

# Hépatite B : bilan, traitement, suivi par l'hépatologue d'un couple demandant une assistance médicale à la procréation

**Hepatitis B: management and treatment by the hepatologist during assisted reproductive technique**

Anne Gervais

Service de maladies infectieuses hôpital  
Bichat, AP-HP Paris, France  
<anne.gervais@aphp.fr>

**Résumé.** L'hépatologue participe, dans les centres d'assistance médicale à la procréation agréés pour le risque viral, à la concertation pour la prise en charge des couples dont au moins un membre est infecté par le virus de l'hépatite B. Sa mission est d'évaluer l'hépatopathie, d'orienter vers une prise en charge spécialisée, vers une surveillance voire un traitement antiviral s'il est nécessaire. Il doit vérifier la vaccination des partenaires afin de réduire les risques de transmission, rappeler la nécessité de la sérovaccination de l'enfant à la naissance. L'allaitement sous ténofovir n'est plus contre-indiqué. Les règles à appliquer en cas de co-infection par le virus de l'hépatite Delta restent à définir et devraient justifier une réflexion nationale.

**Mots clés :** hépatite B, hépatite delta, procréation médicalement assistée

**Abstract.** The hepatologist is part of the staff in medical centres practising assisted reproductive techniques with viral risk. His mission is to evaluate the severity of the infection, propose specialized care (from follow up to antiviral treatment) to the infected partner, prevent the viral transmission among/to the couple and to the embryo making sure of appropriate vaccination. Breast feeding is no more discourage even under tenofovir treatment. The specific problem of co-infection by the delta virus should be adressed.

**Key words:** assisted reproductive techniques, viral hepatitis B, viral hepatitis delta

Selon une évaluation récente [1], près de 250 millions d'individus dans le monde sont porteurs du virus de l'hépatite B (VHB), soit 3,61 % de la population mondiale, avec de grandes variations entre pays de faible endémie (moins de 2 % de la population) et de forte endémie (plus de 8 %). Ainsi, 0,01% de la population en Norvège est porteuse de l'antigène Hbs (AgHBs), et plus de 22 % au sud Soudan. Les zones de forte endémie sont l'Afrique subsaharienne et l'Est de l'Asie. Les zones de moyenne endémie sont l'Afrique du Nord, le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud, le sous-continent indien, l'Europe de l'Est et du Sud (figure 1).

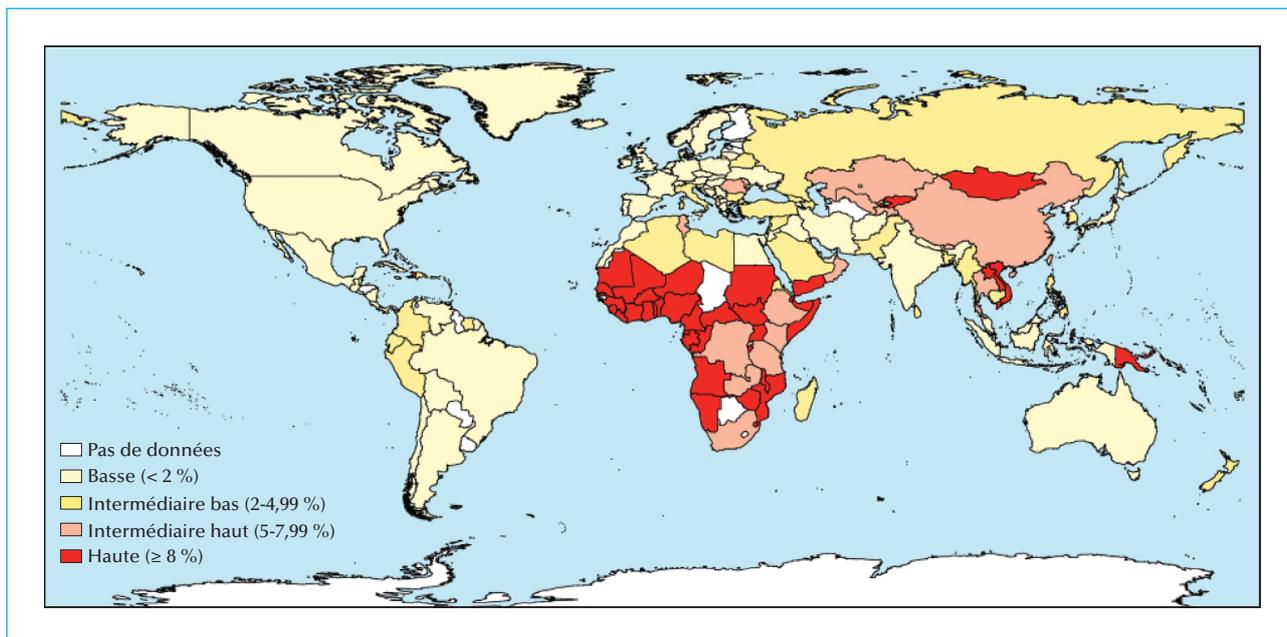
La France se trouve dans les pays à faible endémie, avec une prévalence estimée à 0,65 % – qui diffère cependant selon les populations testées – ; moins de 50 % des porteurs

