



En 2017,  
L'hépatite B et C en grossesse...

Cybèle Bergeron, MD  
Microbiologiste-Infectiologue  
CIUSSS de l'Estrie-CHUS

A graphic consisting of several overlapping circles in various shades of blue, from light to dark. The text "et avant la grossesse!" is centered in white on a dark blue background.

et avant la grossesse!

Aucun conflit d'intérêt

## Objectifs

1. Procéder à l'évaluation préconception et/ou en grossesse d'une patiente porteuse de l'hépatite B ou C;
2. Recommander le suivi approprié et le traitement chez la mère au besoin;
3. Prescrire la prophylaxie nécessaire au nouveau-né.

# Quelles sont les valeurs normales en grossesse?

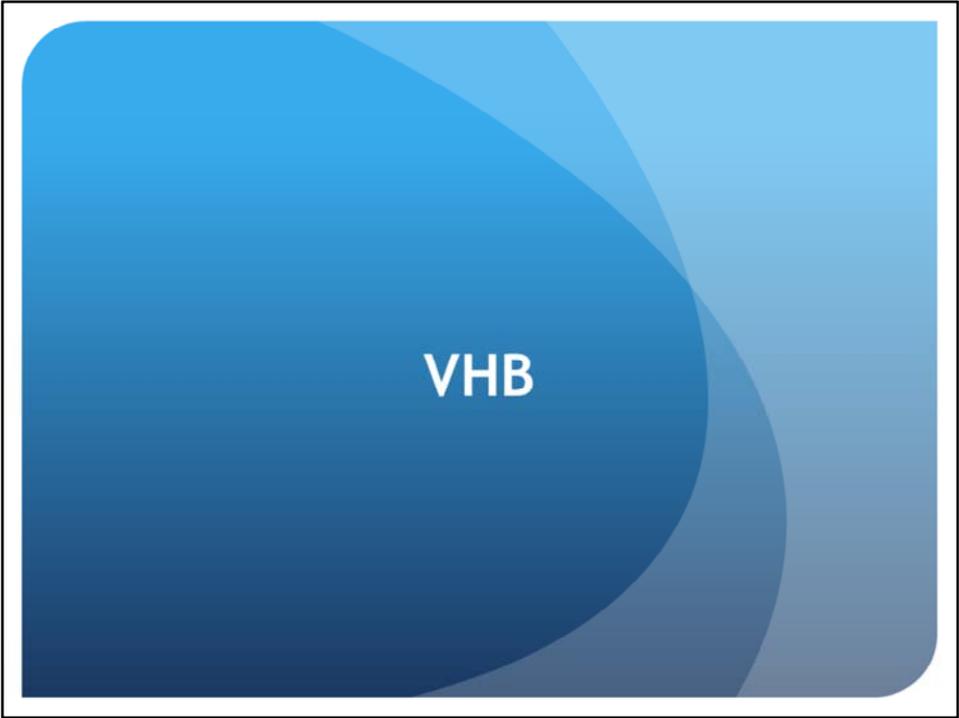
**Table 2. Normal physiologic changes in lab tests during pregnancy**

Test	Change in pregnancy
AST/ALT	↔
Bilirubin	↔
Prothrombin/INR	↔
Albumin	↓
Alkaline phosphatase	↑
Hemoglobin	↓
Alpha fetoprotein	↑
5' nucleotidase	↔
Gamma glutamyl transpeptidase	↔

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; INR, international normalized ratio.

ALT limite N:  
19 U/L

Tableau ACG 2016



## Pourquoi parler du VHB en grossesse?

- Prophylaxie possible pendant la grossesse
  - Mais transmission malgré l'immunoprophylaxie: < 10 % (ad 30 %)
  - Si transmission du VHB au nouveau-né:
    - HB chronique: 95% des bébé infectés(donc 9-28% des exposés)
- Donc, traitement antiviral (AV) parfois recommandé
- Prévoir les choses avant la grossesse

## Guides de pratique récents

- 2017: European Association for the Study of the Liver (EASL)
- 2015: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

# EASL 2017: NOUVEAU: 5 phases HB chronique

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated†
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. \*Persistently or intermittently. \*\*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

5<sup>e</sup> phase: HBsAg négative

Mais n'empêche pas patients dans zones grises:  
besoin de plus d'une visite pour déterminer

## EASL 2017: 5 phases HB chronique

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBeAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. \*Persistently or intermittently. \*\*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Enfants et jeunes adultes: très contagieux

HBeAg (-) chronic infection: Some patients in this phase, however, may have HBV DNA levels >2,000 IU/ml (usually <20,000 IU/ml). These patients have low risk of progression to cirrhosis or HCC if they remain in this phase, but progression to CHB, usually in HBeAg-negative patients, may occur.

