ **L'hépatite E a un mauvais pronostic chez la femme enceinte dans les pays en voie de développement** ”

Take home messages

- Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire en France au 6^e mois de grossesse.
- Une sérovaccination associant immunoglobulines anti-HBs (100 UI) et 1^{re} dose de vaccin anti-HBs 10 µg doit être réalisée durant les 12 premières heures de vie chez tout enfant naissant de mère AgHBs +.
- Les échecs de sérovaccination sont dus, soit à l'absence de suivi des recommandations, soit à une charge virale du virus B trop élevée chez la mère. Dans ce dernier cas, la prise d'un analogue (ténofovir, telbivudine ou lamivudine) peut se discuter au dernier trimestre de la grossesse.
- Le mode d'accouchement ne doit pas être modifié par la présence d'une infection chronique par le virus B ou C chez la mère.
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué par la présence d'une infection chronique par le virus B ou C chez la mère.

Conclusion

Le diagnostic d'hépatite virale en cours de la grossesse pose le problème de sa gravité chez la femme mais aussi du risque fœtal et de la transmission mère-enfant. Les virus hépatotropes sont différents en termes de risque et de prévention de la transmission mère-enfant. Une conduite à tenir spécifique doit être envisagée en fonction du type de virus mais aussi en fonction du caractère aigu ou chronique de l'infection et du terme de la grossesse.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : activité de conseil, invitations à des workshop : Gilead France. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006 ; 43 : S164-72.
2. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1129-34.
3. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, et al. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 567-71.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004 ; 11 : 97-107.
5. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
7. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. 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.
8. Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, et al. Grossesse et hépatite B en Picardie : traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38 : 13-7.
9. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 24-30.
10. Sellier P, Maylin S, Moreno M, et al. Vertical hepatitis B virus transmission despite serovaccination of the newborn in highly viraemic mono-infected mothers from various ethnic origins: a retrospective study in Paris, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 (Suppl. 1) : S175.
11. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 4321-33.
12. Deng M, Zhou X, Gao S, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virology* 2012 ; 9 : 185.
13. Brown RS, Verna EC, Pereira MR, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy : findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 953-9.
14. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 Infected women in Abidjan TEMA Step 2 (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 1315-7.
15. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 109-13.
16. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* 2011 ; 54 : 2218-26.
17. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 328-34.
18. Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 2012 ; 18 : 1401-1404.
19. Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A. Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol* 2013 ; 85 : 620-6.