de l'AgHBs connaissent leur statut. L'enquête ANRS-Coquelicot [2] a permis d'estimer la prévalence de l'AgHBs chez les usagers de drogues à 1,4 % (de 0,7 % pour ceux nés en zone de faible endémie, à 7,6 % pour ceux originaires des zones de forte endémie) et la prévalence de l'hépatite B était sept fois supérieure chez les migrants nés en zone de forte endémicité, telle que l'Afrique subsaharienne, que chez les sujets nés en France métropolitaine. Alors que la vaccination universelle est recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis près de trente ans, la couverture vaccinale contre l'hépatite B des patients reçus en consultation en 2015 par Médecins du monde était de 63,6 % chez les moins de 15 ans, de 47 % chez les plus précaires et de 33,4 % chez les 15 ans et plus. Seuls 60 % des étrangers

Médecine  
de la **Reproduction**

Tirés à part : A. Gervais

doi:10.1684/mte.2018.0695



**Figure 1.** Prévalence du VHB dans le monde (d'après EASL 2017 [8]).

arrivés il y a moins d'un an en France sont vaccinés, contre 81 % dans la population générale, encore loin de la recommandation OMS. L'hépatite B est donc une infection que les praticiens des centres d'assistance médicale à la procréation (PMA) rencontrent de façon non exceptionnelle.

### Rappel réglementaire et rôle de l'hépatologue dans le centre d'assistance médicale à la procréation

Avant d'initier une démarche de PMA, dans le bilan réglementaire, il est demandé de dépister l'hépatite B et d'orienter le couple vers un centre agréé en cas de dépistage positif. Le centre agréé doit avoir un circuit séparé pour le recueil et le traitement des gamètes. L'évaluation des demandes de prise en charge associe une équipe multidisciplinaire clinicobiologique de PMA, un virologue, un infectiologue et/ou un hépatologue. En 2014, dans seize régions, des centres proposaient la PMA pour des couples infertiles dont l'un des membres était atteint du VHC et/ou du VHB, et 0,9 % des 143 778 tentatives de PMA avaient été réalisées dans un contexte d'infections VHB ou VHC, permettant la naissance de 221 enfants sur les 25 208 naissances en PMA la même année, soit 0,9 %. Le rôle de l'hépatologue est d'évaluer la sévérité de l'infection chez le ou la partenaire infecté du couple, et le risque lié à l'atteinte hépatique pour le sujet infecté, et de proposer une prise en charge pour le partenaire infecté, notam-

ment pour la femme durant sa grossesse, mais il doit aussi prévenir le risque de transmission virale (intracouple, vers l'enfant et intercouple).

### Dépistage du virus de l'hépatite B

Le dépistage du VHB, pour les couples consultant pour PMA, repose sur la recherche du marqueur direct de l'infection, l'AgHBs, et des marqueurs indirects de réponse immunitaire, les anticorps anti-HBc (AChBc) et anti-HBs (AChBs). La stratégie recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) [3] est la recherche simultanée de l'AgHBs, des AChBc et des AChBs, afin de déterminer le statut immunitaire le plus précis possible sur un seul prélèvement. Selon l'arrêté du 11 septembre 2010, le bilan sérologique doit avoir moins de six mois pour les deux membres du couple. Si l'AgHBs et l'AChBs sont détectés ou si l'AChBc est positif de manière isolée, le bilan doit être complété par la recherche de la multiplication virale (ADN VHB). Il faudra également, en cas de détection de l'AgHBs, dépister une éventuelle co-infection par l'hépatite delta : dépistage des anticorps anti-hépatite delta totaux (immunoglobulines G et M [IgG et IgM]) à compléter, s'ils sont positifs, par la recherche d'une multiplication virale delta (détection de l'ARN de l'hépatite delta par PCR).

