

# CAS CLINIQUE

*Leila SAFER*

*Service d'Hépatogastroentérologie  
CHU Monastir- TUNISIE*

TUNISIE

HAMMAMET

du 28 sept.  
au 30 2017

[www.aframed2017.org](http://www.aframed2017.org)

2<sup>e</sup> édition

AFRAMED  
VIH / HÉPATITES



# Observation

- Madame N.. 26 ans , G2P1A0 , adressée pour Ag HBs+
- Pas d'antécédents notables
- Enceinte à 24 SA
- Découverte fortuite lors de sa grossesse d'une sérologie de l'hépatite B positive
- Pas de plaintes, examen physique normal

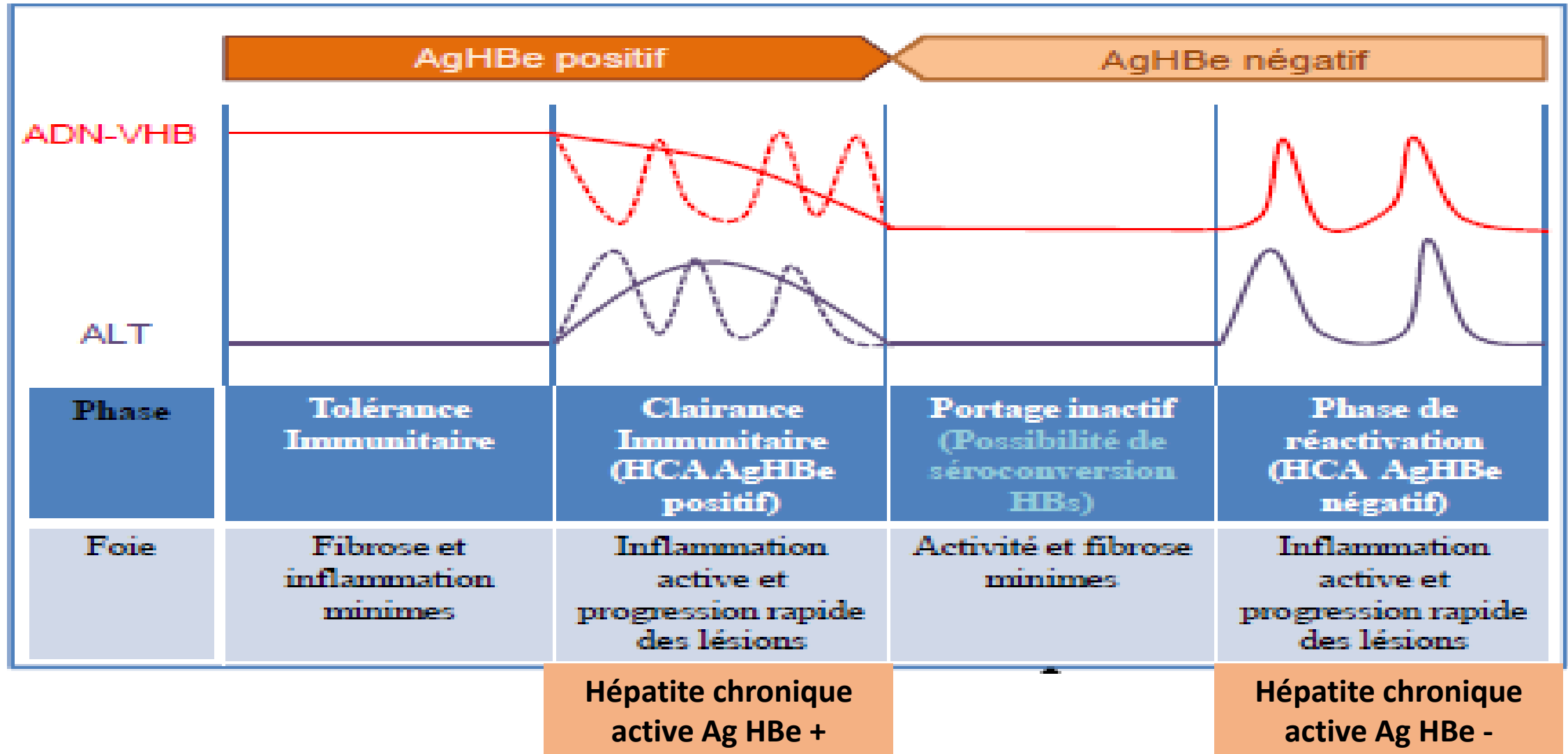
# Observation

- Enfant âgé de 4 ans AgHBs positif
- Non protégée par une vaccination (née en 1990)
- Pas d'analyses en pré-nuptial
- Pas d'analyses à la 1<sup>ère</sup> grossesse
- Conjoint AgHBs (-) AcHBc (-) , vaccination proposée
- Enquête familiale proposée