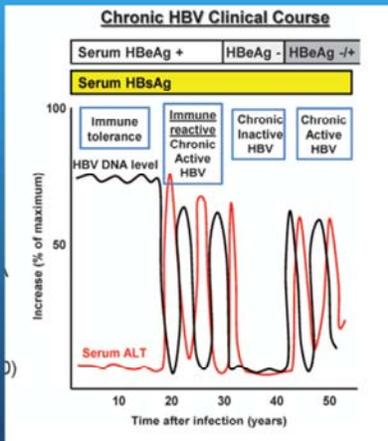
HBeAg (-) hépatitis: Most of these subjects harbour HBV variants in the precore and/or the basal core promoter regions that impair or abolish HBeAg expression

# AASLD 2015

**Table 1. Phases of CHB Infection**

	<b>ALT</b>	<b>HBV DNA</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Liver Histology</b>
Immune-tolerant phase	Normal	Elevated, typically >1 million IU/mL	Positive	Minimal inflammation and fibrosis
HBeAg-positive immune-active phase	Elevated	Elevated $\geq 20,000$ IU/mL	Positive	Moderate-to-severe inflammation or fibrosis
Inactive CHB phase	Normal	Low or undetectable <2,000 IU/mL	Negative	Minimal necroinflammation but variable fibrosis
HBeAg-negative immune reactivation phase	Elevated	Elevated $\geq 2,000$ IU/mL	Negative	Moderate-to-severe inflammation or fibrosis

# Évolution HB chronique



*J Perinatol.* 2014; 34(12): 882.

## Immuno-tolérance

- Chez les enfants et jeunes adultes, leur profil immunitaire est moins compromis que chez les plus vieux:
  - Ça remet en question l'appellation immuno-tolérance

Immuno-tolérance: Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol 2016;64:S71–S83.

## VHB: avant la grossesse

- Mêmes indications de traitement chez la femme en âge de procréer:
- Indications différentes EU vs Europe
  - AASLD 2015: dépend HBeAg
    - HBeAg (-) , ADN VHB >2000 IU/mL ET ALT 2 fois limite normale;
    - HBeAg (+) , ADN VHB >20,000 IU/mL ET ALT 2 fois limite normale;
    - ADN VHB >2000 IU/mL et cirrhose peu importe ALT
  - EASL 2017:
    - ADN VHB >2000 IU/mL ET ALT augmentés ET/ou nécroinflammation/fibrose modérée-sévère à la biopsie;
    - ADN VHB >20 000 IU/mL ET ALT 2 fois limite normale (pas besoin Bx)
  - Les 2 s'entendent sur l'indication de traitement si cirrhose/fibrose avancée peu importe ALT (évidences faibles)

EASL 2017: The typical indication for treatment requires HBV DNA >2,000 IU/ml, elevated ALT and/or at least moderate histological lesions, while all cirrhotic patients with detectable HBV DNA should be treated. Additional indications include the prevention of mother to child transmission in pregnant women with high viremia and prevention of HBV reactivation in patients requiring immunosuppression or chemotherapy.

## VHB: avant la grossesse

- Indications Tx femmes en âge de procréer (suite)
  - Balancer le risque d'exposition potentielle du fœtus aux AV  
vs
  - le stade de la maladie chez la mère
    - Attendre si maladie légère
    - Attendre si grossesse désirée sous peu

## VHB: avant la grossesse

- Buts du traitement (avant la grossesse)
  - Suppression à long terme de la réplication (ADN VHB)
  - Perte HBeAg (et si possible apparition anti-Hbe)
  - Normalisation ALT
  - Perte HBsAb (et si possible apparition anti-HBs)

## VHB: Tx avant la grossesse

- Peg-interferon peut-être une option de traitement intéressante avant de fonder une famille
  - re: d'une durée déterminée (s/c, souvent 48 sem)
- Mais plus d'effets indésirables
- Offrir contraception pendant
- Génotype HBV pour juger de la probabilité de la réponse?

Peg-IFN: HBV genotype may be useful for selecting patients to be treated with IFNa offering prognostic information for the probability of response to IFNa therapy and the risk of HCC.

