

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 70

**HÉpatite B ET GROSSESSE : revue de la
littérature**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr.CHARKAOUI NOUREDDINE

Né le 13 Septembre 1983 à Meknès

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

MOTS CLES : Hépatite virale B – Grossesse – Dépistage – Traitement - Vaccination.

MEMBRES DE JURY

Mr. J.TAOUFIK

PRESIDENT

Professeur de Chimie thérapeutique

Mr. M. ZOUHDI

RAPPORTEUR

Professeur de Microbiologie

M^{me}. R. AFIFI

Professeur de Gastro-Entérologie

Mr. B. RHRAB

JUGES

Professeur Gynécologie-Obstétrique

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

- Urologie
- Chirurgie - Pédiatrique
- Neurologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Gynécologie -Obstétrique
- Traumatologie -Orthopédie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Neurochirurgie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

- Réanimation Médicale
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Gynécologie Obstétrique
- Urologie
- Urologie
- Gastro-Entérologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Anesthésie Réanimation
- Chirurgie Générale
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gynécologie Obstétrique
- Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
- Cardiologie
- Urologie
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Oncologie Médicale
- Néphrologie
- Radiologie
- Traumatologie Orthopédie
- Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUE Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

- Radiologie
- Chirurgie Pédiatrie
- Chirurgie réparatrice et plastique
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Parasitologie
- Anatomie Pathologique
- Pédiatrie
- Radiologie
- Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



Dédicaces



بسم الله الرحمن الرحيم

"لقد كان لكم في رسول الله أسوة حسنة لمن
كان يرجو الله و اليوم الآخر و ذكر الله كثيرا"

صدق الله العظيم

إلى سيدي محمد طب القلوب و دوائها و عافية الأبدان و شفائها و
نور الأبصار و ضيائها ... المربي الكبير، القائد المرشد... الطبيب
الملهم، الزوج الصالح... الأب الحنون، الموجه الرشيد... الرحمة
المهداة و السراج المنير...

الذي جمع صفات الكمال الإنساني... المصطفى

المختار رسول الله صلى الله عليه و سلم.



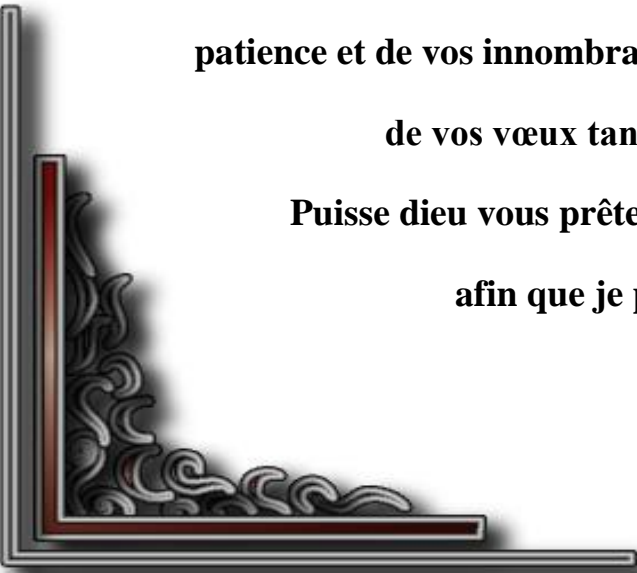
A mes parents


**Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.**

**Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.**

**Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.**

**Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.**





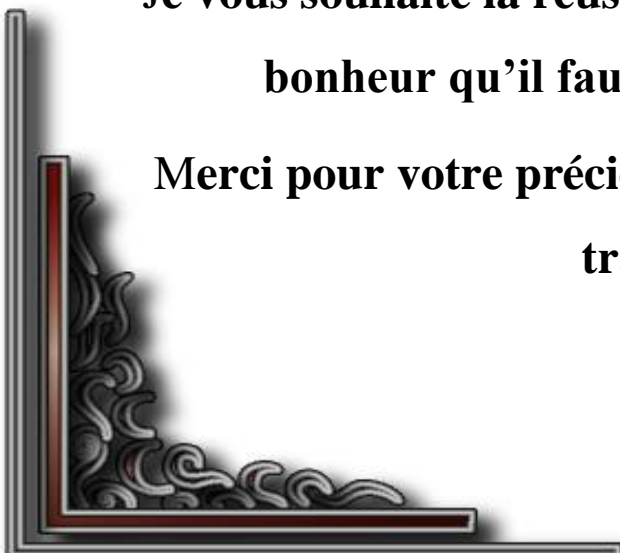
*A mes très chères Sœurs
Kaoutar ,Souad , Ghizlane
et A mon très chère frère
Oualid*

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.





A mes meilleurs amis

*Mehdi B. Anwar E. Mohammed A. Mohammed B.
Hafid B. Ismail B. Mustafa C. Adam B. Khaled M. Brahim N.
Nabil A. Nisrine A. Hajar B. Khouloud B...*

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin





Remerciements





*A notre maître et président de thèse
Monsieur J. TAOUFIK
Professeur de Chimie Thérapeutique*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury
de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre.*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.





A notre maître et rapporteur de thèse


M.ZOHDI

Professeur de Microbiologie

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt
et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*



*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en
vous témoignant mon plus grand respect.*

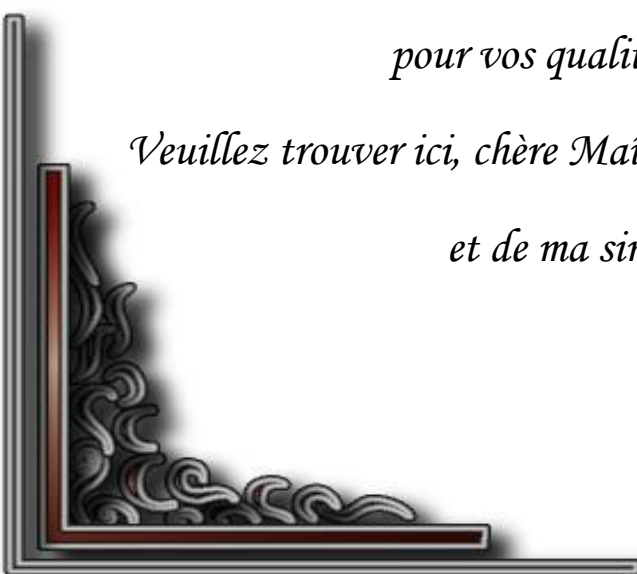


A notre maître et juge de thèse
Mme. R. AFIFI
Professeur de Gastro-Entérologie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger
ce travail.*

*Je porte une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que
pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de mon profond respect
et de ma sincère reconnaissance.*






A notre maître et juge de thèse
Monsieur B. RHAB
Professeur Gynécologie-Obstétrique

Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Qu'il me soit permis, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.



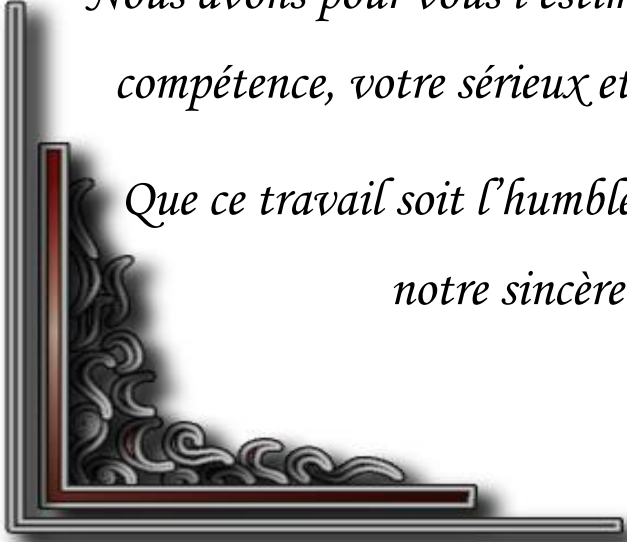


A notre maître et juge de thèse
Monsieur A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Vous avez accepté avec spontanéité et amabilité de juger notre travail, cet honneur nous touche infiniment.

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez consacré et pour votre présence parmi notre jury.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

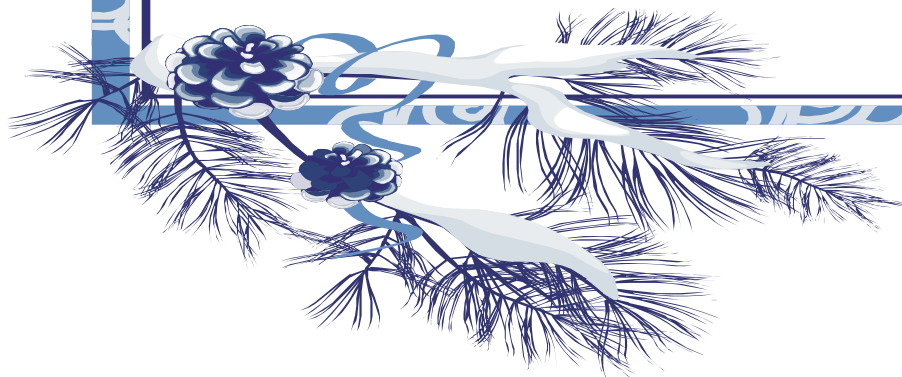


Que ce travail soit l'humble témoignage de notre gratitude et notre sincère reconnaissance.



Liste des abréviations

Tableaux, figures



Liste des abréviations

VHB	Virus de l'hépatite B
GGT	Gamma-glutamyl-transpeptidase
PAL	Phosphatases alcalines
CIG	Cholestase intrahépatique de la grossesse
HELLP	Hemolysis ,elevated liver enzymes,low platelet count
AUDC	L'acide ursodésoxycholique
SHAG	Stéatose hépatique aiguë gravidique
cccDNA	covalently closed circular DNA,
ALAT	Alanine Aminotransférase
ASAT	Aspartate Aminotransférase
HAART	Les traitements de haute activité antirétrovirale
TTV	Transfusiontransmitted virus
mVHBs	Les mutants VHB de surface
ELFE	Etude longitudinale française depuis l'enfance
PCR	Polymerase Chain Reaction
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RANZCOG	The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
AAFP	American Academy of Family Physician
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
URCAM	l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
SEP	Sclérose en plaques

Liste des tableaux

Tableau I	Modifications physiologiques des tests hépatiques au cours de grossesse	Page : 6
Tableau II	Hépatopathies rencontrées en fonction du terme de la grossesse	Page : 7
Tableau III	Caractéristiques virologiques des différentes familles de l'hépatite	Page :15
Tableau IV	Génotype de VHB et distribution géographique.	Page : 22
Tableau V	Facteurs de risque du portage de l'AgHBs chez la femme enceinte	Page : 33
Tableau VI	Estimation du taux de prévalence du portage de l'Ag HBs selon le continent de naissance	Page : 36
Tableau VII	Recommandations en matière de dépistage prénatal de l'hépatite B en Europe et dans certains pays développés	Page :
Tableau VIII	Profils des marqueurs sérologiques et moléculaires observés au cours des infections aiguës et chroniques par le virus de l'hépatite B	Page :
Tableau IX	Classification de la FDA de l'utilisation des médicaments durant la grossesse.	Page :
Tableau X	Classification de la FDA des antiviraux de l'hépatite B	Page :
Tableau XI	Incidence des maladies démyélinisantes et de l'épilepsie rapportée contre le virus de l'hépatite B suggérant l'absence de causalité entre vaccination et sclérose en plaques	

Liste des figures

Figure 1	Représentation schématique du génome du virus de l'hépatite B	Page : 17
Figure 2	Organisation génomique de virus de l'hépatite	Page : 18
Figure 3	Le cycle de répliation de génome viral	Page : 19
Figure 4	physiopathologie des hépatites B	Page : 20
Figure 5	Répartition géographique des différents génotypes du VHB	Page : 24
Figure 6	Prévalence du VHB et incidence de l'hépatocarcinome	Page : 35
Figure 7	Estimation du taux de prévalence (IC 95 %) de portage de l'Ag HBS/âge et sexe	Page : 37
Figure 8	Pourcentage de femmes enceintes de statut inconnu dans chaque maternité	Page : 50
Figure 9	les tests de quantification de la charge virale du VHB	Page :
Figure 10	les principales techniques d'analyse de séquence du génome du VHB : séquençage direct et technique LiPA	Page :
Figure 11	Les principales mutations du gène de la polymérase virale responsables de résistance aux antiviraux	Page :
Figure 12	Évolution de la charge virale sous traitement : réponse virologique initiale et résistance au traitement	Page :
Figure 13	Comparaison de l'incidence du cancer du foie chez les enfants entre six et 14 ans et de zéro à cinq ans selon leur année de naissance. D'après Chang	Page :
Figure 14	Figure 13 : incidence du CHC chez les enfants en Extrême-Orient	Page :

Sommaire

<i>INTRODUCTION</i>	
<i>I- GENERALITES</i>	<i>G</i> 2
<i>A- OIE ET GROSSESSE</i>	<i>F</i> 3
1.....	<i>F</i> 4
fonctions hépatiques au cours de la grossesse normale	4
2.....	<i>H</i> 5
2.1.....	<i>H</i> 6
2.2.....	<i>C</i> 6
2.3.....	<i>P</i> 6
2.4 Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)	
3. Hépatopathies non liées à la grossesse	
3.1 Hépatites virales	
3.2 Hépatopathies auto-immunes	
3.3 Hépatopathies de surcharge	
3.4 Autres hépatopathies	
<i>B- DONNEES GENERALES SUR L'HEPATITE VIRALE</i>	
<i>II- BIOLOGIE DE L'HEPATITE B</i>	
<i>A- CARACTERISTIQUES</i>	
1. Taxonomie de l'hépatite B	
2. Structure	
3. Organisation génomique	
4. Réplication virale et persistance du virus de l'hépatite	
5. Variabilité génétique	
6. Répartition géographique des différents génotypes	
<i>B- HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE B</i>	

C- CO INFECTION AVEC LE VIRUS DE L'HEPATITE B

D- TRANSMISSION

E- EVOLUTION DE MALADIE

III- HEPATITE B AU COURS DE LA GROSSESSE

A- NATURE DU PROBLEME

1. Influence de l'infection par le VHB sur le déroulement de la grossesse
2. Influence de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHB
3. Facteurs de risque

B- EPIDEMIOLOGIE : IMPORTANCE DU PROBLEME

1. Caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite B dans le monde
2. Infection aiguë à VHB au cours de la grossesse
3. Prévalence du portage de l'antigène HBs chez les femme enceintes et en âge de Procréer

C- DEPISTAGE PRENATAL DE L'HEPATITE B CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. Objectifs
2. Principales modalités
 - 2.1 Le dépistage maternel biologique
 - 2.2 L'intervention
3. Les politiques et pratiques de dépistage de l'hépatite B dans les pays Développés
4. Choix du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B
5. Traçabilité du dépistage de l'Ag HBs
6. Conduite à tenir en cas de positivité l'AgHBs lors de dépistage au cours de la grossesse

D- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE B

1. Les tests virologiques classiques
 - 1.1 Tests sérologiques de détection des antigènes du VHB et des anticorps anti-VHB
 - 1.2 Tests moléculaires de détection et de quantification de l'ADN du VHB
2. les nouveaux marqueurs virologiques
 - 2.1 Génotypes du VHB
 - 2.2 Profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance
 - 2.3 Quantification du cccDNA intra-hépatique et de l'AgHBs sérique
3. Profils des marqueurs sérologiques et moléculaires

E - ATTITUDE THERAPEUTIQUE DE L'HEPATITE B CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. Utilisation des médicaments antiviraux durant la grossesse
2. Traitement de l'hépatite B aigue durant la grossesse
3. Traitement de l'hépatite chronique B chez les jeunes femmes en âge de procréer et durant la grossesse
4. Place d'un traitement antiviral en fin de grossesse
5. Evaluer le risque de tératogénicité des antiviraux
6. Résistance a la lamivudine

F - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT DU VHB

1. Prévention de la transmission mère-enfant par la sérovaccination
 - 1.1 Efficacité de la sérovaccination chez des nouveau-nés de mère antigènes HBs positif
 - 1.1.a Les gammaglobulines anti-HBs
 - 1.1.b La vaccination du nouveau-né
 - (i) Schéma de vaccination..
 - (ii) Couverture vaccinale
 - (iii) Conséquences de la vaccination sur l'épidémiologie du CHC
 - (iv) Rares échecs de la vaccination
 - (v) Vaccination et évolution du virus
 - (vi) Cas particulier des enfants prématurés
 - (vii) Surveillance sérologique du nouveau-né
 - (viii) Effets indésirables de vaccin de l'hépatite B
 - 1.2 Prévention de la transmission in utéro par les gammaglobulines
 - 1.3 Rôle de l'allaitement maternel dans la transmission

2. Devenir des enfants contaminés à la naissance

G - PREVENTION DU RISQUE DE TRANSMISSION PATERNOFOETALE

CONCLUSION

RESUME

INTRODUCTION



Introduction :

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde [1]; plus de deux milliards d'individus ont été ou sont infectés par ce virus [2,3].

La gravité de l'hépatite B est liée au risque de passage à la chronicité qui est d'autant plus fréquent que l'infection survient à un âge précoce, notamment en cas de contamination néonatale. Cette infection dont la fréquence est variable selon les régions, est préjudiciable si la mère est porteuse chronique de l'AgHBs. Le risque réside en une contamination de l'enfant au moment de l'accouchement, l'enfant contaminé devenant à son tour porteur chronique dans 80 à 90 % des cas [4].

La transmission verticale du VHB est prévenue par une vaccination dont l'efficacité est supérieure à 90%, cette protection est significativement plus importante quand une sérothérapie est associée à la vaccination [5,6]. L'efficacité de la prophylaxie néonatale est maximale quand elle est administrée dans les six heures après l'accouchement ce qui nécessite un dépistage préalable de l'infection durant la grossesse [7,8]. En fait, le risque de transmission du VHB de la mère à l'enfant dépend de l'importance de la réplication virale. Ce risque a été estimé à plus de 90–100 % si l'antigène HBe (AgHBe) est détecté dans le sérum maternel. La présence d'AgHBe a également été associée à un risque élevé d'échec de la prévention néonatale [9,10]. Toutefois, même en l'absence d'AgHBe, le risque de transmission du VHB existe et l'interprétation de l'absence de l'AgHBe doit tenir compte de l'éventualité d'une réplication virale chez des porteurs asymptomatiques et lors de mutation virale du gène C, de fortes virémies étant alors possibles [11,12].

Notre travail a pour but de :

- Mettre en évidence les pratiques et le choix du moment de réalisation de dépistage prénatal de l'hépatite B chez la femme enceinte.
- Soulever l'approche thérapeutique sur l'utilisation des médicaments antiviraux contre l'hépatite B chez la femme enceinte.
- Appuyer les recommandations actuelles sur l'efficacité de la sérovaccination chez les nouveau-nés de mères antigènes HBs positif.

I- Généralités

A- Foie et grossesse

1- Fonctions hépatiques au cours de la grossesse normale

Au cours de la grossesse normale, on peut observer l'apparition d'angiomes satellites ou d'une érythrose palmaire qui sont liés à l'imprégnation estrogénique et non à une insuffisance hépatocellulaire. Les modifications physiologiques des tests hépatiques au cours de la grossesse sont résumées dans le tableau I [13].

	Modifications observées au cours de grossesse	Période de modification (trimestre)
Transaminases (ALAT, ASAT)	N	-
Taux de prothrombine(TP)	N ou augmenté	-
Acides biliaires sériques totaux	N	-
Albumine	Diminué	1,2 et 3
Bilirubine	Diminué	1,2 et 3
Gamma glutamyl transférase	Modérément diminuée	3
Phosphatases alcalines	Augmentées	2 et 3
5'- nucléotidase	Modérément augmentée	3
Cholestérol total	Augmenté	2 et 3
triglycérides	Augmenté	2 et 3

N : normal; ALAT : alanine aminotransférase. ASAT : aspartate aminotransférase.

Tableau I : Modifications physiologiques des tests hépatiques au cours de grossesse [13].

L'activité sérique de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) est stable, voire modérément diminuée au cours des deuxième et troisième trimestres. L'activité sérique des transaminases n'est pas significativement modifiée. Une élévation de leur taux au cours de la grossesse doit donc faire suspecter une pathologie hépatique. L'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) augmente à partir du deuxième trimestre en raison d'un passage dans le sang maternel de PAL d'origine placentaire. Sauf dans de rares cas, cette augmentation reste très modérée.

La bilirubinémie totale diminue modérément à partir du premier trimestre ainsi que la bilirubine conjuguée et l'albumine du fait de l'hémodilution liée à la grossesse.

2- Hépatopathies spécifiques de la grossesse

Les principales hépatopathies spécifiques de la grossesse sont indiquées dans le tableau II en fonction du terme de la grossesse [13].

	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	Postpartum
Hyperemesis gravidarum	X	+/-		
Cholestase gravidique		X	X	
Prééclampsie/HELLP syndrome		X	X	X(HELLP)
Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)			X	

HELLP : Hemolysis , elevated liver enzymes , low platelet count.

Tableau II : Hépatopathies rencontrées en fonction du terme de la grossesse [13].

2.1 Hyperemesis gravidarum :

C'est une pathologie du premier trimestre de la grossesse et qui se manifeste par des vomissements incoercibles. La prévalence est de 0,3 à 2% des grossesses [14].

2.2 Cholestase intrahépatique de la grossesse ou cholestase gravidique :

La cholestase intrahépatique de la grossesse (CIG) survient généralement au cours du deuxième ou troisième trimestre. Sa fréquence, plus élevée dans les pays scandinaves et au Chili ou en Bolivie [15] a fait évoquer une origine génétique, ainsi que les variations saisonnières de la fréquence de cette pathologie suggèrent que des facteurs environnementaux sont impliqués [16].

Le meilleur marqueur de CIG est l'augmentation, constante, de la concentration sérique des acides biliaires avec des concentrations pouvant dépasser 100 μ mol/l [17]. Le traitement par AUDC (L'acide ursodésoxycholique) permettrait de diminuer le risque de prématurité [18].

2.3 Prééclampsie /HELLP syndrome :

La prééclampsie ou toxémie gravidique est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg associée à une protéinurie supérieure à 0,3 g toutes les 24 heures. Deux à 5% des femmes enceintes ayant une prééclampsie auraient une atteinte hépatique [16]. Quatre à 12% des prééclampsies se compliquent d'un hémolyse, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) syndrome.

Le HELLP syndrome survient généralement au cours du troisième, voire du deuxième trimestre de la grossesse mais il peut s'aggraver, voire être

diagnostiqué seulement dans le postpartum. Le HELLP syndrome peut être un des modes de révélation du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Dans ce contexte, il est souvent plus précoce et sévère [19].

2.4 Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) :

La SHAG survient principalement au cours du troisième trimestre de la grossesse. Une prééclampsie et/ou un HELLP s'associent dans 50% des cas [20].

La physiopathologie de la SHAG est imparfaitement connue. Elle pourrait être liée à un déficit de la longue chaîne «3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase », enzyme mitochondriale ayant un rôle dans la bêtaoxydation des acides gras. Certains cas de SHAG ont été rapportés chez des femmes ayant un déficit hétérozygote de cette enzyme, leurs fœtus étant porteurs d'un déficit homozygote [21].