### Hépatopathie fertilité et grossesse

Une hépatopathie évoluée réduit la fertilité. Au stade de la cirrhose, chez l'homme, un hypogonadisme est

fréquent et constitue un des signes d'insuffisance hépatocellulaire, de même que la gynécomastie, la diminution de la libido, l'atrophie testiculaire, la diminution de la testostéronémie avec élévation du ratio œstrogène/androgène. Chez la femme, malgré la baisse de la fertilité (cycles anovulatoires voire aménorrhée fréquente), la grossesse n'est pas exceptionnelle et le taux d'enfants vivants est estimé à 58 % [4]. La fertilité serait préservée en cas d'atteinte auto-immune [5], cholangite sclérosante ou cirrhose biliaire primitive [6] et la grossesse n'est pas contre-indiquée [7]. Les risques sont néanmoins accrus pour le fœtus (mort *in utero*, retard de croissance *in utero*, prématurité, risque lié aux traitements de la maladie hépatique) et pour la femme (décompensation de la cirrhose, hémorragie sur rupture de varices indiquant des ligatures de varices prophylactiques vers vingt-huit semaines d'aménorrhée) particulièrement en cas de cirrhose évoluée. Lorsque le score de Meld est à plus de 10, ces risques de décompensations voire de décès sont de près de 8 % et doivent faire discuter le traitement de la maladie hépatique et la transplantation avant toute grossesse. Il existe un risque particulier pour les femmes ayant une hépatite B et celles porteuses d'hépatite auto-immune, après la grossesse, lors de la restauration immunitaire (pic de transaminases « flair hépatique »). L'accouchement peut être compliqué en cas de cirrhose en raison de la thrombopénie, de la coagulopathie et du risque de rupture des varices.

## Bilan de l'hépatopathie

La sévérité de l'atteinte hépatique doit être évaluée : une thrombopénie sera dépistée sur la numération-formule sanguine (NFS)-plaquettes, un allongement du temps de thrombine, une élévation de la bilirubine et des gammaglobulines. Un test non invasif de fibrose (biochimique ou en élastométrie) permet d'éliminer une cirrhose en l'absence de biopsie. Les comorbidités susceptibles d'aggraver la maladie hépatique sont également évaluées : consommation d'alcool, diabète, obésité, co-infection par le virus de l'hépatite C ou delta, ou par le VIH.

Il faut aussi connaître le stade de l'infection VHB qui justifierait un traitement, avant et pendant la procréation puis, pour la femme, durant la grossesse.

Au stade d'« immunotolérant » : il existe une forte multiplication virale et une alanine aminotransférase (ALAT) normale ; l'antigène HBe (AgHBe) est présent mais les lésions hépatiques minimales ; en revanche, le risque de carcinogénèse est important. Ce stade est prolongé chez les patients ayant été infectés dans l'enfance ou par transmission materno-fœtale. Ces patients sont très contagieux, l'entourage doit être vacciné, le patient doit avoir un dépistage semestriel de l'hépatocarcinome par échographie et le traitement n'est pas, à ce stade, obligatoirement indiqué. Par la suite, la réponse immunitaire entraîne une phase

d'élévation des transaminases avec, pendant cette phase, une inflammation et une accélération de la progression de la fibrose intrahépatique justifiant le traitement anti-VHB. Ce stade est rapidement atteint chez les patients infectés à l'âge adulte. Le contrôle de l'infection par le système immunitaire entraîne enfin une phase de portage inactif de l'AgHBe avec une faible multiplication virale voire une « extinction virale » (ADN à moins de 2000 UI/mL, disparition de l'AgHBe) et des transaminases normales. L'extinction virale peut amener la perte de l'AgHBe, et l'AcHBe sera isolé sans autre marqueur ; le plus souvent, dans ce cas, les ALAT seront normales et l'ADN VHB indétectable. À ce stade, exceptionnellement, l'ADN VHB est détecté (« hépatite occulte »).