## AV à considérer pour femmes avec désir de grossesse: Effets adverses

Table 4. Approved Antiviral Therapies in Adults and Children

Drug	Dose in Adults*	Use in Children*	Pregnancy Category	Potential Side Effects <sup>†</sup>	Monitoring on Treatment <sup>‡</sup>
Peg-IFN-2a(adult) IFN- $\alpha$ -2b (children)	180 $\mu$ g weekly	$\geq$ 1 year Dose: 6 million IU/m <sup>2</sup> TW <sup>2</sup>	C	Flu-like symptoms, fatigue, mood disturbances, cytopenias, autoimmune disorders in adults Anorexia and weight loss in children	CBC (monthly to every 3 months) TSH (every 3 months) Clinical monitoring for autoimmune, ischemic, neuropsychiatric, and infectious complications
Lamivudine	100 mg daily	$\geq$ 2 years Dose: 3 mg/kg daily to max 100 mg	C	Pancreatitis Lactic acidosis	Amylase if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Telbivudine	600 mg daily	–	B	Creatine kinase elevations and myopathy Peripheral neuropathy Lactic acidosis	Creatine kinase if symptoms Clinical evaluation if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Tenofovir	300 mg daily	$\geq$ 12 years 300 mg daily	B	Nephropathy, Fanconi syndrome Osteomalacia Lactic acidosis	Creatinine clearance at baseline If at risk for renal impairment, creatinine clearance, serum phosphate, urine glucose, and protein at least annually Consider bone density study at baseline and during treatment in persons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern

# Comparison IFN vs TDF

Features	PegIFN $\alpha$	ETV, TDF, TAF
Route of administration	Subcutaneous injections	Oral
Treatment duration	48 weeks	Long-term until HBsAg loss (stopping NA after some years might be considered in selected cases) <sup>1</sup>
Tolerability	Low	High
Long-term safety concerns	Very rarely persistence of on-treatment adverse events (psychiatric, neurological, endocrinological)	Probably not (uncertainties regarding kidney function, bone diseases for some NA)
Contraindications	Many (i.e., decompensated disease, co-morbidities etc.)	None (dose adjustment according to eGFR <sup>2</sup> )
Strategy	Induction of a long-term immune control by finite treatment	Stopping hepatitis and disease progression by inhibiting viral replication
Level of viral suppression	Moderate (variable response pattern)	Universally high
Effect on HBeAg loss	Moderate, depending on baseline characteristics	Low in the first year, increases to moderate during long-term treatment
Effect on HBsAg levels	Variable, depending on baseline characteristics (overall higher as compared to NA)	Low: slowly increases with treatment time in HBeAg-positive patients <sup>3</sup> ; usually very low in HBeAg-negative patients
Risk of relapse after treatment cessation	Low for those with sustained response 6–12 months after therapy	Moderate if consolidation treatment provided after HBeAg seroconversion. High for HBeAg-negative disease
Early stopping rules	Yes	No
Risk of viral resistance development	No	Minimal to none <sup>4</sup>

PegIFN $\alpha$ , pegylated interferon  $\alpha$ ; ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; NA, nucleoside/nucleotide analogues; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

<sup>1</sup> See section on 'Treatment strategies'.

<sup>2</sup> Dose adjustments in patients with eGFR <50 ml/min are required for all NA, except for TAF (no dose recommendation for TAF in patients with CrCl <15 ml/min who are not receiving haemodialysis).

<sup>3</sup> A plateau in serologic responses has been observed beyond treatment year 4.

<sup>4</sup> So far no TDF or TAF resistance development has been detected.

# Effets du traitement, EASL 2017: HBeAg (+)

Table 3. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 48 or 52 weeks of pegylated interferon alfa (PegIFN $\alpha$ ) and at 48 or 52 weeks of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PegIFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues		
	PegIFN $\alpha$ 2a	PegIFN $\alpha$ 2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose <sup>a</sup>	180 $\mu$ g	100 $\mu$ g	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Anti-HBe seroconversion	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
HBV DNA <60-80 IU/ml	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
ALT normalisation <sup>b</sup>	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
HBeAg loss	3%	7%	0-1%	0.5%	2%	0%	3%	1%

References: see EASL CPG 2012<sup>1</sup> for all drugs except for TAF.<sup>16</sup>  
PegIFN $\alpha$ s, pegylated interferon alfa; ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; TBV, telbivudine; ADV, adefovir; ALT, alanine aminotransferase.