3- Hépatopathies non liées à la grossesse

3.1 Hépatites virales :

- **Hépatite A:** La vaccination, qui utilise un virus inactivé, est possible pendant la grossesse [13].
- **Hépatite B :** La symptomatologie et l'évolution de l'hépatite B aiguë ne sont pas différentes chez la femme enceinte. L'existence d'une hépatite B préexistante, qui n'est pas une contre-indication à la grossesse, a des conséquences pratiques pour la prévention de la transmission maternofoetale. La contamination du nouveau-né se fait essentiellement au moment de l'accouchement et en période néonatale. Le risque de contamination est plus élevé si le virus est en phase de réplication (antigène HBe et ADN viral détectables dans le sang maternel). La sérologie virale B

peut être contrôlée à l'âge d'un an. Avec cette prise en charge, l'allaitement n'est pas contre-indiqué [22].

- **Hépatite C :** La symptomatologie et l'évolution de l'hépatite C aiguë ne sont pas différentes chez la femme enceinte. Il est préférable de traiter une hépatite C avant d'envisager une grossesse. Toutefois, la grossesse n'est pas contre-indiquée chez les femmes ayant une hépatite C chronique [23].
- **Hépatite D :** Le virus de l'hépatite D ou delta est un virus à ARN dit défectif. Le virus D utilise l'enveloppe du virus B (antigène HBs). La co-infection B–D peut être simultanée ou être le résultat d'une surinfection . Une transmission maternofoetale est possible [17]. L'influence de la grossesse sur l'évolution de l'hépatite D n'est pas connue. La prise en charge repose sur l'immunoprophylaxie antivirale B de l'enfant [17].
- **Hépatite E :** Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN dont le mode de contamination est oro-fécal et pour lequel il n'existe pas de traitement spécifique [24]. L'évolution de l'infection est habituellement favorable. Cependant, c'est surtout au cours de la grossesse que le virus peut être responsable d'atteintes sévères [25].
- **Autres virus hépatotropes :**
Les Herpes simplex virus (HSV) 1 et 2 peuvent être rarement responsables d'une atteinte hépatique. Norvell et al [26] ont récemment rapporté 137 cas d'hépatites liées à HSV, parmi lesquels 32 étaient survenus chez des femmes enceintes. La mortalité maternelle est estimée à 39%, le pronostic fœtal étant également réservé avec une mortalité liée à la prématurité et au risque de transmission de l'infection [26, 27].

3.2 Hépatopathies auto-immunes :

➤ Hépatite auto-immune :

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la plupart des descriptions au cours de la grossesse sont des cas rapportés. Toutefois, trois études [28, 29] et une revue de la littérature [30] recensant 206 grossesses chez 115 femmes ont évalué le retentissement de la grossesse sur l'évolution de l'HAI.

➤ Cirrhose biliaire primitive :

Une étude a rapporté neuf grossesses chez six patientes atteintes de CBP traitées par AUDC, sauf pendant le premier trimestre de la grossesse en raison d'une potentielle tératogénicité à ce terme [31].

➤ Cholangite sclérosante primitive :

Quelques grossesses ont été rapportées dans ce contexte [32]. Le prurit était souvent majoré en raison de l'imprégnation hormonale. L'AUDC utilisé après le premier trimestre, ayant alors une efficacité inconstante. Les enzymes hépatiques restaient normales dans 13 grossesses sur 14 rapportées [32].

3.3 Hépatopathies de surcharge :

➤ Maladie de Wilson :

La maladie de Wilson est une affection génétique autosomique récessive qui est liée à un défaut d'excrétion du cuivre. L'accumulation du cuivre dans le foie conduit à une cirrhose. Le traitement repose sur des chélateurs du cuivre, principalement la D-pénicillamine, moins fréquemment la trientine ou sur l'acétate de zinc. Ces traitements peuvent être poursuivis chez la femme enceinte et permettent d'obtenir des grossesses sans particularités [33].

➤ **Hémochromatose génétique :**

C'est une affection autosomique récessive qui aboutit à une hyperabsorption du fer. Cette surcharge hépatique en fer peut conduire à une cirrhose. Les femmes en âge de procréer sont relativement protégées de la cirrhose en raison des pertes liées aux menstruations. La grossesse n'est pas contre-indiquée chez les patientes atteintes [13].

➤ **Maladie de Fabry, maladie de Gaucher :**

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge touchant le foie, liée à un déficit en α -galactosidase A. Une grossesse normale a été rapportée chez une patiente recevant un traitement substitutif [34].

La maladie de Gaucher est due à un déficit en glucocérébrosidase. Des grossesses, avec et sans traitement substitutif, sont rapportées [35].

3.4 Autres hépatopathies :

➤ **Lithiase biliaire :**

La lithiase et le sludge vésiculaires sont plus fréquents au cours de la grossesse. Les estrogènes augmentent la concentration en cholestérol de la bile et la progestérone diminue la vidange vésiculaire [17]. Les petits calculs vésiculaires peuvent disparaître après l'accouchement [16].

➤ **Hépatites médicamenteuses :**

Des hépatites médicamenteuses cytolytiques, cholestatiques ou mixtes peuvent se voir au cours de la grossesse. Elles peuvent être liées à un médicament prescrit au cours de la grossesse, comme la méthyl dopa qui est utilisée dans l'hypertension artérielle gravidique, ou à des antibiotiques [13].

➤ **Infection urinaire :**

Une infection urinaire peut entraîner ou aggraver une cholestase [16]. Un examen cyto bactériologique des urines doit donc être systématique chez une femme enceinte ayant une cholestase.

➤ **Thrombose des vaisseaux hépatiques :**

La grossesse est associée à un état d'hypercoagulabilité : le taux de certains facteurs de coagulation augmente, notamment les facteurs I, VII, VIII et X. Un épisode thrombotique veineux survient dans 0,1% des grossesses [36]. Le traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose efficace doit alors être prescrit en milieu spécialisé [37].

➤ **Tumeurs hépatiques :**

La plupart des tumeurs diagnostiquées pendant la grossesse sont bénignes [37]. Les principales tumeurs bénignes du foie sont l'hémangiome, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome. La découverte de ces lésions est souvent fortuite. L'hémangiome et l'hyperplasie nodulaire focale se compliquent rarement et ne sont pas des contre-indications à la grossesse [38].

➤ **Cirrhose :**

Les grossesses sont peu fréquentes au cours de la cirrhose en raison d'une diminution de la fertilité liée à une dysfonction hypothalamo-hypophysaire [17]. Toutefois, la cirrhose, si elle est compensée, n'est pas une contre-indication à la grossesse.

➤ **Transplantation hépatique :**

La transplantation hépatique permet de restaurer la fertilité chez les femmes atteintes de cirrhose en âge de procréer. Il est recommandé d'attendre un an

après la transplantation avant une grossesse pour limiter le risque de prématurité, d'hypertension artérielle gravidique et de rejet du greffon [39].

B- Données générales sur l'hépatite virale

En 20 ans, les progrès dans la connaissance des hépatites virales ont été considérables. L'alphabet des virus hépatotropes s'est élargi, et aux virus A et B se sont ajoutés les virus C, D, E et G dont les génomes ont été caractérisés, permettant de définir différents types, sous-types ou isolats, dont l'importance en termes de physiopathologie et de réponse aux traitements antiviraux a été récemment établie. Cette liste n'est pas exhaustive puisqu'il existe des virus non-A, non-B, non-C, non-D, non-E, non-G responsables d'hépatites aiguës ou chroniques pour lesquelles il n'existe pas de marqueur en routine. Les techniques sensibles d'amplification génomique permettent d'identifier de nouveaux virus, appelés transfusiontransmitted virus (TTV) ou SEN-virus dont l'importance physiopathologique est modeste, voire nulle. Les connaissances épidémiologiques, virologiques et thérapeutiques en matière d'hépatites virales n'ont cessé de croître, permettant aujourd'hui de mieux prendre en charge de manière diagnostique et thérapeutique des sujets ayant une hépatite aiguë ou chronique. L'identification de marqueurs « chronologiques » des infections virales hépatotropes permet d'informer mieux les patients en termes non seulement pronostiques, mais aussi en terme de réponse thérapeutique, si un traitement antiviral est indiqué. Enfin, l'identification des facteurs associés à la progression de la fibrose jusqu'à la cirrhose dans les infections chroniques hépatotropes permet de mettre en place les meilleurs traitements prophylactiques (abstinence d'alcool, correction des déficits immunitaires) et d'anticiper les traitements antiviraux. Les progrès en matière de transplantation hépatique

et de thérapeutiques antivirales pour limiter l'impact de la récurrence virale sur le greffon devraient permettre d'optimiser le pronostic médiocre des cirrhoses virales actives et du carcinome hépatocellulaire [40].

Si les virus des hépatites ont en commun le fait d'être à l'origine d'hépatites chez l'homme, ils n'ont par ailleurs aucune autre similitude, appartenant à des familles différentes et possédant donc des caractéristiques virologiques différentes (Tableau III) [4], occasionnant ou non des formes chroniques chez l'individu qu'ils infectent. Les conséquences de l'infection maternelle pour le fœtus ou le nouveau-né seront elles aussi différentes d'un virus à l'autre.

	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite delta	Hépatite E
Famille	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	agent infectieux sous viral	?
Types	1	6 génotypes (A à F) 4 sous types : (adw , adr, ayw, ayr)	6 génotypes (1 à 6)	3 génotypes (I à III)	8 génotypes (1 à 8)
Acide nucléique	ARN monocaténaire linéaire	ADN circulaire partiellement bicaténaire	ARN monocaténaire linéaire	ARN satellite de l'HBV	ARN monocaténaire linéaire
Capside	Icosaédrique	Icosaédrique	Icosaédrique	Icosaédrique	Icosaédrique
Enveloppe	Non	Oui	Oui	Oui (celle de l'HBV)	Non
Transmission	Oro-fécale	Sanguine, sexuelle materno-fœtale	Sanguine	Sanguine	Oro-fécale
Chronicité	Non	Oui	Oui	coinfection: Non surinfection: Oui	Non

Tableau III : Caractéristiques virologiques des différentes familles de l'hépatite [4].

II-

Biologie de l' hépatite B

A. Caractéristiques

1. Taxonomie de l'hépatite B :

Le virus de l'hépatite B (VHB) fait partie de la famille des Hepadnaviridae. Cette dernière constitue avec celle des Caulimoviridae le groupe des « para rétrovirus » dont le génome est constitué d'un ADN circulaire, partiellement double brin. Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARNase. La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : Orthohepadnavirus et Avihepadnavirus qui diffèrent par la présence ou l'absence du gène X [41,42].

Le genre Orthohepadnavirus comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que les virus des rongeurs [43].

2. Structure :

Quand on observe en microscopie électronique le sérum de patients infectés, on distingue schématiquement deux types de structures (Fig.1) [44], avec des particules sphériques de 42 nm (particules de Dane) qui constituent le virion complet, qui sont infectieuses et dont la concentration peut dépasser 10⁹ particules/ml et des billes et des bâtonnets de 22 nm de diamètre, ayant une longueur variable pour les bâtonnets qui correspondent à des enveloppes vides et dont le taux peut atteindre 10¹³ particules/ml. La particule virale comporte une enveloppe faite d'Ag HBs, une capside à base d'Ag HBc (dont le produit dérivé est l'Ag HBe) [4,45].

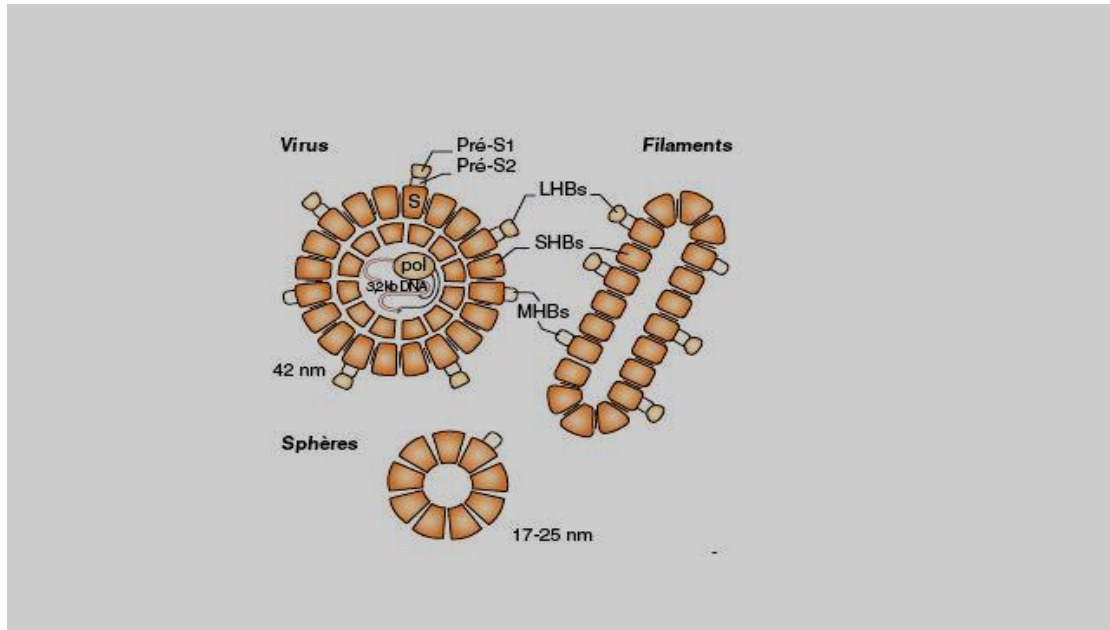


Fig.1: Représentation schématique du génome du virus de l'hépatite B [44].

La particule virale est de 42 nm avec une capsid et une enveloppe entourant l'ADN et particules faites d'exsudat d'antigènes : filaments et sphères.

L'antigène vaccinal se présente sous forme de sphères de 22 nm en moyenne. On voit la répartition des différents formes d'Ag HBs :SHBs MHBs et LHBs.

3. Organisation génomique :

Le génome est un acide désoxyribonucléique (ADN),sphérique, partiellement double brin, non fermé de manière covalente. Quatre régions avec des phases de lecture sont bien connues (Fig.2) [45,46].

- La région S avec ses trois formes peptidiques correspondant à l'antigène d'enveloppe ou de surface HBs ;
- La région C + C avec un peptide signal en pré-C, à l'origine de la sécrétion de l'antigène HBe et de l'évolutivité infectieuse. La région C correspond à la nucléocapside HBc du virus B ;
- La région P de l'ADN polymérase ;
- La région X avec un peptide possiblement impliqué dans l'oncogénèse.

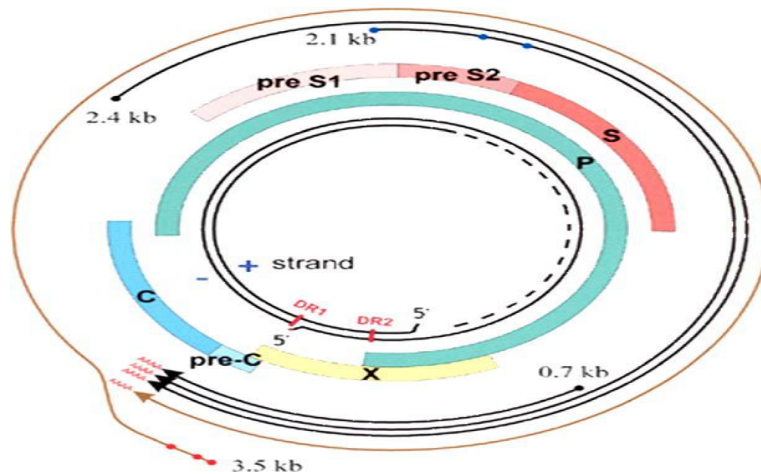


Fig. 2 : Organisation génomique de virus de l'hépatite B [45,46].

4. Réplication virale et persistance du virus de l'hépatite B

Après entrée dans la cellule, le virion est dirigé vers le noyau où le génome viral, circulaire, partiellement bi-caténaire va être transformé en ADN viral circulaire clos de façon covalente ou ADN ccc, qui représente la matrice pour la transcription des ARN messagers viraux et l'ARN pré-génomique. L'intégration dans le génome de l'hôte n'est pas nécessaire à la réplication virale et se fait de façon aléatoire. Les ARN messagers viraux sont exportés dans le cytoplasme cellulaire pour être traduits et l'ARN pré-génomique va être encapsidé pour subir une étape de rétrotranscription avec synthèse de l'ADN de polarité négative, puis synthèse de l'ADN de polarité positive par une étape d'ADN polymérase-ADN-dépendante. A ce stade, les nucléocapsides virales peuvent être enveloppées et sécrétées sous forme de virions infectieux, qui pourront alors infecter de nouveaux hépatocytes, ou bien retourner vers le noyau pour initialement amplifier l'ADN ccc nucléaire puis maintenir un taux stable d'ADN ccc lorsque la cellule est chroniquement infectée (Fig. 3) [47].

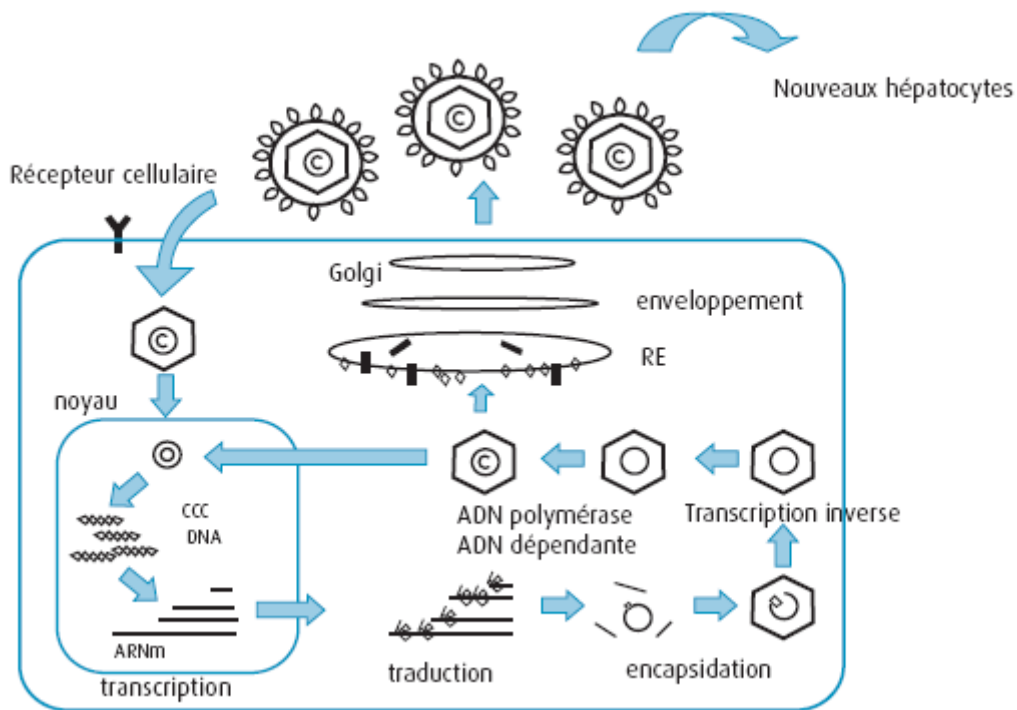


Fig.3 : Le cycle de réplication de génome viral [47].

Les virions relargués dans la circulation sont le reflet de la charge virale sérique. L'ADN ccc intra-hépatique a une demi-vie longue et se maintiendrait dans la cellule infectée jusqu'à sa mort [47]. Ceci explique donc la persistance du génome viral dans le foie des patients infectés de façon extrêmement prolongée, même lorsque la charge virale sérique est indétectable dans le sérum (Fig.4) [47], pouvant ainsi expliquer des réactivations virales après arrêt des traitements antiviraux ou en cas d'immunosuppression [48]. L'expression des antigènes viraux dans le foie ou dans le sérum est indépendante de la réplication du génome viral et reflète l'expression des gènes viraux à partir de l'ADN ccc (transcription et traduction). La quantification des antigènes viraux dans le sérum pourrait donc représenter un reflet indirect de l'ADN ccc intra-hépatique [47]. Le virus de l'hépatite B n'est pas cytopathique par

lui-même. Les lésions hépatiques sont principalement dues à la réponse immunitaire T cytotoxique. La réplication virale est donc nécessaire, mais non suffisante pour induire des lésions hépatiques [49]. Certaines études ont montré que la baisse de charge virale sous traitement antiviral pourrait être associée à une restauration des réponses immunitaires cellulaires CD4 et CD8, qui pourraient ensuite par la suite contrôler l'infection virale de façon prolongée. En effet, plusieurs études ont permis de démontrer une corrélation entre le contrôle de la réplication virale, la diminution des transaminases et l'amélioration histologique en utilisant des analogues nucléos(t)idiques[50].

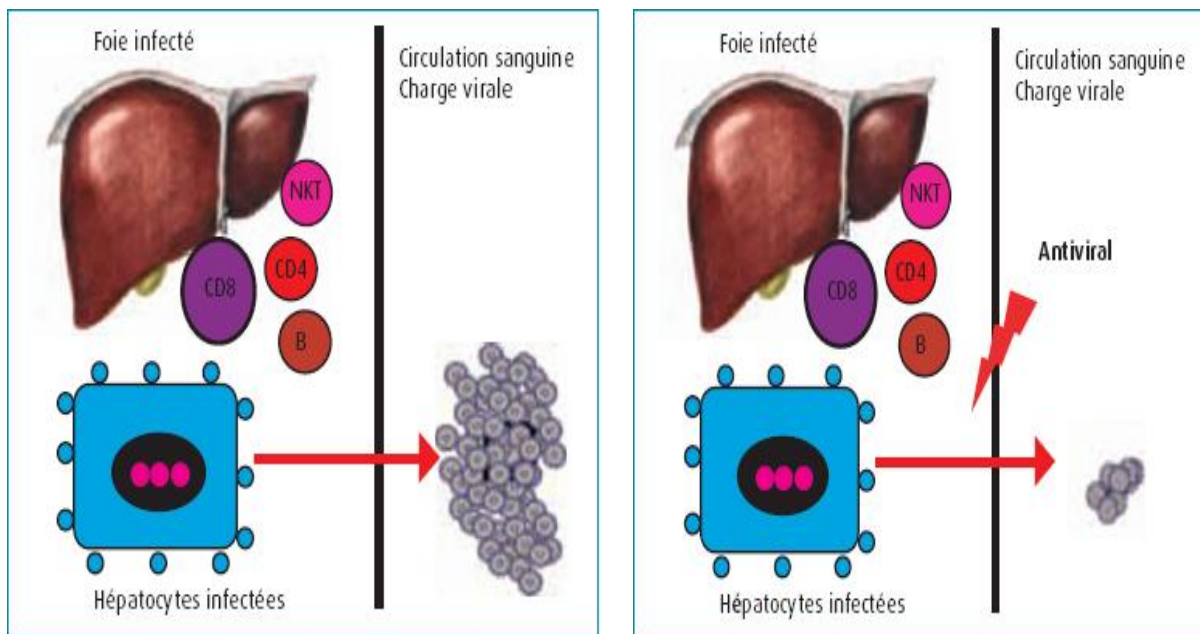


Fig. 4 : physiopathologie des hépatites B [47].