# Observation

- Ag HBe (+) Ac HBc IgG (+) Ac HBc IgM (-)
- ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL
- Sérologies VHD, VHC, HIV, Syphilis négatives
- ALAT =  $4 \times N$  ASAT =  $2 \times N$
- TP= 80% , Alb = 37g/L
- NFS = Normale
- Echographie abdominale sans anomalies

# Les phases de l'infection chronique par le VHB





Hépatite chronique active AgHBe (+)

Madame N... 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

L'indication d'un traitement antiviral  
dépend-elle des lésions hépatiques?

Oui

Non

# Hépatite chronique active : indication au traitement

## AASLD 2016

ADN > 2000 AgHBe -  
> 20 000 AgHBe+

Avec

ALAT > 2N **OU**

PBF > A1 ou F1

## EASL 2012 , 2017

Ag HBe +, Ag HBe -

ADN > 2000  
ALAT > N **et/ou**

PBF > A1 ou F1

ADN > 20000  
ALAT > 2 N

### **AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B**

**Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83**

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017



# EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>

## *Indications for treatment*

### **Recommendations**

- All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA >2,000 IU/ml, ALT >ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).

Les patients avec ADN > 20000 et ALAT > 2N devraient commencer un traitement quelque soit le degrés de fibrose

levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).

- Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations can be treated even if typical treatment indications are not fulfilled (Evidence level III, grade of recommendation 2).

Madame N... 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

L'indication d'un traitement antiviral  
dépend-elle des lésions hépatiques?

Oui

Non

Madame N... 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

Commencer le Traitement  
ou différer en post-partum ?

# Mais grossesse!

- L'hépatite B chronique a peu d'influence sur la grossesse et inversement
- Transmission mère - enfant malgré sérovaccination à la naissance +++  
Transmission intrautérine ( 3<sup>ème</sup> trimestre) ou périnatale

# Diagnostic de l'infection B chez le N né infecté

- Ag HBs (+)
  - dès la naissance Contamination **prénatale**
  - à partir de M2 Contamination **périnatale**
- ADN VHB très élevé dès la naissance
- IgM anti HBc (-) jusqu'à la fin de la 1<sup>ère</sup> année
- Ag HBe (+) : transfert passif

# Devenir des enfants contaminés à la naissance

## Hépatite aiguë : 5-10 %

- 2 - 3 mois, bénigne
- J7 si infection congénitale

Portage chronique  
90 %

Madame N... 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

Le risque de transmission MF malgré séro-vaccination est estimé à :

- 3 %
- 6 %
- >9 %

# Risque de Transmission mère-enfant malgré séro-vaccination

## La virémie

ADN VHB ( UI/mL)	Risque
$< 2 \times 10^5$	0%
$2 \times 10^5$ à $1.9 \times 10^6$	3%
$2 \times 10^6$ à $1.9 \times 10^7$	7%
$> 2 \times 10^7$	8%

Han G-R et al. J Hepatology 2011; 55:1215-21



# Risque de Transmission mère-enfant malgré séro-vaccination

Ag HBe +

138 Mères : Ag HBe + et ADN VHB >  $2 \times 10^7$  UI/mL  
9 % : Enfants infectés

Wiseman et al.