<sup>a</sup> PegIFN $\alpha$ s were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.  
<sup>b</sup> The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e., decrease of ALT to <1.25-times the upper limit of normal (xULN) in the ETV or <1.3 x ULN in the TBV trial). The lower quantification limit of HBV DNA assays was different across studies: <29 IU/ml for TAF studies.

# Effets du traitement, EASL 2017: HBeAg (-)

**Table 4. Results of main studies for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B at 6 months following 48 weeks of pegylated interferon alfa (PegIFN $\alpha$ ) and at 48 or 52 weeks of nucleos(t)ide analogue therapy.**

	PegIFN $\alpha$ 2a	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues		
		LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose <sup>a</sup>	180 $\mu$ g	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA <60–80 IU/ml	19%	72–73%	88%	90%	51–63%	93%	94%
ALT normalisation <sup>b</sup>	59%	71–79%	74%	78%	72–77%	76%	83%
HBeAg loss	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

References: EASL CPG 2012<sup>1</sup> for all drugs except for TAF.<sup>2,4</sup>  
PegIFN $\alpha$ , pegylated interferon alfa; ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; TBV, telbivudine; ADV, adefovir; ALT, alanine aminotransferase.

<sup>a</sup> PegIFN $\alpha$  was given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

<sup>b</sup> The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e., decrease of ALT to <1.25-times the upper limit of normal [ULN] in the ETV or <1.3-times the ULN in the TBV trial). The lower quantification limit of HBV DNA assays was different across studies: for TAF studies it was <29 IU/ml.

## VHB: avant la grossesse

### À DISCUTER:

- Pour toutes les femmes en âge de procréer (et femmes enceintes) avec HB chronique
  - Exposer risque de transmission
  - Expliquer qu'une prophylaxie est disponible
    - Mais limitée (surtout si haute virémie)
  - Parler du risque d'exacerbation lors d'une grossesse
    - Environ 6-30% augmentation des ALT/virémie
    - Souvent asymptomatique
    - Rarement fatal
  - Si un traitement AV est débuté, discuter de l'exposition au fœtus

Risque transmission: Brown Jr RS, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al.

Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):319e33.

Et Wiseman E, Fraser M, Holden S, Glass A, Kidson B, Heron L, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190(9):489e92.

### Risque flare:

Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2016;111(10): 1410e5.

Et

Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1810–5.

## VHB: avant la grossesse

Chez les femmes déjà sous traitement AV:

- En prévision d'une grossesse: considérer l'arrêt de l'antiviral lors de la conception
  - Éviter médication antivirale pendant 1<sup>er</sup> trimestre
    - Pas d'évidence de tératogenité, à date
    - Mais, à cesser, si possible, par prudence
- Risque d'augmentation des ALT si arrêt AV pendant la grossesse (ad 65%)
  - Souvent asymptomatique et autorésolutif
  - Surveillance ALT et ADN VHB (mensuelle)
- Si fibrose avancée, risque de décompensation hépatique
  - Considérer de continuer traitement pendant toute la grossesse et en post-partum
    - Avec tenofovir

Arrêt antiviral: Kim HY, Choi JY, Park CH, Jang JW, Kim CW, Bae SH, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus. J Clin Virol 2013;56(4):299e305.

## VHB: pendant la grossesse

- Que faire si nouveau cas HBsAg positif?
  - Déterminer risque de transmission
    - HBeAg, ADN VHB
    - jeunes femmes, souvent HBeAg (+) et haute virémie
  - Déterminer stade de l'infection
    - Fibroscan peu étudié en grossesse
  - S'assurer d'avoir une sérologie VIH et VHD
    - Choix de traitement différent si VIH
    - VHD: partout mais Europe de l'est, Amérique du sud, Afrique, Asie centrale (Pakistan), Moyen orient
  - Discuter du mode d'accouchement (à venir)

Fibroscan = Vibration-controlled transient liver elastography

# Évaluation initiale

**Table 3. Initial Evaluation of HBsAg-Positive Patient**

	History/Physical Examination	Routine Laboratory Tests	Serology/Virology	Imaging/Staging Studies
All patients	Symptoms/signs of cirrhosis Alcohol and metabolic risk factors Family history of HCC Vaccination status	CBC including platelet count, AST, ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase, albumin, INR	HBeAg/anti-HBe HBV DNA quantitation Anti-HAV to determine need for vaccination	Abdominal ultrasound Vibration-controlled transient elastography or serum fibrosis panel (APRI, FIB-4, or Fibrotest)
Select patients		Tests to rule out other causes of chronic liver diseases if elevated liver test(s) AFP, GGT	HBV genotype Anti-HDV Anti-HCV Anti-HIV in those who have not undergone one-time screening (ages 13-64)	Liver biopsy

Abbreviations: INR, international normalized ratio; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase.