Panel A : production virale par le foie infecté ;

Panel B : Persistance virale lors des traitements antiviraux.

5. Variabilité génétique: [45,46,51,52]

La variabilité génomique du VHB reste un des mécanismes complexes de maintien de la stabilité de l'information génétique. La survenue d'erreurs de copies au cours de la multiplication virale est habituelle pour les virus à acide ribonucléique (ARN). Le VHB, dont le génome est un ADN, utilise un ARN comme intermédiaire (ADN polymérase à activité transcriptase inverse) et se trouve ainsi soumis à un taux de substitution de 2×10^{-4} /site chaque année. Cela induit des mutations, soumises à leur tour à différentes pressions de sélection. Le VHB est, de ce fait, le plus mutable des virus à ADN. Les patients contaminés chroniques par le VHB sont infectés par plusieurs quasi-espèces, avec la présence simultanée de la population prédominante correspondant à la souche sauvage et d'autres variants génétiquement distincts.

Le terme « variants » est généralement utilisé pour désigner les souches de la variabilité génomique spontanée alors que le terme « mutants » serait plus adapté aux souches post-thérapeutiques résultant de la pression de sélection.

5.1 Conséquences virologiques de la variabilité génomique «spontanée »

Les conséquences virologiques de la variabilité génomique dite « spontanée » sont communes et permettent de définir des sérotypes ou génotypes.

Très vite après la découverte en 1966 de l'antigène Australia (Ag HBs) ont été reconnues successivement différentes souches ou sérotypes A à G. On décrit trois déterminants antigéniques majeurs :

- ❖ Le déterminant commun (a) est actuellement composé d'épitopes immunodominants compris entre les résidus 124 et 147 de l'Ag HBs.

❖ Les deux autres déterminants (d/y) et (r/w) de caractère exclusif, définissent les sous types. Des déterminants mineurs dont les positions sont bien connues complètent la classification en neuf sous-types (Tableau IV). La surveillance de l'implantation et de la progression géographique des espèces virales est primordiale sur le plan épidémioclinique. En France, le sérotypage VHB est possible par des laboratoires spécialisés et de recherche. Il peut parfaitement être justifié pour mieux cibler les indications thérapeutiques, notamment de l'interféron [45,53,54].

Génotype	Sérotype	Génome (nt)	préS1/préS2/S (aa)	Pol (aa)	AgHBc (aa)
A	<i>adw2 ayw1</i>	3221	400	845	185
B	<i>adw2 ayw1</i>	3215	400	843	183
C	<i>adr, ayr, adrq-</i>	3215	400	843	183
D	<i>ayw2, 3 et 4</i>	3182	389	832	183
E	<i>ayw4 adw2</i>	3212	399	842	183
F	<i>adw4</i>	3215	400	843	183
G	<i>adw2</i>	3248	399	842	195
H	<i>adw4</i>	3215	400	843	183

Tableau IV : Génotype de VHB et distribution géographique [55].

Dans le cas des mutants pré-C/C, il s'agit d'un phénomène inhabituel bien décrit, correspondant à une modification de la séquence nucléotidique dans le gène C. La mutation la plus fréquente étant la G→A en position 1896 qui introduit un codon stop responsable de l'arrêt de sécrétion de l'Ag HBe. Ces mutants pré-C ont été documentés responsables de 10 à 30 % des hépatites B chroniques. Ils sont peu sensibles ou résistants à l'interféron et prédominent en

Asie [45,54,55].Leurs conséquences épidémiologiques et cliniques sont d'ores et déjà prises en compte dans la prise en charge des patients infectés. La biologie moléculaire est essentielle pour leur détection.

5.2 Les mutants VHB induits :

La surveillance de la variabilité génomique a par ailleurs, permis de décrire des mutants VHB fréquemment induits par les antiviraux anti-VHB :

- Les mutants dans le gène Pol de la polymérase. Ils ont été détectés chez les patients traités par des anti-VHB, comme les nucléosidiques et nucléotidiques. Les premières mutations décrites sous lamivudine (Zeffix® ou Épivir®) dans le domaine YMDD signaient l'échappement virologique et la résistance au traitement introduit quelques mois auparavant.

D'autres mutations ont été décrites avec des délais plus ou moins longs, signant la résistance dans le domaine C au famciclovir associée ou non à une autre mutation dans le domaine B. Les derniers anti-VHB ou antinucléotidiques sont de puissants antiviraux, mais n'échapperaient pas au risque de sélection de nouvelles mutations [56].

- Les mutants VHB d'enveloppe ou de surface (mVHBs) sont retrouvés chez des patients transplantés hépatiques et chez les nouveaux-nés de mères infectées chroniques par le VHB [57,58].

- Association des mutants du gène S de surface et du gène Pol. Ils ont été décrits chez des patients transplantés hépatiques traités par lamivudine et immunoglobulines [45].

6. Répartition géographique des différents génotypes:

La répartition des types de VHB à travers le monde est ubiquitaire. Mais, puisque les génotypes reflètent l'évolution du VHB, leur distribution

géographique n'est pas homogène [59]. Les mouvements de populations, qui tendent à s'accroître, favorisent les mélanges de génotypes, de même que les phénomènes de surinfection et recombinaison entre génotypes. (Fig. 5)[60,61].

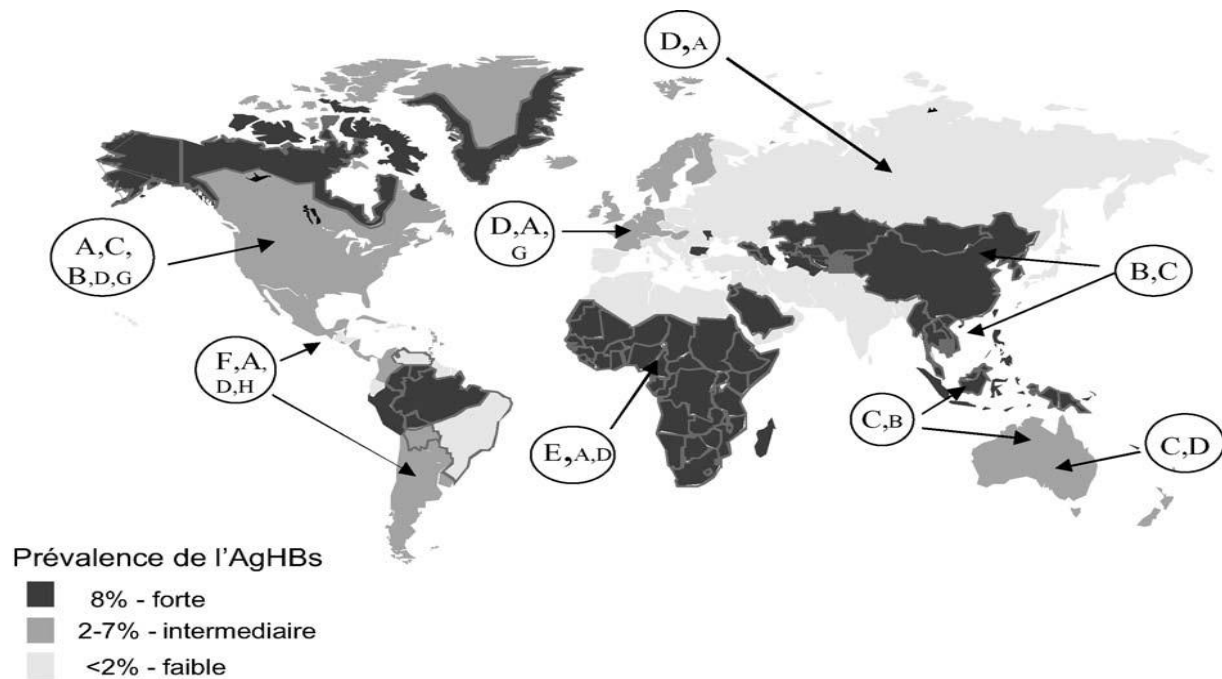


Fig. 5 : Répartition géographique des différents génotypes du VHB) [60,61].

B. Histoire naturelle de l'hépatite B

L'histoire naturelle l'hépatite B peut être divisée en cinq phases qui ne surviennent pas nécessairement de manière séquentielle.

- ❖ Phase d'immunotolérance
- ❖ Phase de réactivité immune
- ❖ Phase de portage inactif du VHB
- ❖ Hépatite chronique B antigène HBe négatif
- ❖ Phase antigène HBs négatif

i. Phase d'immunotolérance

La phase d'immunotolérance est caractérisée par la positivité de l'antigène HBe, un haut niveau de réplication virale (reflété par une forte charge virale du VHB), une activité normale ou basse des transaminases, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique minime ou absente et une progression de la fibrose hépatique nulle ou lente [62,63]. Durant cette phase, le taux d'élimination spontanée de l'antigène HBe est très faible. Cette première phase est plus fréquente et plus prolongée chez des sujets infectés durant la période néonatale ou dans les premières années de la vie. A cause de la forte virémie, ces malades sont très contagieux.

ii. Phase de réactivité immune

La phase de réactivité immune est caractérisée par la positivité de l'antigène HBe, un taux plus bas de réplication virale (reflété par une charge virale plus basse), une activité des transaminases augmentée ou fluctuante, une activité nécrotico-inflammatoire hépatique modérée à sévère et une progression plus rapide de la fibrose hépatique par rapport à la phase précédente [62,63]. Cette phase peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années. Le taux d'élimination spontanée de l'antigène HBe est augmenté. Elle survient après plusieurs années d'immunotolérance et est présente plus fréquemment chez les sujets infectés à l'âge adulte.

iii. Phase de portage inactif du VHB

La phase de portage inactif du VHB peut suivre une séroconversion antigène - anticorps HBe. Elle est caractérisée par une charge virale très basse ou indétectable et une activité normale des transaminases. Résultant d'un contrôle immunologique de l'infection, cet état a un pronostic favorable à long terme avec un très faible risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire

chez la majorité des malades. La perte de l'antigène HBs et la séroconversion avec anticorps anti-HBs peuvent survenir spontanément dans 1 à 3% des cas par an, habituellement après plusieurs années d'indéteçtabilité persistante de l'ADN du VHB [64].

iv. Hépatite chronique B antigène HBe négatif

L'hépatite chronique B antigène HBe négatif suit la séroconversion de l'antigène HBe à l'anticorps anti-HBe durant la phase de réactivité immune et est une phase plus tardive de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation avec un taux fluctuant de la charge virale du VHB et des transaminases et une hépatite chronique active. Ces malades sont antigène HBe négatif et ont des variants du VHB avec des substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-C et/ou du promoteur de la région C du génome viral. Ces variants sont incapables d'exprimer, ou expriment à très faible niveau, l'antigène HBe. L'hépatite chronique B antigène HBe négatif a un faible taux de rémission spontanée. Il est primordial, mais parfois difficile, de distinguer les vrais porteurs inactifs du VHB des malades avec hépatite chronique B antigène HBe négatif qui peuvent présenter des périodes de rémission spontanée. Dans le premier cas, les malades ont un bon pronostic avec un faible risque de complications tandis que dans le second cas, les malades ont une maladie hépatique active avec un haut risque de progression vers une fibrose hépatique sévère, une cirrhose et ses complications telles que la décompensation et le carcinome hépatocellulaire. Une évaluation rigoureuse du patient est nécessaire. Un suivi minimal sur un an comprenant un dosage d'alanine aminotransférase (ALAT) et des mesures de la charge virale du VHB tous les trois mois permet de détecter

des fluctuations de l'activité chez des malades ayant une hépatite chronique active B antigène HBe négatif [65].

v. Phase antigène HBs négatif

Durant la phase antigène HBs négatif après perte de l'antigène HBs, un faible niveau de réplication du VHB peut persister avec un ADN du VHB détectable dans le foie [66]. En général, l'ADN du VHB n'est pas détectable dans le sérum et les anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti-HBs sont présents. La perte de l'antigène HBs est associée à une amélioration du devenir de ces malades avec une réduction du risque de cirrhose, de décompensation de la maladie hépatique et de carcinome hépatocellulaire. La pertinence clinique de l'infection occulte par le VHB (ADN du VHB détectable dans le foie avec un faible niveau de charge virale dans le sérum (< 200 UI/ml) n'est pas montrée [66]. L'immunosuppression peut conduire à une réactivation virale chez ces malades [67].

Des études de cohorte ont permis de documenter le rôle moteur de l'intensité de la réplication du VHB dans l'évolution à long terme de l'hépatite chronique B et ses complications et cela indépendamment de la valeur des transaminases [68]. L'ensemble de ces progrès aboutit à repenser notre conception de l'histoire naturelle de l'hépatite en dégagant des lignes de forces nouvelles, en atténuant la distinction entre formes AgHBe positives et AgHBe négatives et en incitant à utiliser des seuils de réplication pour poser l'indication thérapeutique ; cette approche est clairement inspirée de celle de l'infection à VIH reposant sur le monitoring viral, la recherche de la suppression durable de la réplication et la prévention des résistances [69,70].

C. Co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB)

La co-infection VHB-VHC (Virus de l'hépatite C) est possible mais rare, alors que la co-infection VHB-VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) ou VIH-VHB-VHC est de plus en plus reconnue depuis la disponibilité et la diffusion des traitements de haute activité antirétrovirale (HAART). Le contrôle de la mortalité par le VIH, devenu désormais une maladie chronique dans les pays industrialisés, a révélé la sévérité et les complications mortelles de la coinfection avec le VHB. Les recommandations et les consensus soulignent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire hiérarchisant l'emploi de l'interféron standard ou pégylé et l'usage d'inhibiteurs de la Reverse transcriptase en mono ou en bithérapie [71,72,73]. La coinfection ou super infection par le virus delta (VHD) est également un problème croissant.

D. Transmission de VHB

Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain, la contamination est interhumaine. Le virus est présent chez les sujets infectés dans le sang et ses dérivés, le sperme et les sécrétions vaginales, la salive, et, dans une moindre mesure, les larmes, la sueur et les urines [74]. Par conséquent, plusieurs modalités de transmission de l'infection virale sont évoquées.

D.1 Transmission du virus de l'hépatite B dans les pays industrialisés

a) Transmission maternofoetale (TMF)

La transmission maternofoetale (TMF) est faible en raison du dépistage du VHB pendant la grossesse et de la sérovaccination systématique des nouveau-nés de mères porteuses du VHB+ et des dernières recommandations de

traitement en fin de grossesse de la maman fortement virémique, par la lamivudine [75,71].

b) Transmission par le sang

La transmission par le matériel médical souillé est quasi nulle grâce à l'application des mesures de précautions universelles, au dépistage systématique des donneurs de sang et des donneurs d'organe, à la généralisation de la vaccination contre l'HVB et à l'extension de l'obligation vaccinale aux pompiers, par exemple [75,76]. La transmission par le matériel souillé, utilisé par les usagers de drogues intraveineuses ou non est également rare grâce à la vaccination, alors que cette même population demeure exposée au risque de contamination par l'hépatite C [76,77]. La transmission par le piercing ou le tatouage est possible, mais plus rare que le risque d'inoculation de l'hépatite C.

c) 3.3. Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VHB reste un risque réel et fréquent survenant au début de la vie sexuelle. Malgré les efforts d'information et d'incitation à la généralisation de la vaccination, la primo-infection du VHB expose encore l'adulte jeune au risque d'hépatite fulminante (1/1000) et à la chronicité (10 à 20 %), alors que les études ont toujours souligné la bonne tolérance et l'efficacité durable de la vaccination contre l'HVB à un âge précoce, et notamment avant l'adolescence [75]. En France, le rationnel et le bénéfice de vacciner dans l'enfance, pourtant clairement rappelé dans chaque calendrier vaccinal annuel, n'est réellement appliqué que depuis peu.

d) 3.4. Transmission intrafamiliale ou interfratrie

La transmission intrafamiliale ou interfratrie par la salive est une réalité qu'il est nécessaire d'enrayer en vaccinant systématiquement le partenaire, mais aussi toutes les personnes vivant sous le même toit que le patient infecté chronique par le VHB [75,78].

D.2 Transmission de virus de l'hépatite B dans les pays en voie de développement

La transmission nosocomiale, périnatale, intrafamiliale et sexuelle du VHB est fréquente dans les pays en voie de développement. La TMF et de la petite enfance est cependant prédominante [76].

E. Evolution de la maladie

L'infection par le virus est caractérisée par un polymorphisme clinique. Lors de la phase aiguë, l'infection peut être symptomatique c'est-à-dire que le patient présente un ictère, généralement accompagné d'une élévation des transaminases hépatiques et parfois aussi d'une fatigue intense, d'une perte d'appétit, de douleurs abdominales et plus rarement d'arthralgie et myalgie. Mais un grand nombre de porteurs du virus sont asymptomatiques ce qui favorise la transmission du virus. Selon les sources, le pourcentage de porteurs asymptomatiques varie. Le site internet de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estime à 60% les formes asymptomatiques [79], alors que la revue Prescrire avance que 75% à 90% des hépatites aiguës sont asymptomatiques [80]. A ce stade, la principale complication est l'hépatite fulminante, rare (1 cas pour 1000 hépatites aiguës) mais grave car elle aboutit au décès en l'absence de

transplantation hépatique. Si le virus persiste plus de 6 mois, le patient devient alors porteur chronique du virus de l'hépatite B. Selon l'âge du patient, le risque de devenir porteur chronique diffère. Plus l'infection survient tôt, et plus le risque de portage chronique est important. Par exemple, ce risque est de 90% en cas d'infection à la naissance, 30% si le patient est âgé de 4 ans et inférieur à 10% en cas de survenue chez les adultes de 20 à 40 ans.

Les patients ayant une hépatite B chronique ont un risque de 8% à 20% de développer une cirrhose dans les 5 ans. De plus, environ 2% par an des patients ayant une cirrhose ont un risque de développer un cancer primitif du foie. Il est estimé que 15% à 25% des porteurs chroniques vont décéder de telles complications [80].

L'hépatite B chronique peut donc générer de graves conséquences chez les porteurs. Des traitements existent, permettant de réduire les risques de complications et la réplication virale et de limiter le risque de transmission du virus. Cependant, à l'heure actuelle, la guérison complète n'est que rarement obtenue [81]. La prévention des individus contre ce virus est donc importante. Parmi les moyens de prévention tels que le préservatif, l'utilisation de seringues stériles, la décontamination du matériel de soin et la vaccination. Cette dernière reste la plus efficace.

III-

Hépatite B au cours de la grossesse

A. Nature du problème

1. Influence de l'infection par le VHB sur le déroulement de la grossesse

Dans une étude cas-témoins de 253 femmes Chinoises enceintes et porteuses de l'AgHBs, appariées à 253 femmes non porteuses de l'AgHBs, l'infection par le VHB augmentait la fréquence du diabète gestationnel et la menace d'accouchement prématuré [82]. Le risque de l'amniocentèse a été étudié dans une étude prospective incluant 28 femmes porteuses de l'AgHBs [83]. Parmi ces 28 femmes, 21 couples mère-enfant ont été étudiés (AgHBe chez une seule mère), et aucun des 21 enfants n'était porteur de l'AgHBs sur le test effectué entre 9 et 15 mois. Tous les enfants avaient bénéficié d'une sérovaccination dès la naissance [83].

2. Influence de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHB

Peu d'études ont été consacrées au rôle de la grossesse sur l'infection par le VHB. Des phénomènes de réactivation ont été rarement rapportés durant la grossesse [84]. Des séroconversions AgHBe / anticorps anti-HBe, mais également des séroconversions AgHBs/anticorps anti-HBs ont été observées durant le post-partum [84]. Dans une étude rétrospective, il a été montré que la charge virale augmentait en fin de grossesse ou lors du post-partum, quelque soit le statut HBe [85]. En pratique, une réactivation du VHB doit être évoquée en cas de signes cliniques évocateurs d'hépatopathie, et le diagnostic différentiel doit être fait avec une hépatopathie intercurrente ou une hépatopathie gravidique

[86]. Dans tous les cas, le niveau de répllication du VHB doit être évalué à nouveau à distance de l'accouchement.

3. Facteurs de risque de l'hépatite B chez la femme enceinte

Des données épidémiologiques complètes ont pu être collectées pour 1597 femmes sur les 2303 étudiées. La comparaison entre deux groupes, l'un constitué par les 92 femmes positives pour l'AgHBs et l'autre comportant 1505 femmes séronégatives, n'a trouvé aucune différence significative pour les différents facteurs étudiés sauf pour les antécédents familiaux d'hépatite B qui étaient significativement plus élevés chez les femmes infectées par le VHB (13 % versus 4,8 %, $p < 0,05$) (Tableau V) [87].

	Femme AgHBs(+)		Femme AgHBs(-)		p
	n	%	n	%	
Antécédents personnels d'ictère	4	4,3	25	1,6	NS
Antécédents familiaux d'hépatite B	12	13	72	4,8	0,0005
Antécédents de transfusions	3	3,2	31	2	NS
Antécédents de chirurgie	11	11,9	133	8,8	NS
Tatouage ou scarifications	3	3,2	107	7,1	NS
Total de femmes testées	92	100	1505	100	

Tableau v : Facteurs de risque du portage de l'AgHBs chez la femme enceinte [87].

Ce résultat concorde avec les travaux antérieurs qui avaient trouvé que l'acquisition de la maladie se faisait avant l'âge de 20 ans, plaidant en faveur d'une transmission horizontale intrafamiliale ou inter-enfants durant l'enfance et l'adolescence [88]. La transmission intrafamiliale à un jeune âge semble être le mode de contamination le plus important et un dépistage précoce de l'infection chez les femmes permettrait la protection par vaccination de toutes les personnes vivant sous le même toit, ainsi que celle du partenaire.

B. Epidémiologie : importance du problème

1. Caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite B dans le monde

De toutes les hépatites virales, l'hépatite B reste la plus répandue dans le monde, la plus redoutée du fait de son potentiel cirrhogène et oncogène, mais aussi la plus déroutante du fait de sa pérennisation [4]. Pourtant, l'hépatite virale B (HVB) est de loin la plus anciennement connue et la plus étudiée des hépatites [40]. Alors que la vaccination date de 1982 et a mondialement prouvé son efficacité, malgré le vent de contestations injustifiées, le virus de l'hépatite B (VHB) gardera longtemps la « vedette » en raison de la facilité de sa transmission, de sa chronicité, de sa variabilité constante et de l'émergence de sa résistance aux antiviraux. Les caractéristiques épidémiologiques, sans cesse en évolution, guident les principes de prévention et de traitement et rendent licite cette mise au point.

L'HVB reste un problème de santé mondiale avec deux milliards de personnes exposées et 350 millions de porteurs-transmetteurs de l'antigène de surface (Ag HBs). La prévalence est variable selon le continent, le pays, les régions, voire même les populations d'un même pays.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) distingue différents niveaux d'endémicité : faible (< 2 %), moyen (2 à 7 %) et fort (> 8 %) (Fig.6)[90].



Figure 6 : Prévalence du VHB et incidence de l' hépatocarcinome [90].