In ACG Clinical Guideline. Am J Gastroenterol 2016; 111: 176-194

# Risque de Transmission mère-enfant malgré séro-vaccination

## Quantité Ag HBs

Risque le plus élevé :

- AgHBe +
  - ADN VHB > 200000UI/mL
- Et/ ou AgHBs > 4 – 4,5 log UI/mL

# Risque de Transmission mère-enfant malgré séro-vaccination

Antécédent de transmission mère enfant

Femme 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

Le risque de transmission MF malgré séro-vaccination est estimé à :

- 3 %
- 6 %
- **> 9 %**

# Traitement antiviral- Objectifs

Femme 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

- A court terme :
  - Annuler le risque de de contamination prénatale et périnatale
  - Limiter le risque de survenue de résistances
- A long terme : diminuer la fibrose hépatique et ses complications

# Traitement antiviral : Objectifs

- 1 Perte de l'AgHBs avec ou sans Ac HBs
- 2 Séroconversion HBe
- 3 Induction d'une rémission virologique complète et durable **après arrêt** trt
- 4 Rémission virologique soutenue **sous** traitement antiviral prolongé

# Médicaments approuvés chez l'adulte (FDA)

## **Analogues à haute barrière de résistance**

**Entecavir (ETV)**

**Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)**

**Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)**

## **Analogues à basse barrière de résistance**

**Lamivudine**

**Adefovir**

**Telbivudine**

**Peg-IFN-2a**

# Médicaments approuvés chez l'adulte (FDA)/ femme enceinte

## Analogues à haute barrière de résistance

Entecavir (ETV)

**Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)**

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)

## Analogues à basse barrière de résistance

**Lamivudine**

Adefovir

**Telbivudine**

Peg-IFN-2a



## Classification de la FDA sur les risques pour le fœtus

A	Des études adéquates, contrôlées, conduites chez la femme enceinte n'ont pas démontré de risque accru pour le fœtus.
B	Des études menées chez l'animal n'ont pas démontré de risque pour le fœtus, mais des études adéquates, contrôlées n'ont pas été conduites chez la femme enceinte. ou Des études menées chez l'animal ont montré un risque pour le fœtus, mais dans des études adéquates, contrôlées, conduites chez la femme enceinte.
C	Des études menées chez l'animal ont montré un risque pour le fœtus, mais des études adéquates, contrôlées n'ont pas été conduites chez la femme enceinte. ou Absence d'étude menée chez l'animal et d'étude adéquate, contrôlée, chez la femme enceinte.
D	Des études adéquates, contrôlées ou observationnelles, conduites chez la femme enceinte, ont montré un risque pour le fœtus. Cependant, les bénéfices du traitement peuvent l'emporter sur les risques.
X	Des études adéquates, contrôlées ou observationnelles, menées chez l'animal ou chez la femme enceinte, ont montré un risque important. L'utilisation de ces traitements est contre-indiqué chez la femme enceinte ou avec un désir de grossesse.

Telbuvudine

Tenofovir

Lamivudine

Femme 26 ans, enceinte, ALAT = 4N  
AgHBe (+) ADN VHB =  $2,7 \times 10^9$  UI/mL

Quel analogue proposer ?

- Lamivudine
- Telbuvudine
- Tenofovir (TDF)

# Traitement de l'HVB au cours de la grossesse

## Recommandations EASL 2017

- Réduire le risque de transmission MF:
  - Lamivudine, Telbuvudine, Tenofovir (TDF)
  - ADN VHB > **200000** UI/mL ( $10^{6-7}$ )
  - A partir de **24-28** (28- 32) semaines de gestation

# Traitement de l'HVB au cours de la grossesse

## Recommandations EASL 2017

- Réduire le risque de transmission MF:
  - Lamivudine, Telbuvudine, **Tenofovir** (TDF)
  - ADN VHB > **200000** UI/mL ( $10^{6-7}$ )
  - A partir de **24-28** (28- 32) semaines de gestation