## HBsAg en grossesse

- Dépistage HBsAg pour toutes les femmes enceintes
  - Re: prophylaxie efficace à offrir
- Échec du dépistage lorsque offert selon fact de risque seulement

## Épidémiologie de l'HBV



**Figure Legend:**

Prevalence of chronic infection with hepatitis B virus, 2006. Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention

Date of download: 10/4/2017

Copyright © 2017 American Academy of Pediatrics  
All rights reserved.

## VHB: pendant la grossesse

- Toujours considérer les indications du traitement antiviral pour diminuer la transmission
  - Mais pas de bonnes études en grossesse
- Antiviraux avec meilleures expériences pendant la grossesse:
  - tenofovir,
  - telbivudine ou
  - lamivudine

## VHB: pendant la grossesse

- Antiviral le plus « étudié »:
  - Tenofovir:
    - Moins de résistance induite
  - Pour les femmes déjà traitées avec un autre antiviral, considérer de le changer pour le tenofovir
- Tenofovir, sous forme disoproxil fumarate (TDF)
- Tenofovir alafenamide (TAF):
  - Intra-cellulaire > circulant
  - à suivre, études VIH/VHB

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Transmission VHB associée
  - au niveau de l'ADN VHB,
  - à la présence de HBeAg et
  - aux techniques invasives (ex: amniocentèse)

1-Niveau HBV DNA à l'accouchement visé

Méta-analyses:

-Brown Jr RS, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):319e33.

-Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17(38):4321e33.

869 paires maman-BB:

Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAgpositive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19(2):e18e25.

## VHB: traitement pendant la grossesse

- On vise ADN VHB de < 200 000 UI/mL à l'accouchement
- re: une étude de l'échec de l'immunoprophylaxie à la naissance:
  - ADN VHB <200,000 IU/mL: 0%
  - 200 000 - 2 million: 3.2%
  - 2-20 million: 6.7%
  - >20 million: 7.6%
- Mais la transmission est rapportée même lors d'un ADN VHB indétectable

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Tenofovir NEJM 2016:
  - Étude de 200 femmes HBeAg (+) et ADN VHB >200 000
    - Tenofovir 300mg (dès 30-32 sem ad 4 sem PP)
    - vs aucun traitement
    - immunoprophylaxie au nouveau-né
  - Transmission évaluée à 28 sem PP:
    - Intention to treat: 5 vs 18%
    - Per protocole: 0 vs 7%

Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016;374:2324–2334:

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Autre étude Tenofovir à venir sous peu
  - Femmes HBeAg (+) et ALT normal: au moins 300 femmes
  - Niveau de l'ADN VHB pas un critère d'inclusion
  - Randomisée et double insue:
    - Tenofovir 300mg (dès 28 sem ad 2 mois PP)
    - vs placebo
    - plus immunoprophylaxie au nouveau-né
  - Transmission sera évaluée à 6 mois PP
    - [Clinicaltrials.gov: NCT01745822](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01745822)

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Lamivudine
  - Pas efficace si ADN VHB avant traitement >20 million UI/mL
  - Moins efficace si débutee après 31 sem
  - Sélection de mutants résistant, surtout si ADN VHB élevée

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Si ADN VHB >200 000 UI/mL, proposer un traitement:
  - en général, dès 28-32 sem
    - On balance la diminution de la virémie, l'exposition à l'AV au fœtus et à la mère (R)
  - Mais si l'ADN VHB est très élevée (en-haut de la limite de détection), probablement besoin de débuter dès le 2<sup>e</sup> trimestre

## VHB: traitement pendant la grossesse

- Moment pour tester ADN VHB
  - Chez patiente déjà connue avec ADN VHB bas: à 26-28 sem
  - Pour les nouvelles patientes: dès la consultation
    - Le tenofovir ne diminue pas le niveau de l'ADN très rapidement

## VHB: à l'accouchement

- Mode d'accouchement
  - Données incertaines
    - Pas certain que la césarienne prévient la transmission
    - Surtout dans le contexte d'une immunoprofylaxie
  - Pas de différence de transmission si ADN VHB < 200 000
  - Risque semble plus élevé si césarienne urgente, mais peu d'étude
  - Actuellement, la césarienne n'est pas indiquée si HB chronique

Mode d'accouchement et transmission:

Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1349e55.

Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprofylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1510–12.