- les zones de forte endémicité (> 8 % de la population générale est infectée de manière chronique), telles l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-Est, l'Extrême-Orient,
- les zones d'endémicité intermédiaire (2 à 7 % de la population est infectée de manière chronique), comme l'Afrique du Nord, l'Europe du Sud et de l'Est, l'Amérique latine, l'Inde, le Japon,
- les zones de faible endémicité (< 2 % de la population est atteinte d'infection chronique), comme l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et du Nord.

L'immense réservoir mondial du virus de l'hépatite B explique la pérennisation de la maladie, la morbidité et la mortalité par cirrhose ou hépatocarcinome (HC) qui concernent 15 à 40 % des patients porteurs-transmetteurs de l'Ag HBs [76,77]. L'incidence annuelle de l'HC reste encore préoccupante (10 à 150/100 000 habitants dans les zones de forte endémie). Malgré les efforts de généralisation de la vaccination, le VHB est la dixième cause de décès dans le monde. Les données récentes, recueillies en 2005 par l'Institut de veille sanitaire (InVS), mettent en exergue une plus forte prévalence chez les hommes (1,19 % contre 0,16 % pour les femmes) et en particulier chez ceux âgés de 18 à 29 ans et de 50 à 59 ans [89], ainsi chez les personnes originaires de l'Afrique subsaharienne (Tableaux VI et Fig. 7) [90].

	%	IC à 95 %
Europe	0.58	0.33 - 1.02
Afrique du nord	0.36	0.07 - 1.89
Moyen orient	1.61	0.47 - 5.41
Afrique sub-saharienne	3.75	1.76 - 7.81
Asie – Pacifique	1.36	0.43 - 4.25
Amerique (nord sud)	0.22	0.03 - 1.87

Tableau VI : Estimation du taux de prévalence du portage de l'Ag HBs selon le continent de naissance [90].

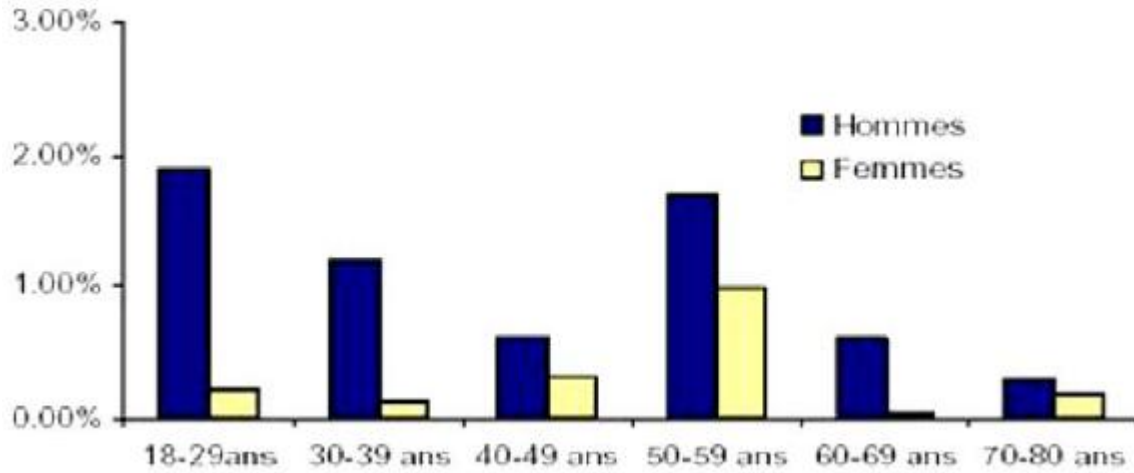


Figure 7: Estimation du taux de prévalence (IC 95 %) de portage de l'Ag HBS/âge et sexe [90].

2. Infection aiguë à VHB au cours de la grossesse

Etant donné le temps d'incubation parfois long, une hépatite B aiguë se déclarant au cours du post-partum peut aussi entraîner une contamination du bébé, la maman ayant été virémique au moment de l'accouchement sans qu'elle n'ait encore les manifestations cliniques. En cas d'hépatite au cours du 3^e trimestre, le virus se répliquant au moment de l'accouchement, il est transmis dans 65 à 100 % des cas [8]. Le risque pour l'enfant est quasiment nul si la mère a le temps de guérir de son hépatite avant l'accouchement.

Le système de notification obligatoire des hépatites B aiguës, réintroduit en 2003 et géré par l'InVS en France [91], a estimé une exposition à risque prénatal de 0,2 %, soit 2 nourrissons de moins d'un an, nés de mère porteuse de l'Ag HBs, dont aucun n'avait bénéficié d'une sérovaccination à la naissance [92].

3. Prévalence du portage de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et en âge de Procréer

En France, la prévalence de l'AgHBs chez la femme enceinte varie de 0,54 à 1,56 % [84]. Dans cette étude, l'AgHBs était mis en évidence quelle que soit l'origine ethnique, mais la prévalence de l'infection par le VHB était significativement plus élevée chez les femmes immigrées (venant de pays de forte prévalence) que chez les femmes Françaises. Cette étude a incité au dépistage systématique de l'AgHBs durant la grossesse, sans tenir compte des facteurs de risque.

Une autre étude multicentrique a été réalisée peu après la mise en place du dépistage obligatoire en 1992 dans 12 centres universitaires Français chez 21476 femmes (16351 femmes d'origine Française et 5125 d'origine étrangère) [84]. Dans cette étude, la prévalence moyenne de l'AgHBs était de 0,72 % (extrêmes : 0,13 % à 2,99 %) selon les centres. Cette étude a confirmé la différence de prévalence de l'AgHBs entre les femmes Françaises (0,15 %) et les femmes immigrées (2,56 %) [84]. La présence de l'antigène HBe (AgHBe) et/ou de la positivité de l'ADN du VHB était notée dans 16 à 31 % des cas.

Dans une étude réalisée entre 1984 et 1998 au CHU de Limoges, la prévalence de l'AgHBs était relativement stable à 0,65 % [93]. La prévalence de l'AgHBs rapportée par ces études chez la femme enceinte est supérieure à la prévalence globale observée chez les femmes (0,16 %) dans l'enquête effectuée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) entre 2003 et 2004 auprès des assurés sociaux du régime général [94]. Cette différence est surtout liée à la composition des populations étudiées. En effet, selon le rapport de l'InVS, la prévalence de l'infection par le VHB était associée au pays de naissance et à l'usage de drogues par voie intraveineuse, mais également à d'autres facteurs comme par exemple,

le niveau socio-économique, le niveau d'éducation, un séjour d'au moins 3 mois en institutions, et le lieu de résidence en Métropole. Ces résultats confirment l'intérêt du dépistage obligatoire durant la grossesse, et incitent à promouvoir le dépistage en dehors de la grossesse, en particulier chez les personnes en situation de précarité.

La Tunisie est à moyenne endémicité pour le VHB avec un taux de portage chronique de l'AgHBs variant de 4 à 7 % dans la population générale [87]. Sur le plan moléculaire, il a été décrit une forte circulation de mutants pré-core ou de mutants de la base du promoteur du core caractérisés par l'absence d'AgHBe malgré la réplication virale [95,96]. Très peu de données sont disponibles quant à la séroprévalence de l'infection par le VHB chez la femme enceinte et sur les risques de transmission de la mère à l'enfant. L'évaluation de la réplication virale chez la mère n'est pas de pratique courante et, si elle est faite, la prophylaxie néonatale n'est renforcée que si l'AgHBe est présent.

Une étude a été effectuée chez 2303 femmes enceintes tunisiennes qui ont consulté à la maternité du centre hospitalier universitaire Farhat-Hached de Sousse (centre tunisien) et aux dispensaires régionaux de la ville de Sousse durant la période allant de janvier à août 2007, retrouve une prévalence de l'AgHBs de 4 %. Ce résultat est presque identique à celui rapporté par une ancienne étude qui date du début des années 1990 et qui estime une prévalence de l'AgHBs entre 3 et 4 %. Cette stabilité relative peut être expliquée par le fait que la population étudiée, dont l'âge moyen est de 29 ans, n'a pas été concernée par le programme national de vaccination des nourrissons qui n'a débuté que depuis fin 1995. En dehors de cette tranche d'âge ciblée par le programme élargi de vaccination, la prévention n'est systématique que dans certaines populations

à risque ; ce qui explique la faible proportion (1,4 %) de femmes enceintes rapportant la notion de vaccination antérieure dans cette étude [87].

Sur les 92 femmes positives pour l'AgHBs, 95,6 % (88/92) avaient un profil AgHBe(-), Ac AntiHBe(+); seulement quatre femmes étaient positives pour l'AgHBe.

Dans les pays où des campagnes supplémentaires de vaccination contre le VHB existent, une baisse significative des marqueurs du VHB a été notée chez les femmes enceintes.

En Sicile par exemple, des campagnes de vaccination ont été réalisées et le taux d'anti-HBc est passé de 18 % chez les femmes âgées de plus de 40 ans à 1,7% chez les jeunes femmes dont la tranche d'âge était ciblée par ces campagnes [97].

La prévalence de l'AgHBs dans les régions du pays du pourtour méditerranéen, telles que la Grèce (3,8 %) et la Turquie (4,2 %) [98]; elle est, cependant, moins élevée dans des pays de la rive nord, tels que l'Italie ou l'Espagne [93,97,99].

Des prévalences plus élevées ont été notées en Libye et en Égypte [24]. Ces prévalences sont concordantes avec le niveau d'endémicité de l'infection dans ces pays [3].

A Madagascar de fortes proportions d'enfants de moins de 5 ans sont porteurs de l'Ag HBs, 10 à 35% environ selon le lieu, et avec au moins un marqueur sérologique d'infection [100].

C. Dépistage prénatal de l'hépatite B chez la femme enceinte

1. Objectifs :

L'objectif principal de ce dépistage est l'identification des femmes enceintes infectées par le VHB afin de permettre la prévention de la transmission mère enfant au moment de l'accouchement. En effet, il permet une sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B. L'instauration précoce, dans les 12 heures suivant l'accouchement, d'une prophylaxie associant l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs d'une part et la vaccination d'autre part chez le nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs. Il convient par ailleurs de tenir compte des recommandations générales de dépistage de l'hépatite B (hors contexte de grossesse) : le dépistage doit permettre, outre une prise en charge thérapeutique adaptée, de fournir des conseils sur les précautions particulières à prendre pour éviter la transmission du virus à l'entourage[101].

2. Principales modalités

2.1 Le dépistage maternel biologique :

Le dépistage maternel biologique de l'hépatite B repose en première intention sur la recherche de l'Ag HBs au moyen de techniques immuno enzymatiques (*Enzyme- Linked Imunosorbent Assay* : ELISA).

Si ce dernier est positif, il peut être utile de déterminer s'il existe une répllication virale élevée afin d'adapter la séroprophylaxie à la naissance. En cas de détection de l'Ag HBe, le risque de transmission au nouveau né est particulièrement élevé. Lorsque l'Ag HBe est négatif mais que les transaminases

sont augmentées, une recherche de l'ADN viral peut être utile pour confirmer une multiplication virale active et l'infection par un virus mutant [5].

2.2 L'intervention :

L'instauration précoce, dans les 12 heures suivant l'accouchement, d'une prophylaxie associant l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs d'une part et la vaccination d'autre part chez le nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs permet de prévenir la transmission périnatale du VHB de façon efficace [5,102].

Le schéma actuel de sérovaccination prévoit trois injections vaccinales (naissance, 1 mois et 6 mois) avec un vaccin autre que HBVAX-PRO 5mg et l'administration de 100 UI d'immunoglobulines spécifiques anti HBs par voie intramusculaire, dans des sites différents. Un schéma à quatre doses est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. Un contrôle sérologique avec recherche de l'Ag HBs et titrage des anticorps anti HBs doit être réalisé un à quatre mois après la dernière injection vaccinale [103].

3. Les politiques et pratiques de dépistage de l'hépatite B dans les pays développés

Le dépistage prénatal de l'hépatite B fait l'objet de recommandations très concordantes dans les pays développés depuis 1990 (Tableau VII). Il repose ainsi sur la détection de l'Ag HBs proposée systématiquement ou plus rarement dans un cadre obligatoire à toutes les femmes enceintes.

Ce dépistage est réalisé en général au cours de la première consultation prénatale, plus rarement au troisième trimestre de la grossesse.

Tableau VII : Recommandations en matière de dépistage prénatal de l'hépatite B en Europe et dans certains pays développés.

Pays organisme	population	fréquence/moment de réalisation	Explorations complémentaires	schéma de vaccination
Australie RANZCOG 2008 [104]	Toutes les femmes enceintes proposition systématique	1ère consultation prénatale	Recherche Ag HBe Ac anti HBe,ADN VHB ± PCR	Administration Ig contre hépatite B à la naissance. vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 2, 4 et 6 ou 12 mois)
Belgique KCE 2004 [105]	Toutes les femmes enceintes proposition systématique	1ère consultation prénatale	Recherche Ag HBe Ac anti HBe	ND
Canada Agence de la santé publique du Canada 2008 [106]	Toutes les femmes enceintes proposition systématique	1ère consultation prénatale Répétition possible avant l'accouchement si facteurs de risque	Recherche Ag HBe Ac anti HBe, ADN VHB	Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis 1 et 6 mois)
Danemark Cowan et al 2006 [107]	Toutes les femmes enceintes proposition systématique	1ère consultation prénatale	ND	Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis à 5 semaines, 2 et 12 mois)
Etats Unis USPSTF,2004 [108,109] ACIP , 2005 [110] AAFP, 2005 [111]	Toutes les femmes enceintes proposition systématique	1ère consultation prénatale Répétition possible avant l'accouchement si facteurs de risque	ND	Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis à 2,4 et 6 mois)

<p>Italie Bonanni 1998 [112]</p>	<p>Toutes les femmes enceintes obligatoire</p>	<p>3 ème trimestre de grossesse</p>	<p>pas d'explorations complémentaires nécessaires</p>	<p>Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis à x mois)</p>
<p>Nouvelle Zélande RANZCOG 2008 [104]</p>	<p>Toute les femmes enceinte proposition systématique</p>	<p>1ère consultation prénatale</p>	<p>ND</p>	<p>Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis à 2,4 et 6 ou 12 mois)</p>
<p>Pays Bas Grosheide et al 1995 Iwarson 1998 [113,114]</p>	<p>Toute les femmes enceintes proposition systématique</p>	<p>1^{er} trimestre de grossesse</p>	<p>Recherche Ag HBe Ac anti HBc</p>	<p>Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant naissance (puis à 3, 4, 5 et 11 mois)</p>
<p>RoyaumeUnis NICE 2008 [115]</p>	<p>Toute les femmes Enceintes</p>	<p>1ère consultation prénatale</p>	<p>Recherche Ag HBe</p>	<p>Administration Ig contre hépatite B à la naissance</p>
<p>Suisse OFSP 2007 [116]</p>	<p>Toute les Femmes enceintes proposition systématique</p>	<p>1^{er} ou 3ème trimestre de grossesse Au choix du praticien</p>	<p>pas d'explorations complémentaires</p>	<p>Administration Ig contre hépatite B à la naissance vaccination dans les 12 heures suivant la naissance (puis à 1et 6mois)</p>

ND : Non Disponible

En France, le dépistage obligatoire de l'antigène HBs doit être réalisé au sixième mois de grossesse (quatrième consultation prénatale) et ce depuis 1992, avec un rappel de cette obligation dans une circulaire en 2004 [117,118 ,119]. Le traitement du nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBS est codifié [120].

L'administration d'immunoglobulines anti-HBs et la vaccination dans les 24 premières heures suivant la naissance sont recommandées pour les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs. Ces dispositions ont été rappelées par une circulaire en 2004, dont l'application n'a pas fait l'objet d'évaluation ou de suivi [119]. La seule étude disponible est basée sur des données administratives, limitées au régime général de l'Assurance Maladie et a un département : elle estimait que plus de 20 % des femmes enceintes échappaient au dépistage en 1999[121]. De plus, la prévalence de l'Ag HBs au cours de la grossesse est seulement documentée par un travail ancien et dans une population non représentative de parturientes d'un hôpital universitaire [104]. Selon le rapport 2004 de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) sur la prévalence des hépatites virales dans la population française métropolitaine âgée de 18 à 80 ans et examinée en centres d'examen de santé, la Picardie appartient à la zone de plus forte prévalence avec 1,12 % (zone Nord- Est). Les données, déclinées sur un mode univarié, ne permettent pas de préciser la prévalence chez les femmes en périodes d'activité génitale [122].

4. Choix du moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B

La question principale dans le cas du dépistage prénatal de l'hépatite B porte sur le moment de réalisation du dépistage au cours de la grossesse. Dans la mesure où une évaluation des pratiques de dépistage de l'antigène HBs

au cours de la grossesse et de sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs est prévue dans le cadre de l'enquête ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance). En 2010, il n'est en effet pas apparu opportun, au moment du démarrage de ce projet, d'aborder la question spécifique des pratiques de dépistage et de sérovaccination dans le cadre de ce rapport d'orientation.

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'intérêt de différents moments de réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse. Une synthèse des bénéfices et risques est donc proposée, issue des discussions au sein du groupe de travail.

Plusieurs options ont été examinées :

- Maintien du dépistage prénatal au sixième mois de grossesse ;
- Réalisation du dépistage au cours de la première consultation prénatale ;
- Réalisation du dépistage au troisième trimestre ou adjonction d'une nouvelle recherche de l'Ag HBs en fin de grossesse.

Les recommandations publiées depuis 1990 dans un certain nombre de pays développés préconisent la réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours du premier trimestre de grossesse (1ère consultation prénatale) dans la grande majorité des cas (Tableau VII). Parfois, cette recommandation est assortie d'une proposition de renouvellement de la recherche de l'Ag HBs avant l'accouchement en présence de facteurs de risque (usage de drogues injectables, comportements sexuels à risque, antécédent d'infection sexuellement transmissible). Enfin, plus rarement, ce dépistage doit être réalisé au troisième trimestre de la grossesse. Ces recommandations ne développent malheureusement aucun argument à l'appui des choix préconisés.

Une étude descriptive publiée en 1997 dont l'objectif était de comparer la surveillance prénatale dans 9 services de gynécologie obstétrique situés dans 8 pays européens mettait ainsi en évidence la relative convergence des pratiques de dépistage prénatal de l'hépatite B [123]: l'examen sérologique était effectué en routine à l'occasion de la première consultation prénatale dans 7 services sur 9 (correspondant à 6 pays sur 8). Seuls 3 services (Liège, Strasbourg et Tübingen) réalisaient ce dépistage au cours du 2ème et 3ème trimestres de la grossesse.

En France, aucun document justifiant le choix du sixième mois de grossesse comme moment de réalisation du dépistage de l'Ag HBs n'a été retrouvé.

Les quelques données actuellement disponibles sur les pratiques de dépistage prénatal de l'hépatite B suggèrent que jusqu'à un quart des femmes enceintes échapperaient à ce dépistage, sans qu'il soit possible de déterminer un lien éventuel avec le moment de la grossesse auquel ce dépistage est effectué.

Par ailleurs, il semble exister une certaine variabilité des pratiques en matière de moment de réalisation du dépistage prénatal de l'hépatite B. Ainsi, selon une étude réalisée par l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) Ile-de-France en 2002, portant sur la prescription des sérologies des hépatites virales B et C, seules 40 % des prescriptions s'inscrivant dans le cadre du dépistage prénatal de l'hépatite B étaient effectuées au sixième mois de grossesse, 39 % étant réalisées au cours du premier trimestre de la grossesse[124]. De même, une analyse de l'activité de dépistage des marqueurs de l'hépatite B chez les femmes enceintes au CHU de Limoges entre 1984 et 1998 a montré que ce dépistage était réalisé dans 31 % des cas au premier trimestre, dans 42 % des cas au deuxième trimestre et dans 27 % des cas au troisième trimestre [122].

Le choix du sixième mois de grossesse comme moment de réalisation de la recherche de l'Ag HBs peut être justifié par la proximité de cette période avec l'intervention éventuelle (c'est-à-dire la sérovaccination des nouveaux nés en cas de portage de l'Ag HBs). Par ailleurs, il permet de tenir compte du risque d'un accouchement prématuré.

La réalisation du dépistage de l'Ag HBs au cours de la première consultation prénatale a pour intérêt principal de permettre un regroupement de l'ensemble des sérologies de dépistage en un même temps, limitant ainsi les risques d'oubli. Elle pourrait par ailleurs s'avérer particulièrement pertinente chez certaines femmes enceintes considérées comme à risque élevé d'exposition (femmes ayant des comportements sexuels à risque, provenant de zones de forte endémie, usagères de drogues par voie intraveineuse ou intra nasale, exposées dans le cadre d'une activité professionnelle) dans une perspective de protection de l'entourage familial au-delà de celle de l'enfant à naître. Enfin, la proposition d'une prise en charge adaptée précoce aux femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs pourrait permettre une réduction de la charge virale et donc une diminution des risques de transmission périnatale.

La réalisation de la recherche de l'Ag HBs en fin de grossesse peut permettre la détection de primo infections survenues en cours de grossesse [101]. Cependant, au regard de l'incidence actuelle de l'hépatite B chez les femmes en âge de procréer, il semble que le bénéfice d'une telle stratégie ne concernera que les seules femmes considérées comme à risque élevé d'exposition. Par ailleurs, elle ne prend pas en compte le risque d'un accouchement prématuré.

Enfin, la réalisation du dépistage de l'hépatite B au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse permet de tenir compte des primo infections guéries survenues en début de grossesse. Cependant, là encore, un tel événement

reste rare. Dans tous les cas de figure, l'importance de la recherche de l'Ag HBs au moment de l'accouchement doit être rappelée, si celle-ci n'a pu être réalisée avant.

5. Traçabilité du dépistage de l'Ag HBs :

La traçabilité du dépistage de l'Ag HBs était définie par la présence de l'imprimé du laboratoire ou d'une note manuscrite du résultat dans les dossiers examinés.

Une étude transversale multicentrique a été réalisée en Picardie (France), sur la période du 1er janvier au 31 décembre 2006. Cette région du Nord-Est de la France compte 1 886 000 habitants répartis sur 3 départements (Somme, Aisne et Oise), avec 20 maternités privées et publiques. Le critère d'inclusion était un accouchement au-delà du sixième mois de grossesse d'un enfant né vivant. L'échantillon de l'étude a été obtenu par une randomisation selon la méthode du sondage aléatoire simple par prélèvement à partir de tables de nombres au hasard. Mille cent quatre-vingt dix-huit dossiers ont été inclus, représentant 5,4 % du total des naissances de 2006 ($n = 22\ 114$ naissances répertoriées). Il a été stratifié par établissement selon le nombre d'accouchements afin d'être représentatif de la situation régionale, avec une moyenne de 60 dossiers (médiane : 58 ; extrêmes : 12–133). Vingt-quatre dossiers ont été pris sur la liste complémentaire (date d'inclusion erronée ou non-disponibilité aux archives).