Certains patients peuvent être dans une « zone intermédiaire » avec un ADN VHB entre 2 000 et 20 000 UI/mL, une ALAT normale, une inflammation et une fibrose intrahépatique minime. D'autres peuvent avoir des niveaux fluctuants de transaminases et d'ADN VHB avec une atteinte hépatique justifiant un traitement.

C'est donc l'évaluation des ALAT, de l'ADN VHB et du niveau de fibrose intrahépatique qui permettra d'indiquer la nécessité du traitement anti-VHB. La surveillance est toujours nécessaire quel que soit le stade, le risque annuel de survenue d'un hépatocarcinome étant de 2 à 5 % chez les patients infectés par le VHB.

Le bilan biologique doit donc comporter avant toute décision de PMA :

- NFS-plaquettes, TP, aspartate aminotransférase (ASAT), ALAT,  $\gamma$ -glutamyltransférase ( $\gamma$ -GT), phosphatase alcaline, bilirubine, albumine et gammaglobulines,
- échographie hépatique,
- biopsie ou test non invasif de fibrose (mais si l'élastométrie est le test le plus étudié on en connaît aussi les limites : surévaluation en cas d'inflammation hépatique et/ou d'élévation des ALAT),
- AgHBe et AcHBe ADN VHB,
- anticorps anti-VHB totaux (IgG et IgM), anti-VHC et anti-VIH.

Les patients infectés par le VHB et consultant en PMA doivent pouvoir bénéficier d'une évaluation hépatologique afin d'identifier ceux nécessitant un traitement et ceux relevant d'une surveillance. Le dépistage lors de la PMA peut être l'occasion d'initier une prise en charge hépatologique.

## Indications et type de traitements

Les patients ayant un ADN VHB à plus de 2 000 UI/mL, des ALAT élevées et une biopsie hépatique révélant une atteinte modérée (inflammation ou fibrose) doivent être traités. Ceux ayant un ADN VHB à plus de 20 000 UI/mL et des ALAT à plus de deux fois la normale peuvent initier un traitement sans qu'il soit nécessaire d'envisager une

biopsie (recommandations EASL 2017 [8]). De plus, les patients ayant une fibrose évoluée doivent être traités, même avec des niveaux de multiplication virale faibles. Le traitement antiviral de l'homme ou de la femme avant la PMA ou pendant la grossesse reste néanmoins exceptionnel.

Les traitements proposés sont soit des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, soit, plus rarement, l'interféron (au stade de réponse immune si la fibrose n'est pas trop avancée). En cas de PMA et pendant la grossesse, le seul analogue nucléotidique qui n'ait montré aucune toxicité dans des cohortes observationnelles est le ténofovir [9, 10]. L'entécavir est contre-indiqué chez la femme enceinte, car des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à fortes doses.

Pour les patientes ayant des charges virales VHB élevées (200 000 UI/mL), le traitement par ténofovir est recommandé au troisième trimestre de grossesse pour diminuer le risque de transmission materno-fœtale pouvant survenir malgré la sérovaccination des enfants.

La surveillance sous traitement est la même que celle sans traitement (ALAT et ADN VHB semestriel, échographie) mais doit également comporter le dépistage des effets secondaires des traitements (toxicité rénale du ténofovir notamment).

## Prévention du risque de transmission virale intercouple, intracouple et vers l'enfant

Les risques de transmission virale concernent :

- en cas de congélation, les prélèvements biologiques issus des couples non infectés (sperme, ovocytes et embryons) ou lors de l'incubation, entraînant, en théorie, une possibilité de contamination de ces autres couples après l'insémination. Cela justifie le respect strict des précautions dans les centres agréés pour la manipulation des prélèvements infectés. Les prélèvements et la conservation des échantillons biologiques pour les couples « à risque viral » sont dissociés de ceux des couples non infectés, avec des lieux de stockage et d'incubation spécifiques. À noter qu'il n'y a pas de règle émise sur le stockage dissocié pour les couples dont l'un des partenaires est co-infecté VHB et delta,

- le partenaire non infecté : l'efficacité vaccinale du partenaire non infecté doit être recherchée avant le début du cycle de PMA,

- l'enfant doit être vacciné quand le père est infecté par le VHB, voire sérovacciné s'il s'agit de l'enfant d'une mère infectée par le VHB. Le risque de transmission materno-fœtale du VHB est très élevé et dépend de l'ADN VHB. L'administration d'immunoglobulines anti-HBs à l'enfant doit être effectuée dans les premières heures de vie (au

mieux dans la salle de travail) (30 UI/kg IV) et associée à une vaccination réalisée en même temps que les immunoglobulines puis à M1 et M6.