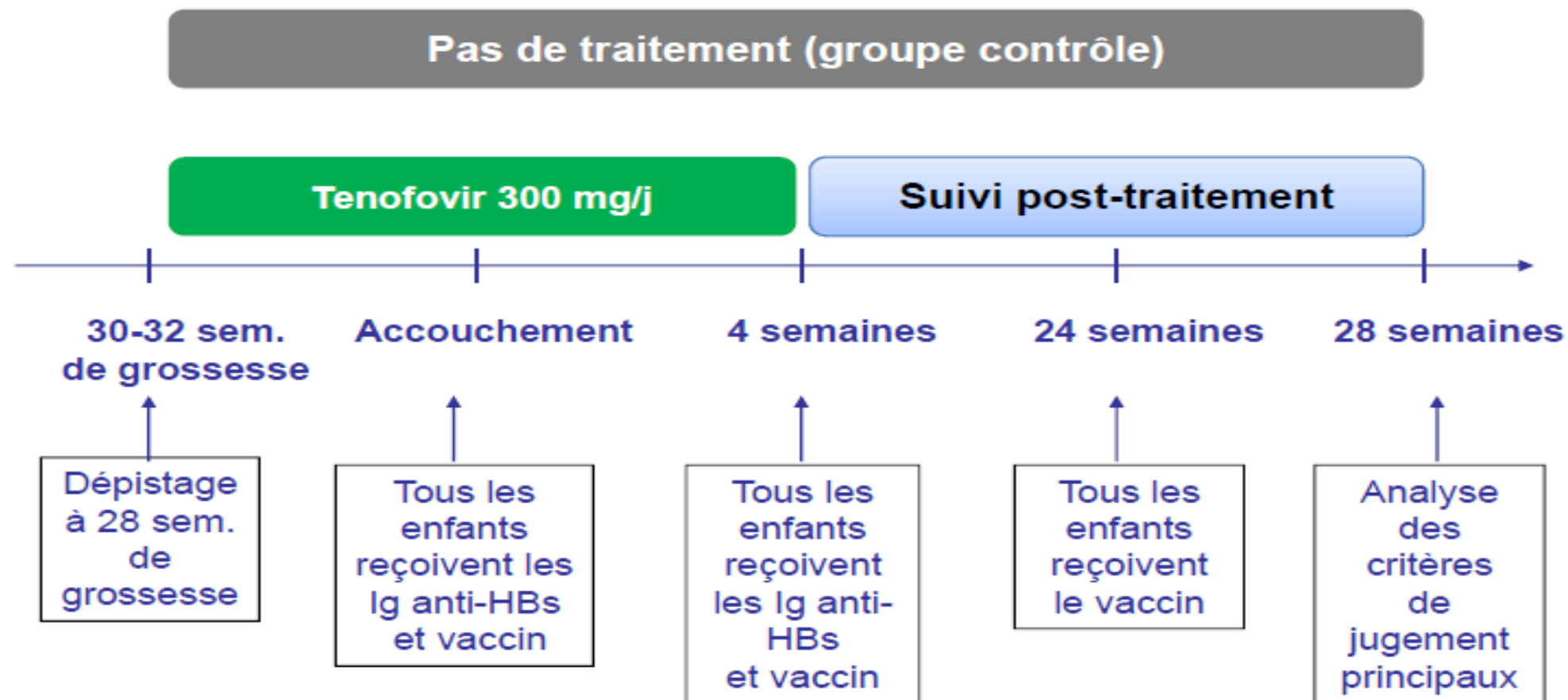
# Traitement de l'HVB au cours de la grossesse

## Recommandations EASL 2017

- Réduire le risque de transmission MF:
  - Lamivudine, Telbuvudine, **Tenofovir** (TDF)
  - ADN VHB > **200000** UI/mL ( $10^{6-7}$ )
  - A partir de **24-28** (28- 32) semaines de gestation
- Traiter l'hépatite chronique active :  
**Tenofovir** (TDF) (AASLD, APASL , EASL )