L'absence de traçabilité dans les dossiers concerne 119 cas soit 9,9 % des dossiers. Pour 5 maternités la traçabilité est totale, mais les effectifs de l'échantillonnage sont inférieurs à 30 pour 3 maternités et la traçabilité a pu être surestimée (Fig.7)[125]. Parmi ces 119 cas, un contact auprès de laboratoires

d'analyses médicales a permis dans 33 cas de s'assurer que le dépistage avait été réalisé. Le statut est donc resté inconnu pour 86 femmes sur 1198. Pour 3 des 4 maternités où la traçabilité est la moins bonne, le résultat est validé par un effectif de dossiers importants (88 dossiers examinés en moyenne). Pour les mères dont le dépistage n'est pas tracé, il n'est jamais mentionné dans les dossiers la réalisation d'un dépistage en urgence le jour de l'accouchement ou d'une sérovaccination du nouveau-né [125].

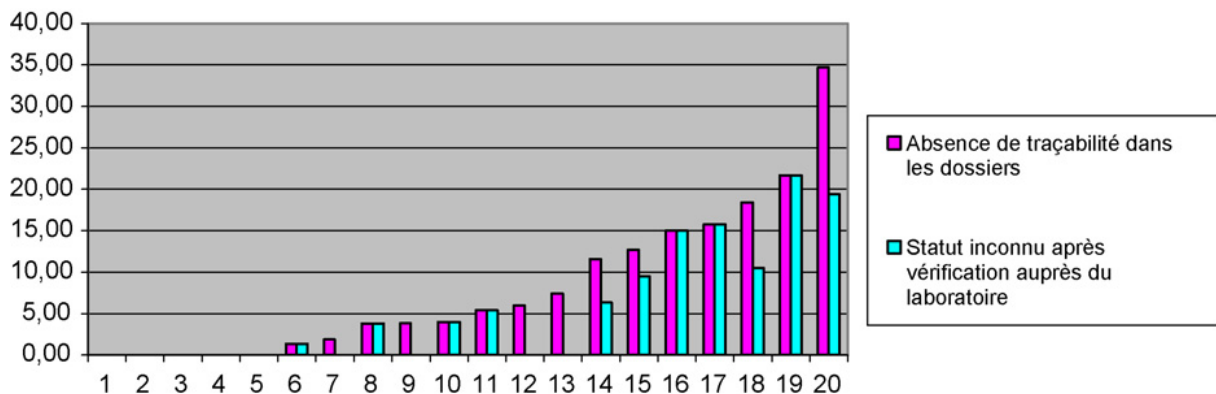


Fig. 7: Pourcentage de femmes enceintes de statut inconnu dans chaque maternité [125].

En Tunisie, le dépistage de l'AgHBs n'est pas encore fait de façon systématique lors de la grossesse chez les femmes tunisiennes, du moins dans le secteur public ; ce dépistage systématique constitue pourtant l'un des moyens les plus importants pour la prévention de la transmission du VHB de la mère à l'enfant. Une étude a montré que la majorité des femmes testées (96,8 %) ignoraient leur statut sérologique vis-à-vis du VHB et uniquement 1,4 % ont été vaccinées avant leur grossesse [125].

L'absence d'un dépistage de l'infection VHB effectué en prénuptial est également possible pour certaines de ces femmes ; cela augmente le risque de transmission sexuelle qui devient actuellement le mode de transmission

majeur du VHB dans les pays où le contrôle des dons de sang est fait systématiquement.

Selon une étude rétrospective effectuée au centre hospitalier de Pau en France au cours de deux années consécutives : 2002 et 2003, 2891 accouchements ont donné naissance à 2918 enfants : 2744 femmes avaient été dépistées avant l'entrée à la maternité (94,92 % des femmes) ; 135 femmes (4,66 %) ont été dépistées en urgence à l'entrée dans le service ; 12 femmes (0,42 %) n'ont pas été dépistées, ou le résultat n'a pas été retrouvé. Parmi les femmes dépistées, deux femmes porteuses de l'antigène HBs (0,07 %) ont accouché pendant la période d'étude. Elles étaient porteuses saines : présence de l'antigène HBs, absence d'antigène HBe et présence d'anticorps anti-HBe. Leurs pays de naissance étaient le Maroc et le Portugal. Dans ces 2 cas, les enfants ont reçu une sérovaccination avant 24 h et ont bénéficié, ensuite, de 3 autres injections vaccinales. Ils ont un taux d'anticorps anti-HBs protecteur, vérifié après la quatrième injection de vaccin. Les femmes sont suivies : elles sont cliniquement normales, porteuses de l'antigène HBs, sans antigène HBe, avec présence d'anticorps anti-HB e et taux faible d'ADN viral. Les conjoints étaient vaccinés avec des anticorps à taux protecteur [126].

La population de l'agglomération paloise est environ de 181 000 habitants. Pendant la période d'étude, les autres établissements ont réalisé, par ailleurs, à Pau 3264 accouchements. Le dépistage de l'antigène HBs a concerné, à l'hôpital de Pau 99,58 % des grossesses. Ce chiffre devrait être de 100 %. Il est satisfaisant si on le compare avec les résultats d'études antérieures [126].

Deux enquêtes ont été réalisées par le Service médical de l'Assurance Maladie en Haute Vienne et dans la région Auvergne respectivement en 1999 et 2004 [93,127]. Dans les deux cas, il s'agissait d'évaluer l'existence du dépistage,

la qualité de la prescription et celle de l'exécution. La première étude cherchait également à apprécier les pratiques de sérovaccination chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs. La population d'étude incluait les femmes enceintes relevant du Régime général de l'Assurance maladie ayant présenté au remboursement des actes de biologie en rapport avec l'hépatite B pendant la période de recrutement (date présumée de début de grossesse comprise entre le 1er janvier 1998 et le 28 février 1999 dans le premier cas et date présumée de grossesse déclarée au cours du deuxième trimestre 2001 dans le 2ème cas). Sur une population de 1 235 femmes enceintes bénéficiaires du Régime général en Haute Vienne⁵, le dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse n'avait pas été réalisé chez 322 femmes (26 %) [93]. La prescription avait été effectuée dans 81 % des cas par un gynécologue et dans 18 % des cas par un médecin généraliste. Elle était considérée comme précise dans 39,5 % des cas, imprécise dans 52,3 % des cas, erronée dans 7,7 % des cas et illisible dans 0,5 % des cas. Les laboratoires d'analyses de biologie médicale avaient effectué la recherche de l'Ag HBs seul dans 75,9 % des cas, associé à d'autres paramètres dans 9,1 % des cas. Les sérologies pratiquées ne comportaient pas la recherche de l'Ag HBs dans 15 % des cas. Parmi les 913 femmes ayant bénéficié d'un dépistage, 5 étaient porteuses de l'Ag HBs (0,54 %) parmi lesquelles 4 étaient d'origine étrangère. Seulement trois nouveau-nés avaient bénéficié d'une sérovaccination. Les éléments fournis par cette étude sont relativement inquiétants. En effet, seulement les 3/4 des femmes ont eu un dépistage. [93].

Des résultats identiques ont été retrouvés en Auvergne [127]. Ainsi, sur un total de 2485 femmes enceintes relevant du Régime général, 644 n'avaient pas bénéficié d'un dépistage de l'hépatite B présenté au remboursement (26 %). La prescription était établie par un gynécologue dans 78,3 % des cas et par un

médecin généraliste dans 20,6 % des cas. Elle comportait la recherche de l'Ag HBs seul dans 69 % des cas, plusieurs paramètres associés ou non à l'Ag HBs dans 23,2 % des cas ou était imprécise dans 8,1 % des cas. La recherche de l'Ag HBs seul avait été pratiquée par les laboratoires d'analyses de biologie médicale dans 74,7 % des cas. Les résultats de ces enquêtes locales mettent ainsi en évidence les pratiques sous optimales de dépistage de l'hépatite B au cours de la grossesse. Ils devront être confirmés par une étude au niveau national.

6. Conduite à tenir en cas de positivité l'AgHBs lors de dépistage au cours de la grossesse

La découverte de la positivité de l'AgHBs lors d'un test de dépistage doit être confirmée sur un deuxième prélèvement. S'agissant d'un test de dépistage, la femme séropositive pour l'AgHBs est habituellement une porteuse chronique de l'AgHBs jusque-là méconnue. La mise en évidence de la positivité de l'AgHBs chez la future mère doit conduire à une démarche systématique qui comporte 3 volets :

- ❖ En premier lieu, il faut clairement informer la future mère de cette infection par le VHB et de la nécessité d'une sérovaccination de son enfant dès la naissance. Afin que la sérovaccination ne soit pas retardée à la naissance, la séropositivité pour l'AgHBs doit être clairement mentionnée dans le dossier de la maternité. Les sérologies des hépatites C, Delta et du VIH doivent aussi être demandées.
- ❖ En second lieu, une enquête sérologique pour le VHB (AgHBs, anticorps anti-HBc et anticorps anti- HBs) doit être systématiquement proposée dans l'entourage familial et chez les partenaires.

- ❖ Enfin, un bilan complémentaire doit être effectué à la femme enceinte, numération formule plaquettes, taux de prothrombine et bilan hépatique. La connaissance du statut AgHBe/anticorps anti-HBe et du niveau de réplication virale (ADNVHB) sont également utiles.

Idéalement, la femme porteuse de l'AgHBs doit être vue en consultation d'hépatologie avant l'accouchement, ce qui permet d'établir un premier contact, de vérifier la conduite à tenir, et d'expliquer l'intérêt du suivi ultérieur. Si cette consultation n'est pas réalisable durant la grossesse, elle peut avoir lieu dans les semaines qui suivent l'accouchement mais il est préférable qu'il y ait eu un contact téléphonique entre l'équipe obstétricale (le plus souvent la sage-femme) et l'hépatologue [84].

D.Diagnostic biologique de l'hépatite B

Les outils virologiques utiles pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique des hépatites virales liées au virus de l'hépatite B (VHB) sont à la fois sérologiques et moléculaires. A côté des tests classiques de détection des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre eux, de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une quantification plus sensible et plus précise de l'ADN viral. De nouveaux marqueurs, comme le génotype du VHB ou le profil des substitutions amino - acidiqes associées à la résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques, pourraient également trouver une indication en pratique clinique.

1. Les tests virologiques classiques

Sept marqueurs virologiques ont une utilité en pratique clinique, dont six marqueurs sérologiques et un marqueur moléculaire, l'ADN VHB.

1.1 Tests sérologiques de détection des antigènes du VHB et des anticorps anti-VHB

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de type ELISA (enzyme-linked immunosorbent-assay). Ces tests sont appelés « sandwich » car l'antigène ou l'anticorps recherchés sont pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène ou entre un antigène et un anti-anticorps lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses. Six marqueurs sérologiques peuvent être cherchés par les méthodes immuno-enzymatiques : l'antigène de surface du VHB (AgHBs), les anticorps anti-HBs, l'antigène « e » du VHB (AgHBe), les anticorps anti-HBe, les anticorps dirigés contre la protéine de capsid du VHB (anticorps anti-HBc totaux ou de type IgM). La sensibilité et la spécificité des tests de détection de l'AgHBs ont été récemment améliorées [128]. Les résultats faussement positifs sont très rares, mais une première détection de l'AgHBs doit toujours être confirmée par un test de neutralisation. Dans les circonstances suivantes, l'AgHBs peut ne pas être détectable par les techniques usuelles au cours d'une infection chronique par le VHB :

- (i) infection par un virus mutant de l'AgHBs qui porte des substitutions amino-acidiques sur la séquence de l'AgHBs qui empêchent sa détection par les tests sérologiques usuels (on parle d'hépatite B « occulte ») [129,130] ;
- (ii) très faible niveau de répllication virale chez un porteur inactif du virus ou chez un patient recevant une chimiothérapie antivirale efficace ;

(iii) infection associée par le virus de l'hépatite delta qui inhibe la réplication du VHB. Des résultats faussement positifs de détection des anticorps anti-HBc peuvent rarement être rencontrés chez des malades qui n'ont jamais été en contact avec le VHB.

1.2 Tests moléculaires de détection et de quantification de l'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques reposent classiquement sur deux types de techniques :

- ❖ les méthodes d'amplification de la cible, de type polymérase chain reaction (PCR).
- ❖ les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés.

Ces techniques sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dite « en temps réel » [131].

Il est important de noter que tous les tests n'ont pas les mêmes performances en termes de sensibilité, mais aussi en termes d'éventail de détection (fig.9) [132].

Ceci est important car certains tests peuvent ne pas quantifier des charges virales très élevées, nécessitant donc une dilution des échantillons sériques pour une détermination précise de celle-ci, si elle est supérieure au seuil de détection.

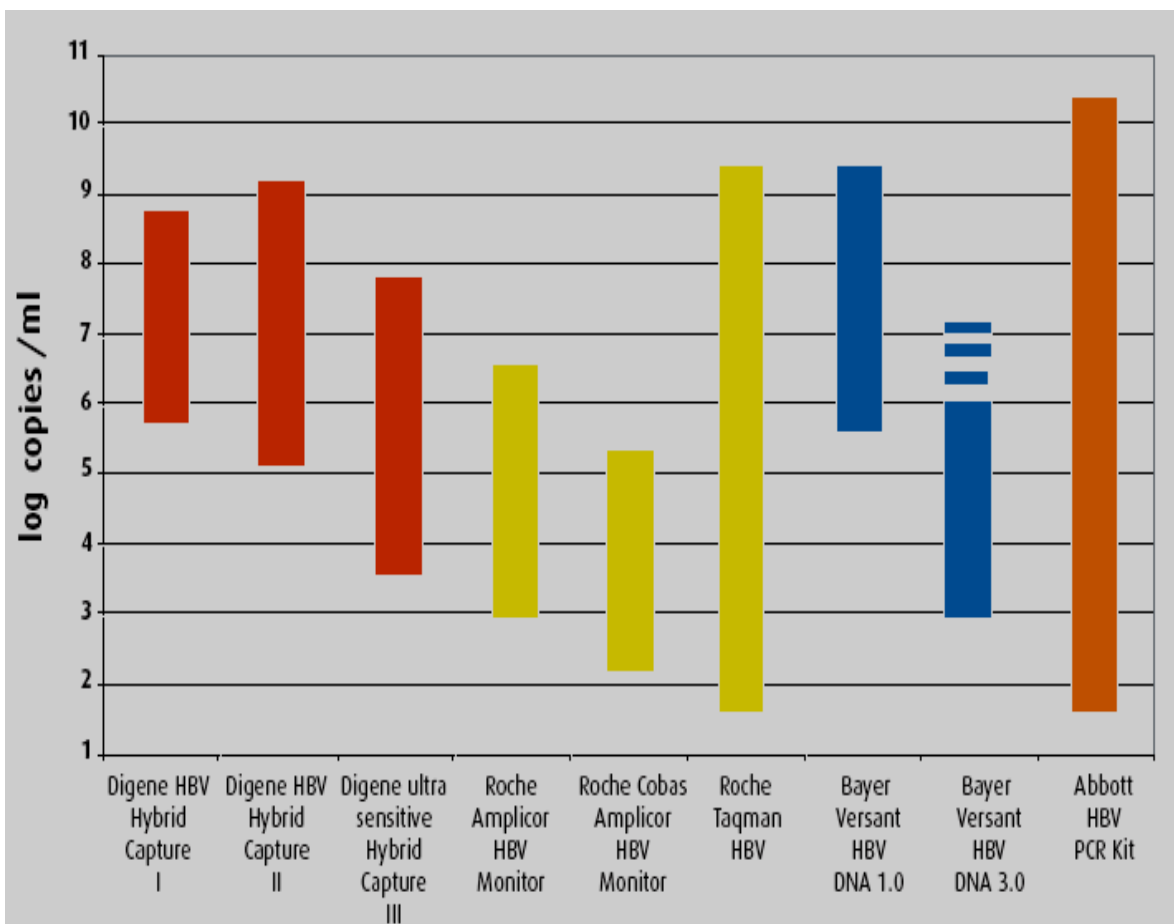


Fig. 9 : les tests de quantification de la charge virale [132].

Les techniques de PCR en temps réel sont plus sensibles que les techniques classiques (seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de l'ordre de 10 à 30 unités internationales : UI/ml) et bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire plus étendu. Celui-ci permet une quantification précise des charges virales élevées comme des charges virales basses observées sous traitement, faisant de ces techniques l'instrument de choix du suivi de la réponse virologique à la thérapeutique. Enfin, les techniques de PCR en temps réel n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et sont partiellement ou entièrement automatisées [131]. Elles permettent l'expression des résultats en UI/ml, indispensable pour la standardisation des résultats et

l'émission de recommandations pratiques largement applicables. Deux trousse de PCR en temps réel sont commercialisées pour la détection et la quantification de l'ADN VHB. La trousse Cobas Ampliprep®-Cobas TaqMan® HBV (CAP/CTM, Roche Molecular Systems, Pleasanton, Californie) a un seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de 12 UI/ml. Elle permet la quantification de l'ADN viral entre 54 et $1,1 \times 10^8$ UI/ml. Dans une étude récente, nous avons montré que la technique CAP/CTM était sensible, spécifique et reproductible et qu'elle permettait une quantification précise de l'ADN VHB sur toute l'étendue de son intervalle de quantification linéaire [133]. L'autre technique disponible, Real-Art® HBV PCR Assay (Qiagen, Hambourg, Allemagne), a un seuil inférieur de détection de l'ADN VHB de 4 UI/ml et quantifie l'ADN viral de 4 à 10^8 UI/ml. D'autres trousse sont en cours de développement.

2. Les nouveaux marqueurs virologiques

Un certain nombre de nouveaux marqueurs virologiques ont été récemment utilisés dans des essais thérapeutiques chez des malades infectés par le VHB. Principalement moléculaires, ils ne sont pas toujours disponibles dans les laboratoires de virologie. Leur intérêt et leur utilisation optimale en pratique clinique restent à établir.

Des tests de phénotypage des isolats cliniques du VHB sont en cours d'évaluation, car leur intérêt clinique pourrait être fondamental dans l'adaptation fine des traitements antiviraux à la susceptibilité propre des souches virales circulant chez un patient donné [134, 135]. Si l'expérience du VIH se confirme pour l'hépatite B, ces tests de phénotypage devraient permettre une optimisation des stratégies thérapeutiques.

2.1 Génotypes du VHB

Les souches de VHB se classent en 8 génotypes, A à H [48]. La méthode de référence pour la détermination du génotype est le séquençage direct de produits de PCR, suivi d'une analyse phylogénique des séquences générées par rapport à des séquences de référence [131,136,137]. Une trousse commerciale, Trugene® HBV Genotyping Kit (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, New York) a été développée. La méthode la plus utilisée en pratique clinique est fondée sur l'hybridation inverse de produits de PCR à des sondes oligonucléotidiques fixées sur un support solide (technique du « Line Probe Assay », INNOLiPA®, Innogenetics, Gand, Belgique)[138,139]. Le test INNO-LiPA HBV Genotyping (fig.10) permet d'identifier le génotype du VHB par cette technique [138,139,140,141].

La relation entre le génotype et l'histoire naturelle de l'infection reste hypothétique. En effet, si certains génotypes semblent associés à des formes plus sévères de la maladie virale chronique B dans certaines régions du monde (génotype C en Asie, D en Europe et dans le bassin méditerranéen), on ne peut exclure des effets cohortes liés aux différences épidémiologiques entre génotypes [142,143]. Il a, en revanche, été clairement montré que le génotype influençait la réponse au traitement par l'interféron (IFN) alpha. Les taux de perte de l'AgHBe et de l'AgHBs sont en effet décroissants par ordre alphabétique du génotype A au génotype D [144,145].

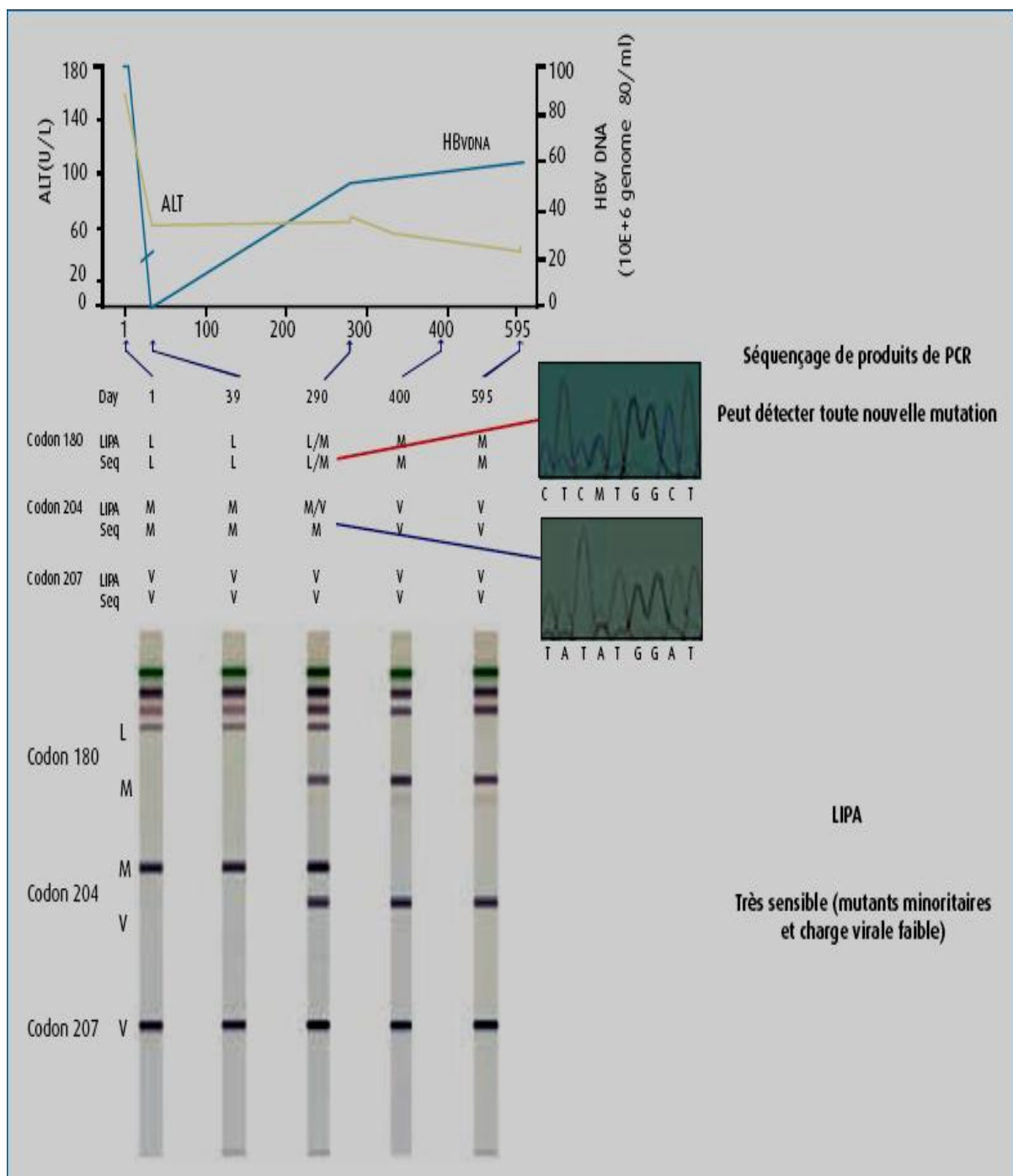


Figure 10 : Les principales techniques d'analyse de séquence du génome du VHB : séquençage direct et technique LiPA [132].