Il a cependant été rapporté des transmissions materno-fœtales du VHB, malgré la sérovaccination des enfants, dans les cas où les mères avaient une très forte charge virale VHB (plus de 6 log UI/mL avec un risque exponentiel avec chaque unité logarithmique d'ADN VHB) et un AgHBe détectable [11]. C'est la raison pour laquelle, même sans élévation des transaminases et/ou de fibrose évoluée, il est recommandé de traiter les femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse si l'ADN VHB est à plus de 200 000 UI/mL. Certains experts suggèrent d'initier le traitement dès le deuxième trimestre de grossesse en cas de charge virale très élevée (plus de 9 log UI/mL).

## Surveillance de la grossesse et post-partum

Outre la surveillance usuelle des patientes infectées par le VHB (ALAT et ADN VHB), il est recommandé de quantifier l'ADN VHB vers vingt-quatre semaines d'aménorrhée pour pouvoir, si l'AN VHB est à plus de 200 000 UI/mL, initier un traitement.

L'allaitement était jusqu'à récemment contre-indiqué en cas de traitement par ténofovir. Cela n'est plus le cas dans les nouvelles recommandations [8] de l'EASL, même si une concentration faible de ténofovir est observée dans le lait maternel ; aucun effet indésirable n'a été constaté chez les enfants ayant été exposés au ténofovir durant la grossesse et par l'allaitement.

En post-partum, si le traitement n'était donné qu'en prévention de la transmission materno-fœtale du VHB, la date d'arrêt recommandée du ténofovir reste discutée : un arrêt avant douze semaines de post-partum pourrait exposer à un risque accru de flair hépatique [12].

## Co-infection avec le virus de l'hépatite delta

Une transmission de l'hépatite delta par co-infection VHB-VHD ou après surinfection par le VHD d'une infection VHB est possible, notamment par transmission materno-fœtale. La sérovaccination anti-VHB de l'enfant est efficace contre la co-infection VHB-VHD et est donc impérative. Néanmoins, les centres sont confrontés à l'absence de recommandations pour les couples ayant une co-infection VHB-VHD, qui constitue 5 à 10 % des couples avec infection VHB. Il n'y a pas de circuit dédié, recommandé pour éviter une éventuelle contamination des prélèvements biologiques issus de couple infectés par le VHB seul.

### Conclusion

Il est exceptionnel que l'hépatologue ait à déconseiller la PMA (découverte d'un hépatocarcinome, découverte d'une cirrhose, orientation vers une équipe de greffe, etc.), il peut en revanche être le premier interlocuteur des patients découvrant leur infection à l'occasion du bilan de PMA. Il peut également devoir indiquer une modification thérapeutique (relais de l'entécavir par le ténofovir). Il doit s'assurer que les règles de vaccination sont respectées. Il reste une question non résolue : celle de la prise en charge de couple dont un des partenaires à une co-infection VHB-VHD. La mise en place d'un protocole national de PMA permettrait de mieux évaluer les risques spécifiques dans ce contexte particulier.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Jördis J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015 ; 386 : 1546-55.
2. Sauvage C, Pascal X, Weill-Barillet L, et al. Prévalence de l'antigène HBs dans deux populations exposées : les usagers de drogues (ANRS-Coquelicot 2011-2013) et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (Prevagay 2009) à Paris, France. *Bull Epidemiol Hebd* 2015 ; 19-20 : 353-9.
3. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Haute Autorité de santé, janvier 2017, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
4. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010 ; 30 : 275-328.
5. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in auto-immune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 556-60.
6. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1179-85.
7. N Terrault, A Lok, B McMahon, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018 ; 67 : 1560-99.
8. EASL 2017. Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 370-98.
9. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-infected women and their infants: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 ; 76 : 1-12.
10. Brown Jr. RS, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 ; 63 : 319-33.
11. Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016 ; 64 : 1451-61.
12. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2018 ; 52 : 255-61.