# Tenofovir en fin de grossesse

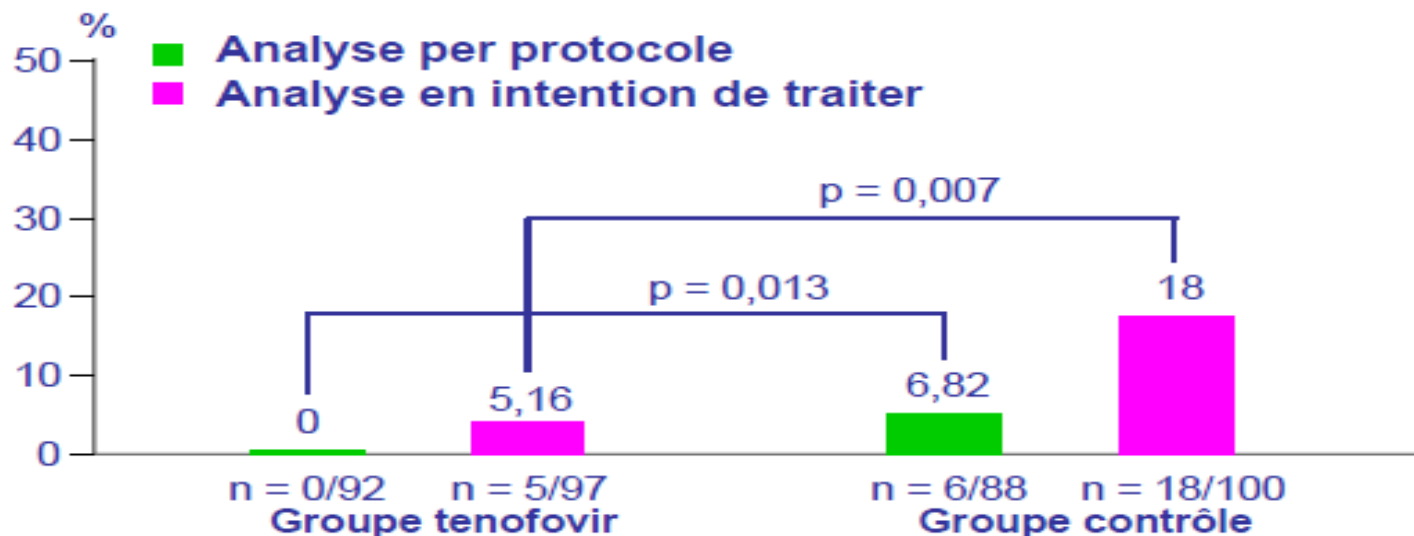
200 femmes enceintes AgHBs+, AgHBe+ et ADN-VHB > 200 000 UI/ml



# Tenofovir en fin de grossesse

## Taux de transmission mère-enfant du VHB (%)

- Tous les enfants ont reçu une serovaccination complète



- ↑ ALAT et CPK plus fréquente chez les mères dans le groupe TDF
- Pas de différence pour le taux de malformations ou les effets indésirable chez l'enfant

Pan CQ, Etats-Unis, AASLD 2015, Abs. 209

# Tenofovir en fin de grossesse

200 femmes enceintes Ag HBs +, AgHBe + ADN<sub>VHB</sub>>200000 UI/mL  
100 TDF à partir de 30-32 sem /100 Contrôle  
Analyse à 28 sem postpartum

Sécurité infantile  
idem



# Tenofovir en fin de grossesse

200 femmes enceintes Ag HBs +, AgHBe + ADNHB>200000 UI/mL  
100 TDF à partir de 30-32 sem /100 Contrôle  
Analyse à 28 sem postpartum

## Sécurité maternelle

- Plus d'élévation de la créatinine ( 1,3 à 3 N) dans le groupe TDF (7 vs 0)
- ALAT > LSN Après arrêt du TDF ( 45% vs 30%)

## Madame N... (suite)

- Tenofovir 300 mg au 7 ème mois
- Etat prédiabétique
- S<sub>6</sub> :
  - ALAT = 20      ASAT= 15
  - ADN VHB = 3000 UI/mL
- Accouchement à terme par césarienne
  - fille de 3,2 kg en BES
  - Sérovaccination

# Mode d'accouchement obligatoirement par césarienne?

- Non recommandé
- A considérer chez les femmes à terme très virémiques

Tram T . ACG Clinical Guideline : Liver disease and Pregnancy.  
Am J Gastroenterol 2016;111: 176-194

## Madame N... (suite)

- Ténofovir 300 mg au 7 ème mois
- Etat prédiabé
- S6 :
  - ALAT = 20 ASAT= 15
  - ADN VHB = 3000 UI/mL
- Accouchement à terme par césarienne
  - Nné de 3,200 kg en BE
  - Sérovaccination

**Césarienne : Non**

# Allaitement et traitement par Analogues

- Mères non traitées : Allaitement encouragé
  - Après Séro-vaccination de l'enfant
  - Attention : crevasses , saignement du mamelon
- Mères sous Lamuvidine ou Telbuvidine : Allaitement déconseillé
  - Excrétés dans le lait maternel
  - Effets de ces médicaments sur l'enfant incertains
- Mères sous Tenofovir : Allaitement autorisé
  - innocuité chez l'enfant allaité
  - WHO (mères HIV +)
  - EASL 2017

## Madame N... (suite)

M2 du postpartum :

- ALAT / ASAT = normales
- Ag HBe (-) Ac HBe (+)
- ADN VHB < 10 UI/mL

Durée du traitement ?