Néanmoins, la valeur prédictive individuelle du génotype viral sur la réponse à l'IFN alpha est faible et on ne recommande pas aujourd'hui d'utiliser

la détermination du génotype viral en pratique clinique pour décider de l'indication du traitement. En revanche, il est raisonnable de déterminer le génotype du VHB dans les essais thérapeutiques et de stratifier ceux-ci sur ce paramètre. Le génotype n'influence pas la réponse aux analogues nucléos(t)idiques.

2.2 Profil des substitutions amino-acidiques associées à la résistance

Des tests sensibles peuvent aujourd'hui identifier les variants viraux portant des substitutions amino-acidiques associées à la résistance aux analogues nucléos(t)idiques (Figure 11), parfois même avant que ne survienne la rechute virologique [146,147]. L'analyse de la séquence amino-acidique de la transcriptase inverse du VHB, cible des analogues nucléos(t)idiques, reste la méthode de référence. La trousse Trugene® HBV Genotyping Kit (Siemens Medical Solutions Diagnostics) peut être utilisée à cet effet. Le test INNO-LiPA HBV DR (Innogenetics), fondé sur l'hybridation inverse, permet également de mettre en évidence les substitutions amino-acidiques connues pour être associées à la résistance à la lamivudine et à l'adéfovir, ainsi que celles associées à la résistance à l'entécavir. De nouvelles techniques sont en développement, comme la spectrométrie de masse ou les technologies utilisant des puces à ADN [148,149], qui présenteront l'avantage de détecter simultanément un grand nombre de substitutions et d'identifier des variants viraux très minoritaires au sein des populations virales circulantes. La détection précoce de la sélection d'une population virale résistante permet de modifier le traitement assez tôt pour éviter les rechutes virologique et biochimique, en particulier chez les populations fragiles comme les malades cirrhotiques.

Lorsqu'une rechute virologique survient au cours d'un traitement par analogue(s) nucléos(t)idique(s), les méthodes d'identification des substitutions amino-acidiques, associées à la résistance, permettent de relier l'échappement thérapeutique à cette résistance et d'orienter les modifications thérapeutiques nécessaires à la restauration d'une réponse virologique. La réalisation systématique de ces tests est indispensable dans les essais cliniques. En pratique clinique, l'identification des substitutions amino-acidiques associées à la résistance est utile, mais il est nécessaire que des recommandations consensuelles claires sur l'attitude à adopter devant les différents profils de résistance soient publiées (fig.11) [150].

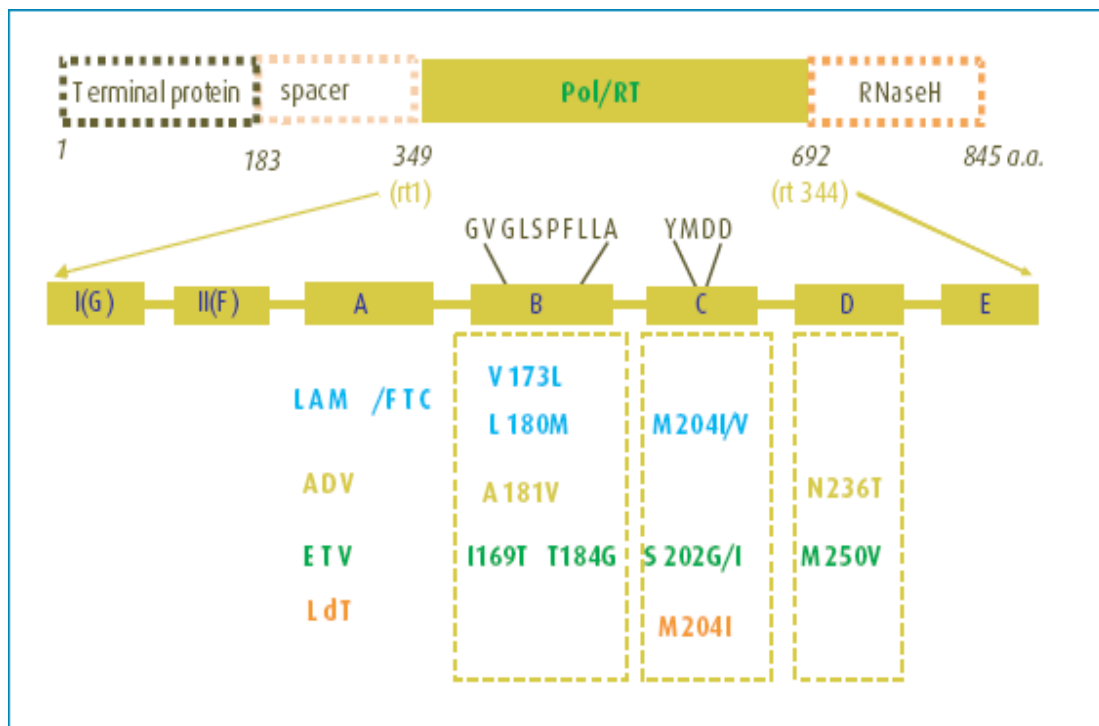


Fig.11: Substitutions amino-acidiques du domaine transcriptase inverse de l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B associées à la résistance aux quatre analogues nucléos(t)idiques utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique B. Les différents sous-domaines de la transcriptase inverse (A à G) sont représentés. Le domaine catalytique YMDD du sous-domaine C est figuré [150].

2.3 Quantification du cccDNA intra-hépatique et de l'AgHBs sérique

La persistance de l'infection virale B est liée à la présence, au sein du noyau des hépatocytes, d'ADN viral super enroulé (covalently closed circular DNA, cccDNA).

La détection de l'ADN ccc intra-hépatique est fondamentale pour analyser la persistance virale au cours de l'histoire naturelle et au cours des traitements antiviraux [151]. En effet, la décroissance de la quantité de cccDNA dans le foie semble être un marqueur prédictif de séroconversion HBe et HBs. Il est possible de quantifier le cccDNA intrahépatique à l'aide de méthodes de PCR quantitative [152,153]. Ces techniques sont cependant lourdes, non standardisées, et nécessitent la réalisation de biopsies hépatiques itératives. La quantification de l'AgHBs dans le sérum par une méthode immuno-enzymatique pourrait permettre de mesurer indirectement le contenu en cccDNA des cellules hépatiques [153,154]. Si cette hypothèse se vérifiait, la quantification de l'AgHBs au cours du traitement pourrait trouver une utilité, dans un premier temps dans les essais thérapeutiques, puis en pratique clinique.

3. Profils des marqueurs sérologiques et moléculaires

Le tableau VIII montre les profils des marqueurs d'infection par le VHB présents au cours des infections aiguës et chroniques par ce virus. Au cours d'une hépatite aiguë B, seuls les marqueurs sérologiques suivants doivent être recherchés pour le diagnostic : AgHBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc totaux et IgM. En cas d'infection chronique par le VHB, définie par la persistance de l'AgHBs au delà de sixième mois, tous les marqueurs sont utiles. En particulier, l'AgHBe et les anticorps anti-HBe permettent de classer la

maladie virale B en maladie liée à un virus sauvage (AgHBe +, anticorps anti-HBe -) ou maladie liée à un virus mutant de la région pré-C ou promotrice du core (AgHBe-, anticorps anti-HBe-positif).

Stade de l'infection	AgHBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc		Ag HBe	Ac anti-HBe	ADN-VHB
			IgM	IgG			
Infection aiguë							
-Phase aiguë	+	-	+	+	+	-	+
-Convalescence	-	-	+	+	-	+	+/-
-Guérison	-	+	-	+	-	+	-
Infection chronique							
-Répliquante. Ag HBe(+)	+	-	+/-	+	+	-	Elevé
-Répliquante. Ag HBe (-)	+	-	-	+	-	+	Elevé, fluctuant
-Porteur inactif	+	-	-	+	-	+	Bas
Réactivation	+	-	+/-	+	+/-	-	Elevé

Ac : anticorps
ag : antigène
VHB : Virus de l'hépatite B
Ig : Immunoglobuline

Tableau VIII : Profils des marqueurs sérologiques et moléculaires observés au cours des infections aiguës et chroniques par le virus de l'hépatite B [155].

La quantification de l'ADN du VHB permet d'évaluer le niveau de la réplication virale. Le niveau de la charge virale et l'activité sérique des aminotransférases sont des critères importants d'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique [155,68].

Le traitement n'est habituellement pas recommandé lorsque l'ADN viral est indétectable ou inférieur à 2×10^4 UI/ml, avec une activité sérique des aminotransférases normale [156].

La surveillance régulière des hépatites B non traitées est conseillée. Elle comprend la surveillance biologique de l'activité sérique des aminotransférases tous les 3 à 6 mois.

La quantification de l'ADN VHB est utile tous les 3 à 6 mois afin de détecter une augmentation de la charge virale et de reconsidérer l'indication thérapeutique.

E. Attitude thérapeutique de l'hépatite B chez la femme enceinte

1. Utilisation des médicaments antiviraux durant la grossesse

La prescription des médicaments chez des jeunes femmes en âge de procréer ou, à fortiori, enceintes peut poser des problèmes au prescripteur.

Il n'y a pas actuellement de consensus concernant l'indication ou la poursuite d'un traitement antiviral durant la grossesse [157].

Ces médicaments font habituellement partie de la catégorie C de la classification de risque pour la grossesse définie par la FDA [158]. Cela veut dire que l'on ne dispose pas d'études contrôlées dans l'espèce humaine et que les études chez l'animal ont montré des effets secondaires bien que l'on ne dispose pas d'études à la fois dans l'espèce humaine et animale, reste que le médicament peut être donné si le bénéfice potentiel est supérieur au risque éventuel [158].

Aux Etats-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*) propose une classification en 5 catégories selon le risque de tératogénicité dans les évaluations précliniques (Tableau IX).

CATEGORIE	INTERPRETATION
A	Etudes contrôlées chez l'animal et chez la femme n'ont pas montré de risque au 1 ^{er} trimestre, et le risque fœtal est écarté
B	Etudes chez l'animal rassurantes mais pas d'études contrôlées chez la femme enceinte, ou effets secondaires chez l'animal non confirmés par des études contrôlées chez la femme au 1er trimestre.
C	Les études chez l'animal ont montré des effets secondaires mais pas d'études contrôlées chez la femme, ou absence d'études chez l'animal et la femme. Utilisation possible si le bénéfice potentiel est supérieur risque.
D	Le risque pour le fœtus est établi mais le bénéfice du médicament peut être supérieur à ce risque si la maladie est sévère ou met en jeu le pronostic vital.
X	Les études chez l'animal ou la femme ont montré des anomalies fœtales : Médicaments contre indiqué.

Tableau IX : Classification de la FDA de l'utilisation des médicaments durant la grossesse [157].

La lamivudine, l'adéfovir et l'entécavir sont inscrits par la FDA comme des médicaments de catégorie C pour la grossesse et la telbivudine et le ténofovir comme de médicaments de catégorie B (Tableau X).

MEDICAMENT	CATEGORIE
Interféron	C
Lamivudine	C
Adéfovir	C
Entécavir	C
Ténofovir	B
Telbivudine	B

Tableau X: Classification de la FDA des antiviraux de l'hépatite B [158].

En France, selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), l'interféron pégylé est contre-indiqué et les analogues sont déconseillés. C'est-à-dire qu'ils ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue ou si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. En effet, on ne dispose pas d'études spécifiques chez la femme enceinte sauf pour la lamivudine [158].

La conférence de consensus européenne sur l'hépatite B notait l'intérêt potentiel des antiviraux pour supprimer la répllication virale chez les femmes enceintes afin de prévenir le risque de la transmission maternofoetale tout en soulignant l'absence des données robustes pour valider le bénéfice de cette stratégie dans cette situation particulière [159].

2. Traitement de l'hépatite B aiguë durant la grossesse

Les observations d'hépatite B aiguë ou de réactivation virale au cours de la grossesse sont rares et les modalités de prise en charge thérapeutique ne sont pas clairement établies, en particulier concernant l'usage des analogues nucléosidiques en raison de leur risque malformatif potentiel.

D'une façon générale, les recommandations actuelles ne sont pas en faveur du traitement de la phase aiguë de l'infection en dehors des formes fulminantes. De plus, l'utilisation des antiviraux en cours de grossesse est soit déconseillée (pour les analogues) soit contre-indiquée (pour les interférons). Néanmoins, des études récentes et un registre international (*antiretroviral pregnancy registry*) n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque tératogène ou malformatif liée à l'utilisation des analogues nucléotidiques [160,161,162].

Sur le plan stratégique, la décision de mise en route d'un traitement antiviral doit être discutée au cas par cas et la lamivudine semble être la molécule de première intention chez la femme enceinte ayant une infection aiguë ou de réactivation virale B, mais elle n'affranchit pas de la nécessité d'une sérovaccination de l'enfant à la naissance. Il est toutefois important de spécifier que la balance bénéfice risque est en faveur de la mise en route du traitement antiviral en cours de grossesse essentiellement en cas de charge virale élevée.

3. Traitement de l'hépatite chronique B chez les jeunes femmes en âge de procréer et durant la grossesse

Le traitement de l'hépatite chronique B a nettement progressé au cours des dernières années [163]. Le principal objectif du traitement de l'hépatite chronique B est actuellement d'obtenir une réponse virologique rapide, et de limiter le risque de survenue de résistances [164].

L'objectif à long terme est de diminuer la fibrose hépatique et ses complications, en particulier la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Dans le cadre de cet objectif, lorsque l'infection par le VHB est diagnostiquée durant la grossesse, compte tenu de l'histoire naturelle de cette infection, il est rarement nécessaire de débiter un traitement antiviral durant la grossesse. Cependant, si une hépatopathie sévère liée au VHB est diagnostiquée durant une grossesse et nécessite un traitement antiviral, c'est la lamivudine qui pourrait être prescrite en première intention [156].

Cette recommandation récente d'un groupe d'experts est basée sur l'utilisation de la lamivudine dans le VIH et sur les résultats de l'étude réalisée chez les femmes souffrant d'une hépatite chronique virale B [165].

En pratique, l'infection à VHB diagnostiquée pendant la grossesse est habituellement peu sévère et l'indication du traitement antiviral est discutée à distance de l'accouchement après avoir évalué le degré de fibrose. En effet, les jeunes femmes contaminées à la naissance sont le plus souvent dans une phase d'immunotolérance ou de portage inactif et ne nécessitent pas de traitement [164]. C'est particulièrement le cas des femmes d'origine asiatique. Lorsqu'il existe une indication de traitement chez une jeune femme, le désir de grossesse à plus ou moins long terme peut influencer la malade et le médecin dans le choix du traitement. Pour cela, la malade doit être clairement informée des différentes possibilités thérapeutiques, et des avantages et des inconvénients de chaque médicament en termes d'effets secondaires et de durée de traitement [166].

Le traitement par interféron pégylé a l'avantage d'être un traitement transitoire mais avec des effets secondaires non négligeables. Il mérite d'être proposé en première intention chez ces jeunes femmes, en particulier lorsque les critères de bonne réponse à ce traitement sont réunis [159].

L'interféron pégylé étant contre-indiqué durant la grossesse, une contraception efficace doit être prescrite durant toute la durée du traitement. En cas de grossesse durant le traitement, le traitement par interféron pégylé doit être interrompu [62]. A l'inverse, les différents analogues nucléos(t)idiques ont l'avantage d'une bonne tolérance et d'une forte activité antivirale, mais doivent être prescrits durant plusieurs années avec le risque d'apparition de résistances. Ces médicaments étant habituellement déconseillés pendant la grossesse, la question de la poursuite ou de l'arrêt du traitement se pose lorsque la femme souhaite débiter une grossesse, ou lorsqu'elle débute une grossesse sous traitement. En l'absence de recommandations générales, la décision se fait au cas par cas, en fonction des données de pharmacovigilance disponibles et des

résistances éventuelles. Dans l'état actuel des connaissances, le remplacement du traitement en cours par la lamivudine pendant la grossesse peut être envisagé [62]. En France, les cas de grossesses survenues au cours d'un traitement antiviral par interféron ou par analogues nucléos(t)idiques doivent être déclarés systématiquement au centre régional de pharmacovigilance et/ou au laboratoire qui commercialise le médicament. Ils peuvent être également déclarés sur le registre international (www.apregistry.com).

Selon une étude non randomisée [167], la lamivudine a été prescrite chez 38 femmes atteintes d'une hépatite chronique B qui avait débuté le traitement avant le début de la grossesse, il n'y a pas eu de complications ni d'enfants contaminés par le VHB à la naissance. L'ADN VHB est devenu négatif dans 92 % des cas et une résistance à la lamivudine est apparue dans 11 % des cas. Il n'a pas été noté de troubles du développement chez l'enfant mais on ne dispose pas de données à long terme [165].

La lamivudine, largement utilisée chez la femme enceinte séropositive pour le VIH, (plus de 4000 femmes) a plusieurs propriétés intéressantes dans cette situation:

Un bon profil de tolérance, plus de dix années de recul de pharmacovigilance et une activité antivirale rapidement efficace. Les données d'un registre des traitements antiviraux durant la grossesse n'ont pas noté d'augmentation de la fréquence des malformations fœtales par rapport à la population générale [166].

4. Place d'un traitement antiviral en fin de grossesse

Les rares échecs de la sérovaccination sont associés à la présence d'une charge virale très élevée chez la mère [91]. Ceci a suggéré l'utilisation d'un

traitement antiviral en fin de grossesse pour diminuer la charge virale. Ainsi, entre 1998 et 2001, huit femmes ayant une très forte charge virale en fin de grossesse (ADN VHB $\geq 1,2 \cdot 10^9$ geq/ml) ont été traitées par 150 mg de lamivudine par jour durant un mois à la fin de la grossesse [168]. Les 8 enfants ont eu une sérovaccination à la naissance. Un seul enfant était AgHB + et l'ADN du VHB à l'âge de 9 mois. Le groupe contrôle était constitué d'un groupe historique de 24 enfants parmi lesquels 7 avaient été contaminés à la naissance. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative. Une étude multicentrique de 114 femmes chinoises recevant 100 mg par jour de lamivudine ou un placebo, à partir de la 32^e semaine d'aménorrhée et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement a été rapportée en 2004 sous forme de résumé [169]. Les résultats de cette étude ont confirmé l'intérêt de la lamivudine pour diminuer la transmission verticale chez des femmes ayant une virémie très élevée (> 1000 Meq/ml), et sa bonne tolérance durant la grossesse. Ces études incitent à prescrire un traitement antiviral durant le troisième trimestre de la grossesse chez les femmes qui ont une charge virale très élevée. Cependant, ni l'effet d'un traitement transitoire sur l'histoire naturelle de l'infection, en particulier sur le risque de résistances, ni l'effet de ce traitement sur le développement de l'enfant à long terme ne sont connus. Des études supplémentaires semblent donc nécessaires pour confirmer l'intérêt d'un traitement antiviral en fin de grossesse [158]. Un antécédent de transmission mère-enfant pourrait être une indication évidente. A l'inverse, compte tenu de l'efficacité de la sérovaccination, un tel traitement n'est pas justifié chez les femmes ayant une faible répllication virale [170].

5. Evaluer le risque de tératogénicité des antiviraux chez la femme enceinte

Il y a d'importantes données de sécurité d'emploi chez des femmes enceintes VIH positif qui ont reçu du ténofovir et/ou de la lamivudine ou de l'emtricitabine [166].

Les réserves émises quand à l'innocuité de la lamivudine et du ténofovir sur l'embryon ainsi que les précautions d'usage en cas de contamination du sujet VIH+ s'appliquent au sujet VHB+. Les femmes infectées par le VHB doivent être surveillées étroitement après la délivrance car des exacerbations de l'hépatite chronique B peuvent survenir [171].

- Pour la lamivudine (Epivir®, Zeffix®), les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. L'administration de lamivudine n'est de ce fait pas recommandée durant les trois premiers mois de la grossesse, mais permise si nécessaire au-delà. Compte tenu du passage transplacentaire passif de la lamivudine, les concentrations plasmatiques en lamivudine chez le nouveau-né sont similaires à celles mesurées dans le sang maternel. Après administration orale, la lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations analogues à celles obtenues dans le sérum. Il est donc recommandé pour le moment d'éviter l'allaitement chez les femmes traitées par de la lamivudine.
- Pour le ténofovir (Viread®), il n'a pas été retrouvé d'effet sur la fertilité, de tératogénicité ou d'embryofoetotoxicité chez l'animal à des doses supracliniques. Toutefois, le ténofovir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. Le ténofovir passant dans le lait maternel et les effets

de ce traitement chez l'enfant n'ayant pas encore été évalués, il n'est également pas recommandé d'allaiter.

- Pour l'adéfovir (Hepsera®), les études effectuées chez l'animal par voie intraveineuse ont mis en évidence une embryofœtotoxicité à forte dose. On ne sait pas si l'adéfovir est excrété dans le lait maternel. Il conviendra d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur enfant. L'adéfovir dipivoxil ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.
- Pour l'entécavir (Baraclude®), le recul n'est pas encore suffisant pour permettre son utilisation dans ce cadre précis. Des études à très fortes doses ont retrouvé chez l'animal une augmentation des troubles de l'ossification fœtale [172,173].

6. Résistance à la lamivudine

L'administration de lamivudine en monothérapie contre le VHB pendant la grossesse pose la question du risque de développement de résistances du VHB au traitement [174].

Les études ont montré que la persistance d'une virémie, même de faible niveau, sous traitement était à l'origine de la sélection ultérieure de souches résistantes [175].

La résistance aux antiviraux est définie par une remontée de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ copies/ml par rapport à la charge virale la plus basse sous traitement [176]. Cette remontée de charge virale doit être confirmée sur un deuxième prélèvement. Il est important que le clinicien élimine un problème d'observance thérapeutique qui pourrait être à l'origine de la remontée de cette virémie (Figure 12) [176].

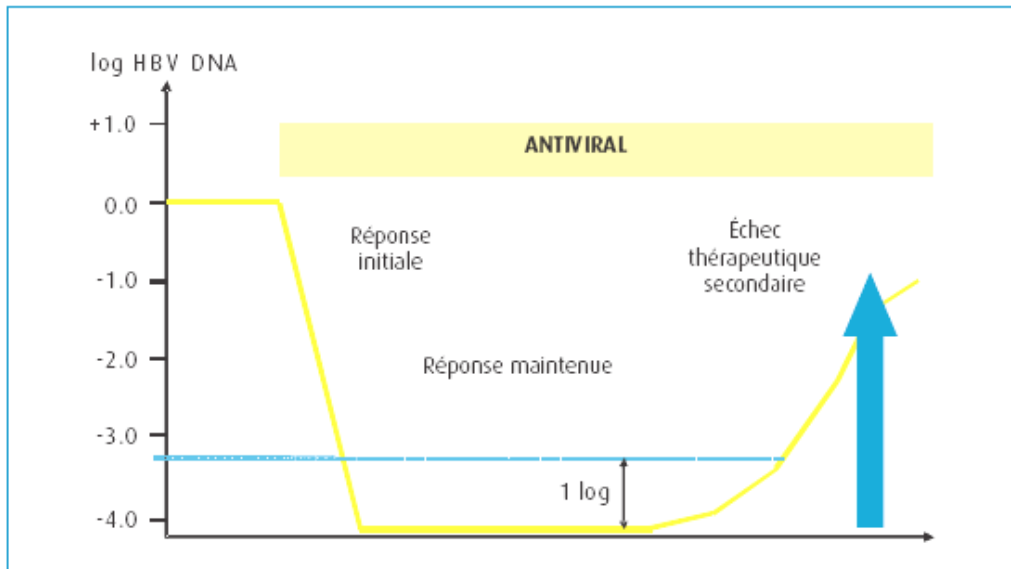


Figure 12 : Evolution de la charge virale sous traitement :réponse virologique initiale et résistance au traitement [176].