## VHB: après l'accouchement

- Allaitement
  - Pas de contre-indication (si VIH négative)
    - Surtout si immunoprophylaxie donnée
- Même si la mère prend des antiviraux
  - Tenofovir
    - Enfant reçoit environ 0.03-0.1% de la dose pédiatrique
    - En plus la biodisponibilité orale = très faible (5%)
  - Lamivudine
    - Reçoit environ 2% de la dose
    - Biodisponibilité orale très faible (3%)
  - Mais la décision de continuer doit dépendre des indications de traitement chez la mère

## VHB: après l'accouchement, BB

- Immunoglobulines et vaccin:
  - Pourquoi?
    - La transmission de l'HBV se fait surtout par le sang et les sécrétions de la mère pendant l'accouchement
    - Transmission in utero rare
      - Amniocentèse lors de virémie (ADN HBV > 2 million)
        - Rappel de toujours tester hépatites et VIH avant
  - Comment?
    - à l'intérieur d'un délai de 12 heures suivant la naissance
      - Donc HBsAg en stat chez mère avec un statut inconnu

Amniocentèse risque: Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. J Hepatol 2014;60(3):523-9

## Nouveau-né d'une mère avec statut AgHBs inconnu à l'accouchement

- nouveau-nés dont le poids à la naissance est inférieur à 2 kg;
  - Rechercher la présence d'AgHBs chez la mère. Administrer d'emblée le vaccin et les HBIg, sauf si la mère se révèle AgHBs négative à l'intérieur d'un délai de 12 heures suivant la naissance.
- nouveau-nés dont le poids à la naissance est  $\geq 2$  kg;
  - Rechercher la présence d'AgHBs chez la mère. Administrer d'emblée le vaccin, sauf si la mère se révèle AgHBs négative à l'intérieur d'un délai de 12 heures suivant la naissance. Si la mère se révèle AgHBs positive, administrer les HBIg. Mais l'efficacité décroît rapidement après 48h.

## HBsAg positif, résultat reçu tardivement

- Si on ne lui a pas administré les HBIg ni le vaccin à la naissance, il faut les lui donner le plus rapidement possible, quel que soit le temps qui s'est écoulé depuis sa naissance.
- Si le vaccin lui a été administré à la naissance sans les HBIg, il faut lui donner les HBIg dans les 7 jours.
- Si les HBIg lui ont été administrées à la naissance sans le vaccin, il faut commencer la vaccination immédiatement; si le nouveau-né est âgé de plus de 3 mois, il faut également lui redonner 1 dose de HBIg.

## VHB: après l'accouchement

- Inhibiteur de l'entrée du VHB (Myrcludex B) à l'étude

## VHB: après l'accouchement (mère)

- Antiviral à réévaluer chez la mère
- Si AV débuté seulement pour diminuer l'ADN VHB:
  - Considérer de cesser juste après l'accouchement
  - Pas de données claires pour déterminer le meilleur moment (à l'accouchement vs plus tard)
- Femme avec indications de traitement initialement:
  - Réévaluer l'indication
  - Balancer exposition du BB (si allaitement) vs indication de traitement de la mère

## VHB: après l'accouchement (mère)

- Risque d'augmentation des ALT en PP: 9-45%
  - Surtout dans les 3 premiers mois PP
  - Surtout si HBeAg (+)
    - Possibilité de clairance HBeAg?
  - Souvent asymptomatique et autorésolutif
    - Mais risque peut-être d'augmenter la fibrose?
  - Risque comparable si pas de traitement en grossesse VS arrêt des AV en PP
  - Continuer les AV ne semble pas les prévenir
- Risque de décompensation hépatique surtout si fibrose avancée

## VHB: après l'accouchement (mère)

- Contrôle des ALT en PP
  - Si l'AV est arrêté:
    - 3 et 6 mois post arrêt
  - Si l'AV est continué:
    - Au moins une fois, au moins chez les femmes avec haute virémie...