# Durée d'un traitement par NUC / grossesse

En prévention de la TME

Arrêt : entre 1 et 3 mois après l'accouchement

# Durée d'un traitement par NUC / Grossesse

Traitement de l'HCA



# Durée du traitement après séroconversion HBe

## Hépatite chronique active

- Période de consolidation d'au moins 12 mois ( EASL 2017)  
séroconversion HBe et ADN indétectable  
sous couvert d'une Surveillance rapprochée post AN
- Période de consolidation de 3 ans ( APASL 2016)
- Jusqu'à perte AgHBs (AASLD 2009)

## Madame N... HCA sous Tenofovir Séroconversion HBe , ADN indétectable (suite)

- M<sub>3</sub> post partum :
  - ADN VHB < 12 UI/mL
  - ALAT = 15**Switch Entecavir** ( renouvellement de TDF refusé par la CNAM)
- Allaitement artificiel  
Contraception conseillée

## Madame N.. HCA sous Entecavir 0.5 mg

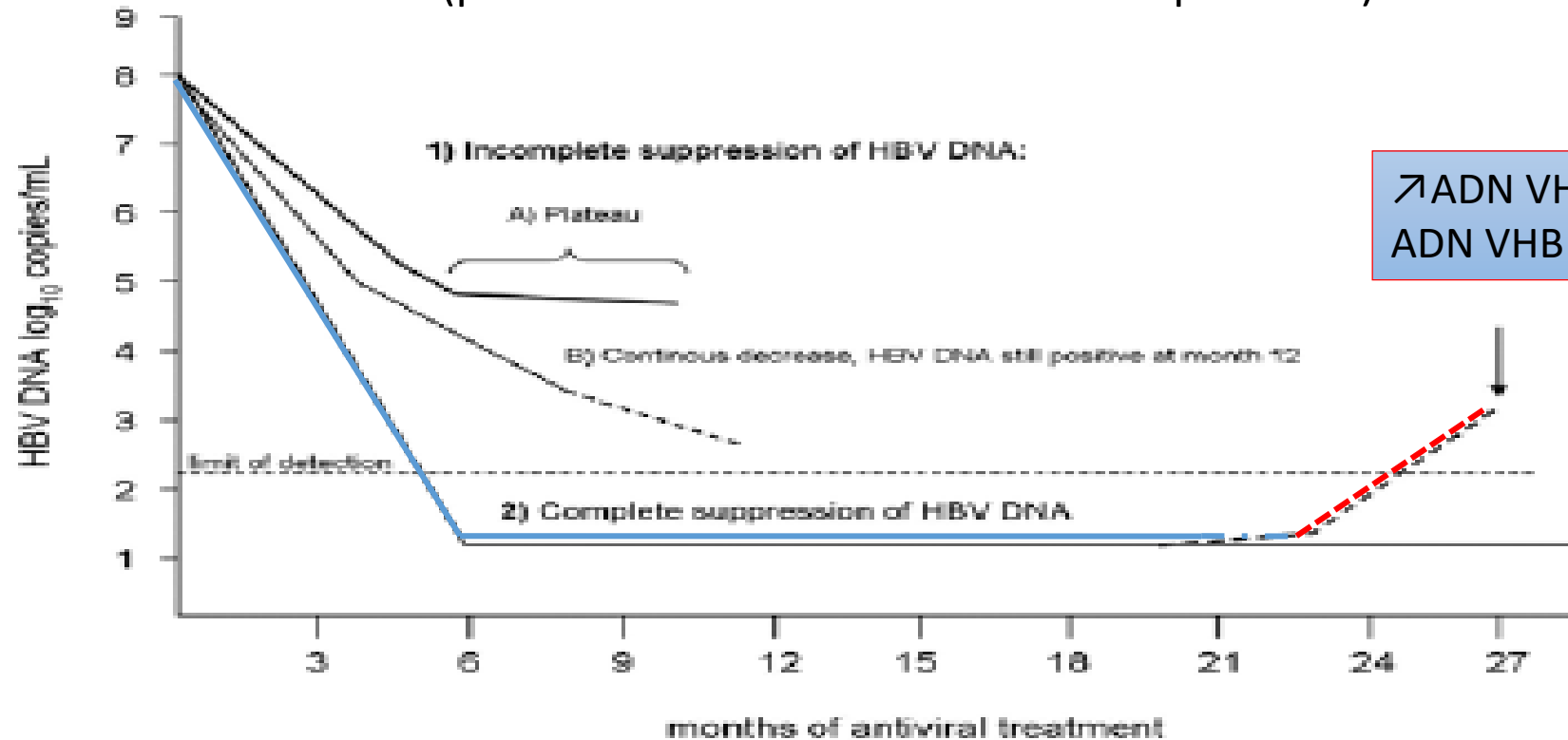
- M<sub>10</sub> du post partum
- ALAT : N
- ADN VHB = 170 UI/mL