L'incidence des résistances aux antiviraux est maintenant bien connue pour la lamivudine et l'adéfovir. En ce qui concerne la lamivudine, de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer l'incidence des résistances: elles reposent sur des essais cliniques de phase III ou bien des études de cohorte. L'ensemble des données cliniques indique un taux de résistance à la lamivudine d'environ 20 % par année de traitement [177]. Plusieurs facteurs prédictifs de résistance à la lamivudine ont été décrits en préthérapeutique: charge virale préthérapeutique élevée, indice de masse corporelle élevée, index d'activité inflammatoire histologique élevé. En cours de traitement, une charge virale $> 10^3$ copies/ml est associée à un risque important de résistance à la lamivudine [178].

F. Prévention de la transmission mère-enfant du VHB

1. Prévention de la transmission mère-enfant par la sérovaccination

1.1 Efficacité de la sérovaccination chez des nouveau-nés de mère antigènes HBs positif

Le risque de contamination des nouveau-nés de mères porteuses chroniques du VHB, en l'absence de sérovaccination préventive dès la naissance, est estimé à 20 % si la mère est AgHBs+ et à 80 à 90 % si celle-ci est AgHBs+ et antigène HBe+ (AgHbe+), tandis que l'efficacité de la vaccination des nouveau-nés des mère AgHBs positif est de 89 % [179] à 100 % [9]. En effet, selon les auteurs, cette efficacité est de 85 à 92 % chez les femmes AgHBe positif et de 100 % chez les femmes anti-Hbe positif [180]. Dans l'étude de Del Canho [9], le seul facteur prédictif d'efficacité de la vaccination est la quantité d'ADN circulant : la protection est de 100 % si l'ADN est en quantité inférieure à 150 pg/ml et seulement de 68 % s'il est en quantité supérieure à 150 pg/ml.

Le danger de la contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) réside dans le risque de survenue ultérieure d'un hépatocarcinome. L'efficacité de la prévention de cette complication par le vaccin contre l'hépatite B (vaccin anti- VHB) a été bien démontrée [181,182,183]. La vaccination est donc recommandée dès la naissance pour les enfants nés de mères porteuses chroniques du VHB. Il persiste cependant un taux d'échec vaccinal, de 4 à 15 % selon les publications, chez les enfants nés de mères AgHBs+ et AgHBe+ [184,185,186]. L'immunogénicité du vaccin anti-VHB est reconnue depuis une vingtaine d'années [187]. Il est fortement recommandé aux enfants nés de mère AgHBe positif [6,188]. En France par exemple, l'incidence de contamination à 1 an est

de 65 à 90 % en l'absence de vaccination, contre 3 à 15 % après vaccination seule et à 0,4 à 13 % après sérovaccination néonatale. La vaccination permet aussi de réduire l'incidence de l'hépatite B après exposition accidentelle au virus [189].

1.1.a Les gammaglobulines anti-HBs

Il est recommandé de faire l'injection de gammaglobulines anti-HBs avant la douzième heure de vie [190], l'idéal étant probablement de la faire dès la naissance en salle d'accouchement. Chez le nouveau-né, l'injection est faite en intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse, à un site différent de la première injection de vaccin.

Cette injection de gammaglobulines effectuée dès la naissance ne diminue pas la réponse à la vaccination [190]. La dose de gammaglobulines varie selon les études (environ 30 UI/kg soit 100 UI ou 200 UI) [84]. Il a été préconisé de choisir la dose en fonction du risque de transmission selon que l'AgHBe chez la mère était positif (dose de 200 UI) ou négatif (dose de 100 UI) [191]. En fait, bien que le risque de transmission soit beaucoup plus élevé lorsque l'AgHBe est positif (AgHBe +), le risque de transmission existe également chez des femmes négatives pour l'AgHBe (AgHBe -). Ceci est en particulier le cas lorsque les femmes sont infectées par un virus mutant pré-C [84]. En effet, dans ce cas malgré l'absence d'AgHBe, le niveau de la réplication virale peut être élevé. Si on ne dispose pas du résultat de l'AgHBe et de la charge virale en fin de grossesse, il faut considérer que le risque de transmission est élevé. La dose de gammaglobulines à administrer varie également selon les recommandations. Une dose de 200 UI de gammaglobulines est mentionnée dans une mise au point récente[190], alors que c'est une dose de 100 UI qui est actuellement

recommandé en France de manière générale, sans distinction par rapport au risque de transmission [84]. Compte tenu du conditionnement des gammaglobulines anti-HBs disponibles en France (100 UI/ml), si on souhaite injecter une dose de 200 UI, il faut injecter 2 ml en intramusculaire ce qui représente un volume conséquent chez un nouveau-né. Des gammaglobulines plus concentrées (≥ 312 UI/ml) sont utilisées dans d'autres pays comme les Etats-Unis. Dans ce cas le nouveau-né reçoit une dose standard de 0,5 ml [192]. Autrefois, une deuxième injection de gammaglobulines était parfois effectuée à l'âge de 1 mois, en particulier lorsque le risque de transmission était considéré comme élevé (chez les mères AgHBe +), à l'époque des vaccins dérivés du plasma [84]. Avec les vaccins recombinants actuels plus efficaces, la place de cette deuxième injection n'est pas clairement définie, et il n'en est plus fait mention dans les recommandations récentes [84].

1.1.b La vaccination du nouveau-né

(i) Schéma de vaccination

Selon les époques, les pays et les équipes, la prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né a comporté, soit quatre doses vaccinales anti-VHB, soit trois doses vaccinales anti-VHB. Dans les deux cas un premier vaccin anti-VHB est administré à la naissance en association avec une injection d'immunoglobulines anti-HBs (IgHBs) [193].

La majorité des vaccins contre l'hépatite B autorisés actuellement sont obtenus par recombinaison génétique. Les vaccins contre le VHB dosés à 10 μ g/0,5ml d'AgHBs (Engerix B®) ou 20 μ g/0,5ml d'AgHBs (GenHevac B®) ont une autorisation de mise sur le marché pour le nouveau-né et peuvent être utilisés [191]. En revanche, le vaccin dosé à 5 μ g d'AgHBs (HBVAX-PRO® 5 μ g) est déconseillé dans cette indication car il pourrait être moins immunogène

[194,195] .C'est le schéma à 3 injections (0, 1 et 6 mois) qui est actuellement recommandé. La première injection doit être faite dès la naissance, la deuxième injection doit être effectuée à l'âge de 1 mois et la troisième injection doit être effectuée entre 6 et 12 mois [194,195].

En cas de ressources financières suffisantes, comme à Taiwan, ces nouveaux nés reçoivent une dose d'immunoglobulines anti-VHB dans les 12 heures qui suivent la naissance. Ils recevront ensuite trois à quatre injections vaccinales dont la première quelques 12 heures après l'injection d'immunoglobulines anti-VHB, les deuxième et troisième doses interviennent à deux et six mois respectivement [196,197]. Certains pays où la prévalence de l'infection par le VHB est plus faible ont également mis en place une vaccination de masse [198]. Dans ces pays, on a montré que la vaccination des groupes à risque était insuffisante à contrôler la dissémination du virus [196].

Une étude sur la région picarde en Nord-Est de la France indique un respect insuffisant des recommandations pour les schémas de sérovaccination (non-conformité et non-pertinence), il convient donc de diffuser les références correctes à toute occasion pour favoriser leur application ; elles sont accessibles sur Internet [199].

(ii) Couverture vaccinale

Etant donné les disparités de portage chronique du virus et de ressources financières, les bénéfices apportés par la vaccination sur l'épidémiologie du cancer du foie sont inégalement répartis dans le monde. Ce sont évidemment les pays de forte endémie virale qui sont les premiers concernés. Cependant, près de 50 % de la population mondiale vit en zone de forte endémie, c'est donc pour une part considérable de l'humanité que la mise en place de la vaccination universelle peut s'avérer bénéfique [200]. Pour réduire les réservoirs de porteurs

chroniques, l’OMS recommande aux pays où plus de 2 % de la population est porteuse chronique du VHB d’inclure la vaccination contre le VHB dans le programme étendu des vaccinations des nourrissons [201,202]. C’est à Nauru (Micronésie) que fut mis en place, dès 1983, la première vaccination universelle des nouveau-nés [203]. En 2003, 64 pays sur les 89 à forte endémie pratiquent en routine cette immunisation et au total 179 des 192 pays membres de l’OMS l’ont adopté [204,205]. L’attention se porte particulièrement sur les nouveau-nés de mères porteuses chroniques du virus avec ou sans HBe.

C’est à Taiwan que les conséquences de la vaccination ont été le mieux étudiés. En 1984, la séropositivité de la population pour l’antigène HBs était comprise entre 15 et 20 %. A cette époque, un programme national de vaccination des nouveaux nés fut mis en place [206]. Plusieurs essais randomisés associant le traitement des nourrissons par immunoglobulines anti-VHB et vaccination ont démontré une protection de 80–90 % des nouveau-nés de mères chroniquement infectées [84]. Des taux semblables sont mesurés après vaccination néonatale des enfants dans la région du Qidong en Chine continentale (à l’embouchure du Fleuve Bleu – Yangzi Jiang) [207]. On sait dorénavant que la protection vaccinale persiste à long terme. En Gambie, 15 ans après la mise en place de programmes extensifs de vaccination néonatale, 97 % des adolescents sont toujours protégés contre l’infection chronique [208]. Ce sont les enfants vaccinés entre zéro et quatre ans qui voient leur réponse immunitaire diminuer le plus vite. On a remarqué que l’injection d’une dose de rappel permet d’augmenter transitoirement la concentration des anticorps dirigés contre le VHB. Le rappel n’est cependant pas recommandé avant l’âge de 15 ans, car en dépit d’un taux d’anticorps inférieur à 10 UI/ml, la mémoire immunitaire initiale serait toujours capable d’interdire l’infection [209]. En Extrême-Orient, la couverture vaccinale

des nourrissons atteignait globalement 70 % au début du XXI e siècle avec cependant de fortes variations nationales. L'efficacité des programmes mis en place est remarquable car on observe d'ores et déjà qu'en zone d'endémie la vaccination de masse réduit le taux de portage chronique d'une classe d'âge vaccinée à un dixième de sa prévalence antérieure [210]. Un modèle mathématique élaboré à partir des données recueillies sur la population chinoise indique que la vaccination universelle des enfants permettrait d'atteindre le niveau de 0,2 % de porteurs chroniques en 70 ans (comparé aux 10 % actuels) [211]. A terme, 90 % de couverture vaccinale avec une première injection à la naissance devrait diminuer de 80 % la mortalité liée au VHB. Un autre modèle suggère qu'en l'absence de politique vaccinale, en raison de l'augmentation de la durée de vie des individus et de l'accroissement de la population, l'impact de l'hépatite B dans les causes de mortalité deviendra plus important [205].

(iii) Conséquences de la vaccination sur l'épidémiologie du CHC

Il peut paraître prématuré de rechercher après seulement un quart de siècle un effet bénéfique sur une des séquelles de l'infection qui apparaît généralement après cinq décennies. L'existence de cas de CHC pédiatriques dans les pays de forte endémie et l'importance numérique des effectifs enrôlés dans les différentes cohortes rendent, cependant, possible une évaluation des conséquences de la vaccination contre le VHB sur l'incidence du CHC presque 25 ans après sa systématisation chez les nouveau-nés. Conformément à la prédiction des années 1980, une des conséquences de cette politique de vaccination de masse a été une diminution des CHC chez l'enfant dans au moins trois états d'Extrême-Orient (Taiwan, Corée du sud et Singapour) [84,212 ,213].

On constate à Taiwan une diminution considérable de l'incidence du CHC chez les enfants de mères présentant une répllication virale active. L'incidence globale du CHC chez les enfants taiwanais de six à neuf ans a diminué de 75 % par rapport à la période qui précède la mise en place de la vaccination de masse passant de 0,5 à 0,15 cas pour 100 000 chez les enfants nés après 1984 (Fig 13 et 14 A) [214]. En Corée, en l'espace de quatre ans on a pu mesurer que l'incidence du CHC chez les vaccinés représentait 60% de celles des non vaccinés [196]. Curieusement, le sex-ratio (M:F) des enfants atteints de CHC est passé de 4,5 (1981–1984) à 1,9 (1990–1996). Les travaux de Chang et al (département de pédiatrie, université nationale de Taiwan) suggèrent que l'incidence du CHC chez les garçons reste constamment faible au cours de la croissance alors qu'elle tend à augmenter chez les filles [215]. Cette notion est toutefois contestée par un autre groupe de Taiwan qui montre qu'en l'espace de 13 ans la mortalité par CHC des garçons aussi bien que des filles, entre zéro et 14 ans, a diminué de 70 et 62 % [216]. Il est probable qu'étant donné la précocité de certains CHC en Afrique subsaharienne, une diminution significative des tumeurs survenant entre 30 et 40 ans pourrait être bientôt observée dans les pays d'Afrique qui ont mis en place la vaccination universelle dans les années 1980 (Gambie, Afrique du Sud)[217]. Selon certains auteurs, dans trois à quatre décennies, l'incidence globale du CHC dans les pays de forte incidence avec vaccination universelle ne sera plus que 15 % de son niveau actuel [218,219].

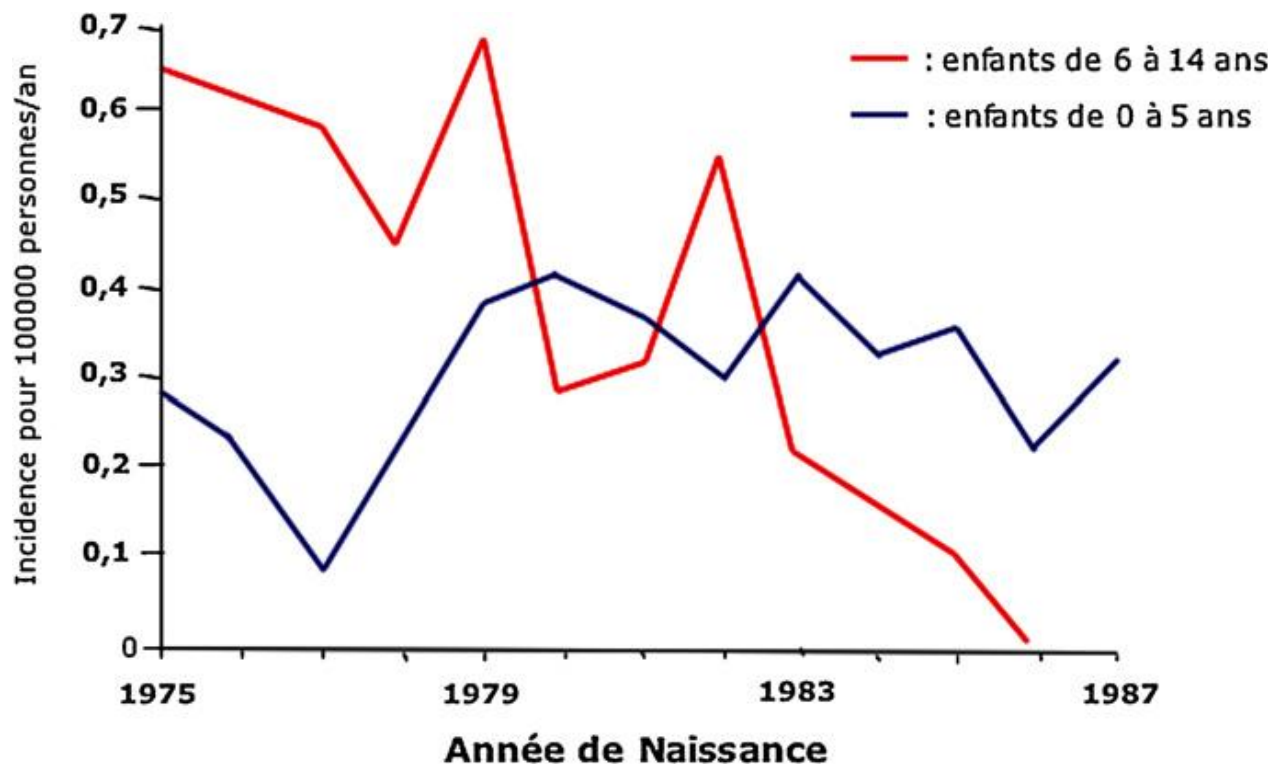


Figure 13 : Comparaison de l'incidence du cancer du foie chez les enfants entre six et 14 ans et de zéro à cinq ans selon leur année de naissance. D'après Chang (1997).

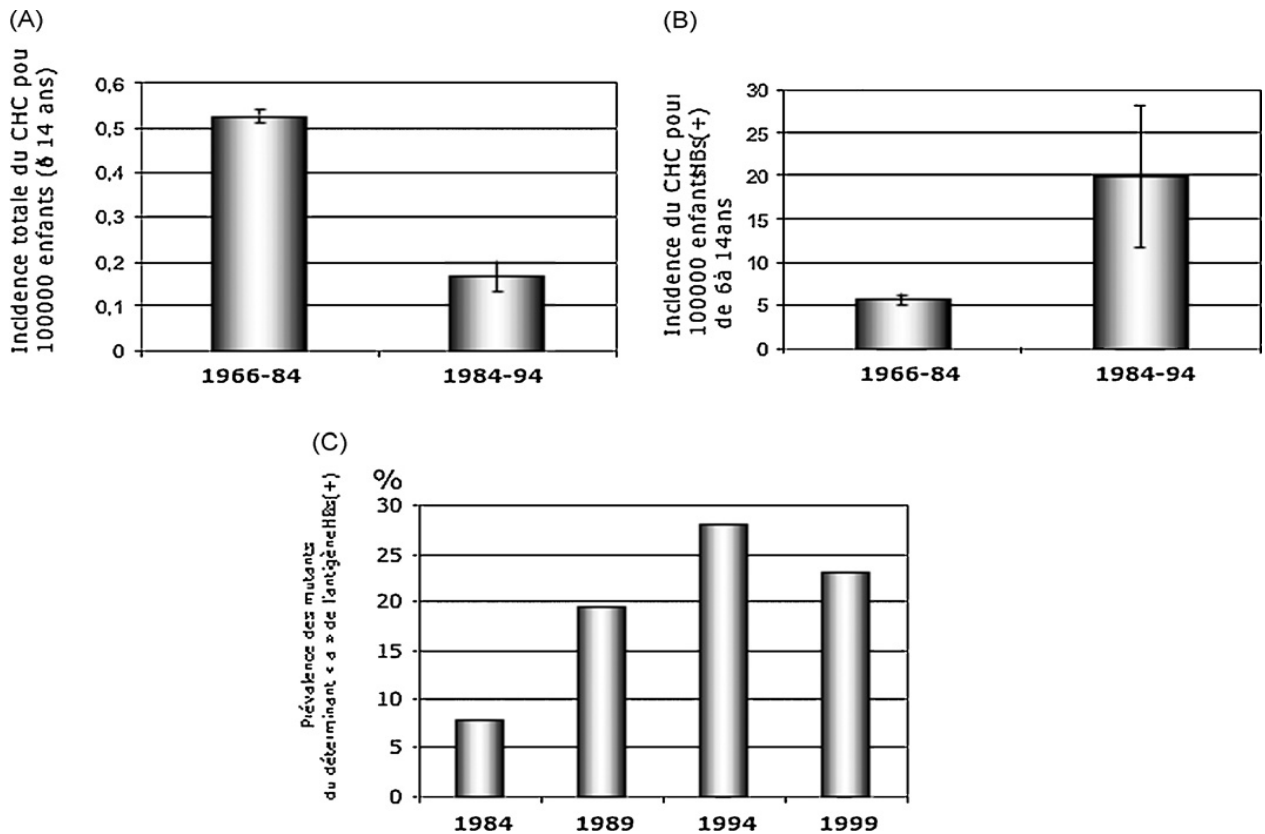


Figure 14 :

A : Incidence estimée du CHC (pour 100 000) chez les enfants HBs(+) entre six et 14 ans en fonction de l'année de naissance. D'après Chang (2005).

B : Incidence totale du CHC chez les enfants avant et après la mise en place du programme de vaccination universelle à Taiwan. D'après Chang (2005).

C : Augmentation de prévalence des mutants du déterminant « a » chez les enfants de moins de 15 ans inclus dans les études séroépidémiologiques Taiwanaïses après la mise en place de la politique de vaccination universelle (1984). D'après Hsu et al. Gut (2004).

(iv) Rares échecs de la vaccination

L'incidence résiduelle de CHC chez l'enfant à Taiwan est toujours causée par l'hépatite B chronique puisque la quasi-totalité des enfants qui développent un CHC sont porteurs de l'antigène HBs [220]. A Taiwan, les CHC résiduels de l'enfant sont attribués à l'absence de vaccination, l'échec de la vaccination (qui peut être liée à une contamination in utero ou à une sélection de virus mutants) [221] ou à l'absence d'injection d'immunoglobulines. Globalement, en zone de forte endémie, l'échec est le plus souvent lié attribuable à un délai trop important entre la naissance et la première injection vaccinale [220,222]. Les autres causes d'échec sont le stockage inadéquat des vaccins (chaîne du froid), une administration incomplète des doses ou l'utilisation d'une voie d'administration inappropriée. La contamination de l'enfant in utero qui surviendrait chez 5 à 10 % des nouveau-nés de mères infectées entre également en ligne de compte [223]. Toutefois, la présence chez les nouveau-nés d'antigènes HBs ou HBe ne signe pas obligatoirement l'infection mais simplement le passage transplacentaire de ces petites protéines virales non accompagnées de virions [196]. L'antigène HBe serait alors responsable d'une anergie postnatale vis-à-vis du virus ce qui faciliterait le passage à la chronicité. Enfin, un taux plus faible d'anticorps anti-HBc chez la mère pourrait augmenter les risque d'infection foetale [196]. En zone de faible endémie des facteurs liés à l'hôte comme l'immunosuppression et l'âge sont les facteurs qui inhibent la réponse au vaccin. La génétique des populations pourrait également jouer un rôle, dans le taux d'échec de la vaccination, plus élevé observé chez certains groupes comme les aborigènes de Taiwan [196]. Les échecs de la vaccination ne sont pas sans conséquences pour les groupes à risque. La vaccination universelle

à Taiwan a provoqué une réduction du groupe des porteurs chroniques à ceux des enfants qui étaient déjà plus à risque de développer ultérieurement un CHC (ceux infectés après la naissance par leur mère porteuse d'un virus hautement répliatif). Cette situation induit un biais épidémiologique faisant apparaître une augmentation du risque de CHC chez ce groupe d'enfants [220]. Il faut souligner que l'efficacité de la vaccination des nouveau-nés semble meilleure en Afrique qu'en Extrême-Orient en raison d'une prévalence moindre de la réplication virale active chez la mère [224].