## VHB: Suivi du bébé

- S'assurer qu'il y a un suivi du bébé
1. Prévoir la cédule spéciale de vaccination
    - Maintenant, la vaccination HBV pour tous les enfants avec le vaccin combiné à l'âge de 2 mois: DCaT-HB-VPI-Hib
    - Pour un BB exposé au VHB: Ne pas attendre l'âge de 2 mois:
      - cédule de 0, 1 et 6 mois
      - À 6 mois, peut être donné sous la forme DCaT-HB-VPI-Hib

## VHB: Suivi du bébé

### 2. Vérifier le statut du bébé:

- AgHBs et les anti-HBs entre 1 et 6 mois après la 3e dose du vaccin.
- Si les résultats sont négatifs à la fois pour l'AgHBs et les anti-HBs, administrer 3 doses additionnelles de vaccin à l'enfant en suivant le calendrier régulier
- D'autres pays recommandent d'attendre de tester les anti-HBs à partir de l'âge de 9 mois re:
  - HBIg donnés à la naissance ET
  - Meilleure détection des infections tardives

Autres pays test anti-HBs

US: tester entre 9-15 mois

Australie: tester de 3-12 mois après le dernier vaccin

Considérer AgHBs à la naissance avec le bilan habituel sur sang périphérique (pas sang du cordon)

## VHB: Suivi du bébé

### 3. Suivre la croissance du bébé exposé au Tenofovir

- Anomalie de la croissance osseuse/densité osseuse?
  - Études non concluantes à date
- Étude VIH: à l'âge de 1 an, plus petite taille/PC, densité osseuse diminuée en %



## VHC et transmission

- 5-15% par transmission verticale
  - Pire si VIH (+): 8-35%
    - Mais traitement ARV rend le risque équivalent
  - Pire si PCR élevé: > 6 log UI/mL
- Éviter
  - Amniocentèse
  - Monitoring fetal invasif, forceps
- Devient chronique souvent :
  - 80% des bébés infectés (3-5% de tous les exposés)

## Dépistage VHC

- Selon facteurs de risque

Et

- si ALT augmentés sans explication alternative

## Dépistage: INSPQ 2016

- les personnes originaires d'une région où l'infection est endémique ou y ayant reçu des soins de santé;
- les HARSAH vivant avec le VIH;
- les utilisateurs de drogues par injection ou par inhalation, incluant ceux qui n'ont consommé qu'une seule fois des drogues par injection ou par inhalation;
- les personnes incarcérées ou l'ayant été;
- les personnes en hémodialyse.
- une exposition à du sang ou à d'autres liquides biologiques potentiellement contaminés<sup>31</sup> (par exemple : tatouage ou perçage dans des conditions non stériles, exposition accidentelle en milieu de travail, exposition dans un contexte non professionnel);
- le partage du domicile d'une personne atteinte d'hépatite C, le risque étant associé plus précisément au partage des articles d'hygiène personnelle tels qu'un rasoir, une paire de ciseaux, un coupe-ongles, une brosse à dents.

# Épidémiologie de hépatite C



**Figure Legend:**

Prevalence of chronic hepatitis C infection. Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention

Date of download: 10/4/2017

Copyright © 2017 American Academy of Pediatrics  
All rights reserved.

## Dépistage VHC (suite)

- Si exposition au VHC en continu pendant le grossesse et que le 1<sup>er</sup> dépistage par sérologie était négatif:
  - répéter la sérologie au moins à l'accouchement

## Dépistage VHC positif

- Si sérologie positive:
  - ARN VHC qualitatif pour vérifier si active
  - Hépatite C active/chronique =
    - Pas seulement sérologie positive
    - PCR positif

## Dépistage VHC positif (suite)

- Besoin de 2 tests PCR pour exclure activité du VHC
  - PCR répété à au moins 3 mois d'intervalle
  - Si PCR négatif 2 fois:
    - infection passée, résolue... Sauf si
    - Si exposition en continu:
      - répéter PCR qualitatif à l'accouchement

## VHC: mesures pour diminuer transmission contacts

### À DISCUTER:

- Éviter tout contact avec le sang
  - Partage brosses à dents, rasoirs, coupe-ongle, aiguilles
  - Gants et javel dilué si contact avec sang
- Transmission sexuelle très rare
  - Sauf HARSAH VIH (+) avec relations non protégées
  - Protection tient pour autres ITS...

## VHC: pendant la grossesse

- Peu d'impact significatif de la grossesse sur l'hépatite chronique
  - Fluctuation des ALT et du PCR, mais pas d'impact clinique
    - Pas de décompensation décrite
    - ALT diminue avec l'avancement de la grossesse, PCR augmente
- Peut-être plus de DB grossesse, rupture prématurée et cholestase
- En présence de cirrhose, risque peut-être augmenté de:
  - prééclampsia, césarienne, hémorragie, mortalité
  - Prématurité, petit poids, mortalité