Rebond virologique

# Rebond virologique sous NUC 2<sup>ème</sup> génération

1- Confirmer ces résultats ++  
Examiner la compliance +++

2- Changement OU Ajout de TDF  
(pas suffisamment de données comparatives)



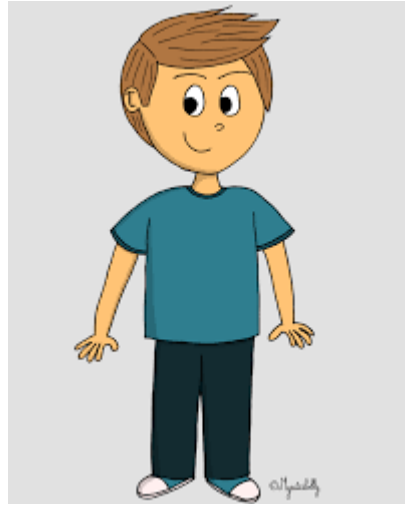
Madame N.. HCA sous Entecavir,  
Rebond virologique, vomissements .....enceinte

Switch TDF

- Screening for HBsAg in the first trimester of pregnancy is strongly recommended (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- In a woman of childbearing age without advanced fibrosis who plans a pregnancy in the near future, it may be prudent to delay therapy until the child is born (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- Pregnant women with CHB and advanced fibrosis or cirrhosis, therapy with TDF is recommended (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In pregnant women already on NA therapy, TDF should be continued while ETV or other NA should be switched to TDF (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In all pregnant women with high HBV DNA levels ( $>200,000$  IU/ml) or HBsAg levels  $>4 \log_{10}$  IU/ml, antiviral prophylaxis with TDF should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- Breast feeding is not contraindicated in HBsAg-positive untreated women or on TDF-based treatment or prophylaxis (Evidence level III, grade of recommendation 2).



Et les enfants ...