## VHC: Tx pendant la grossesse?

- Pas de traitement AV indiqué actuellement: Efficacité et sécurité incertaines
  - Rarement TX urgent indiqué
- Ribavirin (teratogène) et interféron (RCIU) contre-indiqués
- Nouveau AV: DAA (direct-acting antiviral)
  - pas d'études suffisantes en grossesse/allaitement

## VHC: Tx pendant la grossesse? (suite)

- **DONC IMPORTANT DE DÉPISTER AVANT UNE GROSSESSE**
  - Pour prévenir la transmission au BB (80% chronique)
- DAA: pas de données sur la fertilité
- Ribavirin: attendre 6 mois avant grossesse (même la conjointe d'un homme traité)
  - Registre: <http://www.ribavirinpregnancyregistry.com>

## VHC: accouchement

- Actuellement, pas d'indication de césarienne
- Pas de différence significative entre césarienne et vaginal
  - Mais pas d'études optimales pour pouvoir comparer
    - Césarienne électorive vs d'urgence?
- Rupture prolongée >6h peut-être associée à augmentation du risque

## VHC: après l'accouchement

- Allaitement pas contre-indiqué
- VHC ne semble pas être excrété dans le lait maternel
- Mais allaitement contre-indiqué si risque de contact avec sang de la mère
  - ex: fissures mamelon, avec ou sans saignement visible

## VHC: suivi de la mère

- S'assurer d'un suivi de la mère avec hépatite C chronique:
  - Possible résolution spontanée en PP
    - Petites études: 10-25% des femmes
    - ARN VHC 9-12 mois PP recommandé
  - Si encore positif, évaluer les indications de traitement après les grossesses souhaitées et l'allaitement

## Tx VHC en 2017 (adultes)

- Maintenant, traitement offert pour toute personne avec bonne espérance de vie
- et bonne compliance et suivi possible
- re: sustained virologic response (SVR) persiste chez 99% à 5 ans et plus

## Tx VHC en 2017

- Impacts du TX avec SVR
  - Arrêt de la transmission
  - Diminution ALT/AST
  - Ralentissement de la fibrose progressive
  - Parfois résolution cirrhose
  - Diminution de 70% des cancers hépatocellulaires
  - Diminution des symptômes extrahépatiques (cryoglobulinémie, Db, renal, cardio-vasc, lymphome B non Hodgkin)

## VHC: suivi du bébé

- Si transmission, le plus souvent asymptomatique
- Pas de traitement à offrir en bas âge
  - 25-50% résolution spontanée avant l'âge de 3 ans
  - Traitement pas encore approuvé avant 3 ans

## VHC: suivi du bébé (suite)

S'assurer d'un suivi du bébé pour déterminer son statut

- Sérologie VHC à au moins 18 mois
  - Si positive: ARN VHC/bilan hépatique après l'âge de 3 ans
  - Revoir le mode de transmission (sang)

## VHC: suivi du bébé (suite)

- Si HC chronique confirmée:
  - tester la fratrie
  - Exclure co-infection HBV, VIH
  - Protéger contre VHB et VHA
  - Suivi chaque année
    - ALT n'est pas fiable pour dépister fibrose
    - Echographie...Elastographie
  - Guidance: obésité, hepatotoxiques, alcool

## VHC: suivi du bébé (suite)

- PCR dans la première année de vie?
  - Pourquoi?
    - On doit faire la sérologie quand même à 18 mois
    - Pas de traitement avant 3 ans
    - Possible résolution spontanée
    - Plus coûteux
  - Quand?
    - Entre 2-6 mois? Pas clairement établi
- Si on pense perdre le suivi à 18 mois, considérer PCR à 2-6 mois de vie

## CONCLUSIONS

- Littérature en mouvement et à suivre pour la grossesse, les femmes en âge de procréer et les nouveaux-nés:
  - VHB: Type AV, indications, timing, durée des AV
  - VHC:
    - Nouveaux traitements: quelles patientes bénéficierait d'un traitement?
      - Contexte de faible transmission: NNT
    - <https://www.hcvguidelines.org>

## CONCLUSIONS

- Omnipraticiens et Internistes
  - Penser au dépistage et au traitement AVANT une grossesse
- Tous
  - S'assurer d'un suivi du nouveau-né et de la mère

## CONCLUSIONS

- Obstétriciens et omnipraticiens
  - Le dépistage est aussi selon les facteurs de risque
    - Répéter si exposition après le dépistage initial
    - Toujours y repenser à l'accouchement
- Hépatite B chronique à voir par spécialiste, tôt pendant la grossesse
- L'immunoprophylaxie contre le VHB doit être donnée dans les 12h