Sarra, 11 mois

Vaccination M0-M2-M3-M6 + Sérothérapie à la naissance

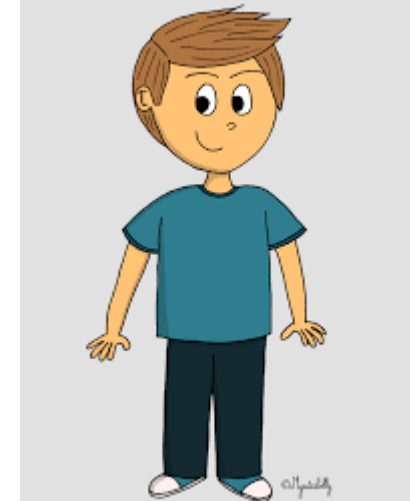
- Ag HBs (-)
- Ac HBs = 600 UI/L





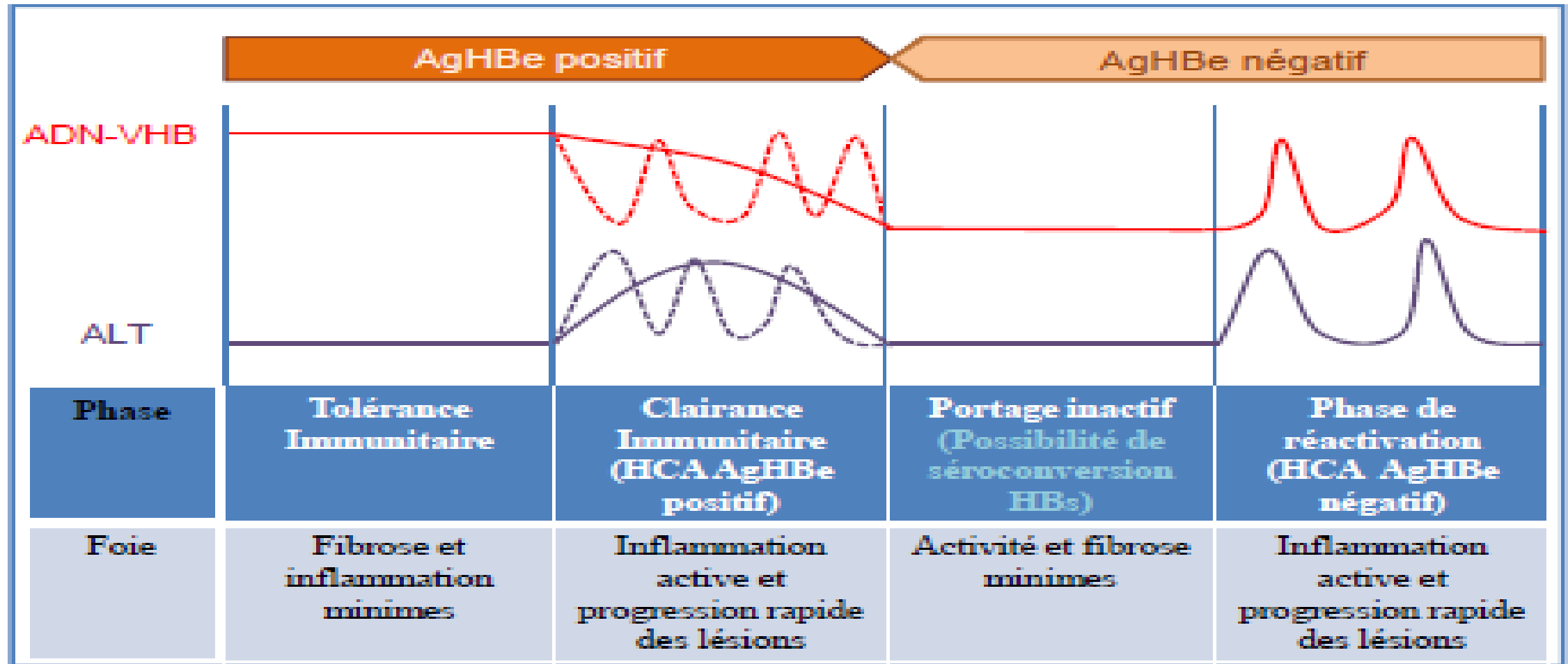
Marouane, 4 ans  
Vaccination seule M0-M2- M3-M6

- Accès d'asthénie
- ALAT = 2 à 6 N
- Ag HBs + Ag HBe +
- ADN VHB =  $4 \times 10^8$  UI/mL



Prise en Charge?

# Les phases de l'infection chronique par le VHB



# Traitement de l' HCB chez l'enfant (< 18 ans)

Indications :

AASLD

Ag HBe (+) **et** ALAT > N (2 chiffres) **et** ADN détectable

Période d'observation ++

# Médicaments approuvés chez l'enfant (FDA)

Médicament	Age	Dose
IFN- $\alpha$ -2 b	$\geq 1$ an	6 Million UI/m <sup>2</sup> 2x/sem 24 sem
Lamivudine	$\geq 2$ ans	3 mg/kg/j max 100mg
Adefovir	$\geq 12$ ans	10 mg/j
Entecavir	$\geq 2$ ans	Dose / poids
Tenofovir (TDF)	$\geq 12$ ans	300 mg/j

# Messages...

- Respect des mesures de dépistage
- Place du traitement antiviral par TDF chez la femme enceinte
- Il est temps de mettre à jour les recommandations nationales

# Hépatite B et Grossesse. Recommandations EASL 2017

- Détection AgHBs

1<sup>er</sup> trimestre

- Cirrhose ou fibrose avancée

⇒ traitement par TDF\*

- ADN viral B élevé ( >200000 UI/mL ) ou Ag HBs >4 Log<sub>10</sub>UI/mL

⇒ Prophylaxie par TDF débutée à semaine 24-28

poursuivi jusqu'à 12 semaines après l'accouchement

- Pas de contre-indication à l'allaitement

⇒ chez une femme non traitée

⇒ chez une femme traitée par TDF

\* TDF : Tenofovir disoproxil fumarate