(v) Vaccination et évolution du virus :

La politique de vaccination généralisée a fait apparaître au cours des dernières années des sujets de préoccupation inattendus. Cette politique semble avoir contribué à l'émergence en Afrique (Gambie) et en Asie (Taiwan et Chine) de virus mutants qui, selon certaines hypothèses, pourraient nécessiter la mise au point de nouveaux tests diagnostiques, voire même celle d'un nouveau vaccin [225,226,227]. A Taiwan et Singapour, on a constaté que les virus mutants pour l'antigène de surface (déterminant « a ») sont présents chez environ un quart des enfants porteurs d'ADN du VHB (Fig. 14C)[228]. Ce taux atteint même 40 % à Singapour [229]. Le déterminant « a » situé entre les acides aminés 121 et 149 de l'antigène HBs (la protéine majeure de l'enveloppe virale) est considéré comme la cible majeure de la réponse humorale polyclonale. La proportion de ces mutants est significativement plus importante chez les sujets immunisés quand on les compare aux individus non vaccinés. On constate d'ailleurs que lorsque la pression de sélection induite par la vaccination est moindre comme au Royaume-Uni, le taux de prévalence de

ces mutants du déterminant « a » n'est que de 12 % [230]. Le traitement des nouveaux nés par les immunoglobulines anti-VHB ne semble pas impliqué dans l'apparition des mutants car ces derniers apparaissent dans les mêmes proportions chez les nouveau-nés de mère chroniquement infectée (ils bénéficient de l'injection d'immunoglobulines, Ig) et chez ceux dont la mère est indemne (pas d'Ig). Enfin, la prévalence des variants du déterminant « a » serait plus élevée chez les patients ayant reçu le vaccin plasmatique que chez ceux bénéficiant de l'administration du vaccin recombinant. Ce constat suggère que c'est bien la vaccination qui induit une pression de sélection en faveur des isolats mutants. Ces variants ne sont d'ailleurs pas retrouvés chez les mères des enfants infectés [223]. Parmi les mutants, c'est la forme G145R de l'antigène de surface qui serait la plus répandue [231]. On a, par ailleurs, pu observer dans les régions de faible endémie l'apparition de ces mêmes variants à la suite de traitements par les immunoglobulines anti-VHB ou par les immunosuppresseurs [232,233]. En dépit de son caractère compact et de cadres de lecture chevauchants de son génome, on sait qu'en zone de faible endémie des variants stables du VHB sont capables de se disséminer dans la population générale à partir de sous groupes de patients chez lesquels ils auraient été sélectionnés [234]. Ces variants conserveraient leur capacité à se répliquer chez les sujets vaccinés. Cependant, ce fait n'est pas véritablement établi pour les variants les plus fréquents qui n'étant jamais retrouvés chez les autres membres de la famille seraient dotés d'une faible infectiosité [235,230]. Selon la modélisation la plus récente, en cas d'absence totale d'activité du vaccin actuel vis-à-vis des variants, ces derniers pourraient devenir la forme dominante du VHB en l'espace d'une cinquantaine d'années [236]. Ce modèle alarmiste ne serait pas représentatif de tous les contextes des zones de forte endémie du

VHB. En effet, deux récentes études réalisées en Afrique du Sud et en Océanie ont permis de montrer que l'émergence des variants, après vaccination de masse était loin d'être inéluctable [237]. Réalisé moins de deux ans après les vaccinations, cette étude ne tient toutefois pas compte de l'émergence potentiellement retardée des variants (G145R notamment)[238].

(vi) Cas particulier des enfants prématurés

Les enfants nés prématurément, ou ayant un petit poids de naissance, répondent moins bien à la vaccination [196]. Comme pour les enfants nés à terme, ces enfants doivent être sérovaccinés dès la naissance, et les enfants pesant moins de 2000 grammes à la naissance doivent recevoir une dose supplémentaire de vaccin à l'âge de 2 mois [239].

(vii) Surveillance sérologique du nouveau-né

Si l'efficacité de la vaccination n'est plus à démontrer, elle n'est pas totale, notamment chez les femmes porteuses de l'AgHBe et/ou ayant une forte répllication virale [84,240]. Quoiqu'il en soit, dans tous les cas, l'efficacité de la sérovaccination doit être contrôlée par un examen sérologique (AgHBs et anticorps anti-HBs). Il est recommandé d'effectuer cette sérologie à partir de l'âge de 9 mois, au mieux 1 à 4 mois après la dernière dose de vaccin [196]. Tous les enfants porteurs de l'AgHBs doivent être adressés à une consultation de pédiatrie spécialisée. Pour les enfants ayant répondu à la vaccination, une injection de rappel n'est pas utile avant l'âge de 8 ou 10 ans [84].

(viii) Effets indésirables de vaccin de l'hépatite B

Toute vaccination peut s'accompagner d'effets secondaires. Nous n'évoquerons pas l'induction rare de mutants d'échappement à la vaccination. En dehors des effets locaux (douleurs au point d'injection) ou généraux (fièvre, céphalées), les accidents graves sont rares mais existent, allant des acrodermatites papuleuses aux encéphalites ou glomérulonéphrites. L'actualité a stigmatisé régulièrement depuis 1998 les risques d'atteintes neurologiques démyélinisantes centrales (sclérose en plaques [SEP], myélite transverse), de myofasciites et de maladies générales auto-immunes attribuables à la vaccination contre le VHB [241]. Parmi les arguments épidémiologiques contre une relation causale entre la vaccination antivirale B et la sclérose en plaques (délais d'apparition aléatoires de 1 jour à plus d'1 an), le plus signifiant est certainement que le nombre de scléroses en plaques dans la population vaccinée n'est pas supérieur (l'odd ratio est calculé à 1,5 mais avec un intervalle de confiance incluant l'unité, témoignant de l'absence de significativité) à celui de la population non vaccinée. La coïncidence entre l'apparition d'une sclérose en plaques ou d'une myélite transverse à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B ne constitue donc pas en soi la preuve d'une relation causale entre la vaccination et les symptômes observés même si la relation chronologique est indiscutable (Tableau XI) [242]. C'est pourquoi, à ce jour, les autorités n'ont pas retenu de lien causal, d'autant plus que dans la plupart des pays européens (et aux États-Unis) où des programmes de vaccination des nourrissons ont été systématiquement proposés, aucun pays n'a signalé de recrudescence d'évènements indésirables de type neurologique associés à la vaccination. D'autres effets indésirables ont été décrits de manière exceptionnelle tels

l'apparition de cryoglobulinémie, de périartérite noueuse, d'uvéite, de vascularite, d'acrodermatite. Le caractère immunomédié de ces réactions pourrait plaider en faveur de l'origine vaccinale de ces manifestations ; cependant on ne peut exclure, de part leur caractère sporadique, de simples coïncidences.

	Suivi	Vaccinés	Non vaccinés	RR (IC 95%)
Maladies démyélinisantes	6 mois	3/12980	9/50247	1,3 (0,4-4,8)
	12 mois	4/23644	15/89577	1,0 (0,3-3,0)
	24 mois	6/34878	23/127994	1,0 (0,4-2,4)
Épilepsie	6 mois	10/12980	42/50247	0,9 (0,5-1,8)
	12 mois	18/23644	65/89577	1,1 (0,6-1,8)
	24 mois	30/34878	98/127994	1,1 (0,8-1,7)

Tableau XI : Incidence des maladies démyélinisante et de l'épilepsie rapportée à la vaccination contre le virus de l'hépatite B suggérant l'absence de causalité entre vaccination et sclérose en plaques [242].

La cohorte KIDSEP (enfants de moins de 16 ans ayant un épisode démyélinisant aigu du système nerveux central entre 1994 et 2003) n'a pas confirmé le risque de récurrence de SEP [243] ni l'augmentation du risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB [244]. L'étude cas-témoin publiée récemment sur un sous-groupe de cette cohorte [245] suggérant un risque de survenue d'épisodes démyélinisants du SNC chez l'enfant vacciné contre le VHB (OR = 1,74 ; IC 95 % 1,03-2,95) et supérieur avec l'Engerix BW (OR = 2,77 ; IC 95 % 1,23-6,24) a été examinée par la Commission nationale de pharmacovigilance le 24 septembre 2008. Les conclusions du groupe d'experts épidémiologistes ad hoc ont souligné des réserves importantes concernant les

résultats de l'analyse en sous-groupes, du fait de la multiplicité des comparaisons (160 environ, avec un risque élevé de risque de première espèce) et ont retenu :

- un résultat fortuit et donc l'absence d'association chez l'enfant entre vaccination contre le VHB et démyélinisation ;
- un rapport bénéfice / risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin qui ne peut être remis en cause, même si le suivi national de la pharmacovigilance reste évidemment souhaitable ;
- En résumé, la rareté de ces cas chez l'adulte, le lien spécifique de causalité non prouvé avec la vaccination contre le VHB et l'absence de cas décrits chez l'enfant n'auraient pas du modifier la politique actuelle incitative de vaccination des enfants. Notons enfin que ;
- La conférence de consensus sur la SEP ne considère pas qu'elle constitue une contre indication à la vaccination antivirale B ;
- parmi les 10 études analysant un lien potentiel entre vaccination anti VHB et SEP, une seule suggère un lien de causalité [241]: on notera le paradoxe qu'elle utilise la même base de données de médecins généralistes (GPRD) que celle utilisée par L. Abenheim qui concluait à l'absence de lien et qu'elle est entachée de certaines limites méthodologiques qui avaient déjà été soulignées lors de la conférence de consensus sur la vaccination.

En résumé, en l'absence de causalité prouvée entre le vaccin antiviral B et les neuropathies démyélinisantes, il importe de poursuivre cette vaccination chez les nouveau-nés. Une information loyale du public par les médecins généralistes et les pédiatres suppose un soutien fort en faveur de la vaccination par les politiques fondé sur des données scientifiques claires et non des cas, certes

dramatiques, injustement instrumentalisés par des médias en quête de sensationnalisme [246]. Une société qui indemnise les accidents possiblement associés à une vaccination est une société solidaire consciente de ses responsabilités à l'échelle individuelle (réparation qui n'est pas une preuve de causalité mais d'empathie) mais aussi collective (éradication de l'infection virale B à l'échelle nationale et internationale pour la réduction de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire).

1.2 Prévention de la transmission in utéro par les gammaglobulines

La fréquence et le mécanisme de la transmission in utero du VHB ne sont pas clairement établis [196]. Cette forme particulière de transmission, habituellement considérée comme rare en France, est surtout décrite en Chine. Ceci pourrait être lié au niveau de charge virale des jeunes Chinoises ou à une infection par des virus différents. L'efficacité de l'injection des gammaglobulines anti-HBs chez la mère, durant le troisième trimestre de la grossesse, dans le but de diminuer cette transmission in utéro et le portage chronique chez l'enfant a été évaluée dans plusieurs études Chinoises. Les résultats sont discordants selon les études, le traitement ayant été trouvé efficace [247] ou inefficace [248]. Dans une étude chinoise, le traitement par lamivudine (100mg/j à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée) diminuait la fréquence de la transmission in utéro par rapport à un groupe contrôle et avait la même efficacité que les gammaglobulines [233,247].

1.3 Rôle de l'allaitement maternel dans la transmission

L'allaitement maternel ne semble pas intervenir dans le risque de transmission verticale du VHB [84,249]. L'infection par le VHB n'est pas une

contre indication à l'allaitement maternel et il n'y pas donc pas de raison de déconseiller l'allaitement chez les femmes porteuses de l'AgHBs, en particulier si l'enfant est sérovacciné [240]. En revanche, chez une femme porteuse de l'AgHBs, l'allaitement peut-être déconseillé pour une autre raison, par exemple en cas de co-infection par le VIH ou en cas de traitement antiviral.

2. Devenir des enfants contaminés à la naissance

De rares cas d'hépatites néonatales, parfois mortelles, ont été rapportés en particulier avec des virus mutés. En pratique, le principal risque de la contamination néonatale est le risque de portage chronique. En effet, les enfants contaminés par le VHB à la naissance restent dans 80 à 90 % des cas des porteurs chroniques du VHB [84]. Ces enfants restent pendant plusieurs années dans un statut d'immunotolérance, c'est-à-dire asymptomatique avec une charge virale très élevée et une activité sérique des transaminases normale ou peu augmentée. Durant cette période, un traitement antiviral n'est habituellement pas nécessaire et/ou peu efficace. Cependant, certains enfants peuvent développer une fibrose modéré ou sévère et dans ce cas un traitement antiviral doit être discuté [250]. Les enfants porteurs chroniques de l'AgHBs doivent être surveillés afin d'initier si nécessaire un traitement antiviral. Les frères et soeurs, et les personnes au contact de ces enfants porteurs chroniques de l'AgHBs doivent être vaccinés.

G. Prévention du risque de transmission paternofoetale

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation en dehors de la protection du partenaire en cas d'infection VHB ± VHD. Cependant, la transmission à l'embryon via les spermatozoïdes est évoquée dans un modèle de

fécondation in vitro interespèce (spermatozoïdes humains et ovocytes de hamster) et lié à l'intégration de fragments d'ADN du VHB dans l'ADN des spermatozoïdes [251,152]. La reproductibilité de cette intégration génomique à l'espèce humaine et lors de l'AMP, sa persistance et ses conséquences éventuelles à court terme (performance de la fécondation) ou à long terme (infection virale latente, risque carcinologique) ne sont cependant pas démontrées [253,254]. Du fait de l'intégration intragénomique du VHB, les techniques de lavage du sperme pourraient être insuffisantes à l'inverse du VHC ou du VIH (virus à ARN), mais utiles vis-à-vis du VHD en cas de co-infection. L'intérêt d'un traitement préemptif sera donc à évaluer si ces dernières données scientifiques se confirmaient chez l'Homme. Enfin, la vaccination antivirale B est à proposer dès les deux premières années de l'enfant si le père est porteur chronique du VHB.



On peut conjecturer que les prochaines décennies verront une réduction sans précédent de l'incidence du cancer du foie chez l'enfant grâce à la mise en place de la vaccination de masse notamment par la Chine, pays qui compte actuellement le plus grand nombre de malades. Néanmoins, plusieurs problèmes demeurent :

- ✓ L'absence d'un programme de vaccination anti-VHB dans les régions à faibles ressources financières (en Afrique notamment) ;
- ✓ Une observance du schéma de vaccination parfois trop faible dans les pays en voie de développement ;
- ✓ L'échec de la vaccination, enfin, qui survient de façon apparemment incompressible dans 5–10 % des cas [255,256].

La composition de la préparation vaccinale joue un rôle ainsi que le site d'administration ou la dose [257]. On cherche par conséquent à développer dorénavant des formes vaccinales comportant les grandes et moyennes protéines d'enveloppe du virus qui contribueraient à améliorer la réponse immune [258]. C'est cependant la réduction du coût du vaccin ou son intégration dans un vaccin multivalent qui aurait le plus grand apport pour les pays d'Afrique subsaharienne. En dépit de la forte endémie du VHB, ces pays n'ont toujours pas, dans leur grande majorité, mis en place la vaccination universelle contre le VHB [259]. En effet, le coût du vaccin demeure trois à quatre fois supérieur à celui des autres vaccinations du programme élargi de vaccination de l'OMS [258]. Parmi les populations les plus pauvres, notamment dans les campagnes en zones d'hyperendémie, on s'est aperçu que l'absence de prise en charge financière de la vaccination par le gouvernement ou toute autre organisation entraînait une mauvaise compliance conduisant à un défaut de vaccination chez 5–15 % des enfants [255]. Dans les pays développés une certaine anxiété autour

de l'innocuité du vaccin s'est fait jour récemment et a contribué à une diminution de son utilisation .Cependant, il faut noter que dans les pays où le bénéfice de la vaccination apparaît clairement à tous en raison de nombre important de malades chroniques, les interrogations concernant le vaccin ne semblent guère s'être manifestées. Enfin, bien que rarement évoquée l'éradication du virus de l'hépatite delta accompagnera celle du VHB quand la vaccination universelle des nouveau-nés sera mise en place [260].

Il faut être conscient que près de la moitié des enfants voient le jour « à la maison ». Ces enfants n'ont donc pas un accès immédiat au système de santé et aux injections précoces indispensables à la protection du nouveau-né contre la transmission périnatale du virus. Cette situation restera encore longtemps un handicap qui ralentira la lutte contre l'infection périnatale, celle qui porte le plus grand risque d'évolution vers la chronicité et le CHC [261].

Les premiers résultats à long terme de la vaccination de masse en termes de santé publique sont désormais connus. A Singapour, où la vaccination a été débutée de manière extensive dès 1987. A Taiwan, où la vaccination a débuté en 1984, l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire chez les enfants de 6 à 14 ans a diminué significativement de 0,7 entre 1981 et 1986, à 0,57 entre 1986 et 1990 puis à 0,36 pour 100 000 enfants entre 1990 et 1994[262].

Cette tendance est encore plus nette dans la tranche des 6-9 ans où cette même incidence passe de 0,52 chez les enfants nés entre 1974 et 1984 à 0,13 pour 100 000 enfants nés entre 1984 et 1986. Ceci est la première démonstration d'une prévention du cancer par un vaccin.

RESUME



Chez la femme enceinte, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est dominée par le risque de transmission mère-enfant (transmission verticale). Le nouveau-né contaminé va rester le plus souvent porteur chronique. Cette transmission mère enfant peut être évitée grâce à la sérovaccination du nouveau né. La recherche de l'antigène HBs (AgHBs) doit être effectuée chez toutes les femmes enceintes. En France par exemple, ce dépistage est obligatoire lors de l'examen du 6^{ème} mois. Tous les nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs doivent bénéficier d'une sérovaccination contre le virus de l'hépatite B. La première injection de vaccin et une injection de gammaglobulines anti-HBs (100 ou 200 UI) sont effectuées dès les premières heures de vie, par voie intramusculaire, dans deux sites différents. La vaccination est ensuite poursuivie selon le protocole recommandé. Bien que la sérovaccination du nouveau-né soit très efficace pour prévenir le portage chronique chez l'enfant (efficacité >90 %), des enfants peuvent être contaminés en particulier lorsque la charge virale est très élevée durant la grossesse. Chez ces femmes ayant une charge virale très élevée, la place d'un traitement par lamivudine en fin de grossesse dans le but de diminuer la charge virale et le risque de portage chronique chez l'enfant n'est pas encore clairement définie. L'efficacité de la sérovaccination doit être contrôlée chez tous les enfants par un examen sérologique (AgHBs et anticorps anti- HBs) effectué à distance de la dernière injection vaccinale. Les enfants porteurs de l'AgHBs doivent être examinés par un pédiatre ayant l'expérience de cette pathologie. La mise en évidence de la positivité de l'AgHBs chez une femme au cours de sa grossesse justifie un avis spécialisé et une enquête sérologique (AgHBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs) systématique dans l'entourage familial.

ABSTRACT

In pregnant women, infection with the hepatitis B virus (HBV) is dominated by the risk of mother to child transmission (vertical transmission). The newborn will remain contaminated most often chronic carrier. The mother to child transmission can be prevented through serovaccination the newborn. The search for HBsAg (HBsAg) should be performed in all pregnant women. In France for example, this screening is mandatory when considering the 6th month. All newborns of mothers who are carriers of HBsAg should receive serovaccination against the virus of hepatitis B. The first dose of vaccine and an injection of gamma globulin against HBs (100 IU or 200) are made from the first hours of life, intramuscularly, in two different sites. The vaccine is then continued according to the recommended protocol. Although serovaccination newborn is very effective in preventing chronic carriage in the child (efficiency > % 90), children can be infected especially when the viral load is very high during pregnancy. In these women with very high viral load, instead of treatment with lamivudine in late pregnancy in order to reduce the viral load and risk of chronic carriage in children is still unclear. The effectiveness of serovaccination must be controlled in all children through a serological (HBsAg and antibody against HBs), performed remote from the last vaccine injection. Children HBsAg carriers should be examined by a pediatrician with experience in this pathology. The detection of HBsAg positivity in a woman during her pregnancy justifies a design specialist to investigate serological (HBsAg, HBc antibodies, HBs antibodies) in systematic family circle.

ملخص:

تشكل إصابة المرأة الحامل بالتهاب الكبد ب خطرا على حياة المولود، نظرا لإحتمال انتقال العدوى إليه (انتقال عمودي)، ويبقى المولود المصاب غالبا، حاملا للمرض بشكل مزمن. يمكن تفادي هذا الانتقال بفضل التلقيح المصلي للمولود، ويعتبر البحث عن مولد المضاد HBs ضروريا عند جميع النساء الحوامل. في فرنسا مثلا، يعتبر الكشف عن المرض ملزما عند فحص المرأة الحامل خلال الشهر السادس، ويجب على جميع مواليد الأمهات الحاملات لمولد المضاد HBs الاستفادة من التلقيح المصلي المضاد للتهاب الكبد ب، وتستعمل أول حققتنا اللقاح و الكاماكلوبيلين المضادة ل HBs (100 أو 200 وحدة عالمية) خلال الساعات الأولى بعد الولادة، وذلك في موقعين مختلفين في العضلة. ويستمر التلقيح تبعا لإستراتيجية متفق عليها، رغم أن التلقيح المصلي فعال عند المولود الجديد بنسبة 90% لحماية من التهاب الكبد ب المزمن، إلا أن إصابته تبقى واردة خاصة عند وجود شحنة فيروسية مرتفعة خلال مدة الحمل. في هذا الصدد، تبقى فعالية استعمال دواء LAMIVUDINE خلال الفترة الأخيرة من الحمل قصد تقليل الشحنة الفيروسية وحماية المولود من خطر الإصابة غير واضحة بشكل جلي. يتوجب مراقبة فعالية التلقيح عند جميع المواليد عن طريق إجراء اختبار مصلي لمولد المضاد HBs و الأجسام المضادة ل HBs وذلك بعد آخر حقنة من اللقاح. و يجب مراقبة الأطفال حاملين مولد المضاد HBs عند إختصاصيي طب الأطفال. و بعد التأكد من وجود مولد المضاد HBs لدى المرأة الحامل، نبدأ بإجراء إختبارات مصلية (مولد المضاد HBs و مضاد الأجسام ضد HBs و HBc) في المحيط الأسري.



Références

- [1]. **Ayari R, Gorgi Y, Aouadi H, Ayed-Jendoubi S, Ayed K.** La PCR dans la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B : choix des amorces. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 21 (2006) 308–313.
- [2]. **Hannachi N, Bahri O, Mhalla S, Marzouk M, Sadraoui A, Belguith A, Triki H, Boukadida J.** Hépatite virale B chez les femmes enceintes tunisiennes : facteurs de risque et intérêt de l'étude de la réplication virale en cas d'antigène HBe négatif. *Pathologie Biologie* 57 (2009) e43–e47.
- [3]. World Health Organization. *The World Health Report 1998.*
- [4]. **Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F.** Virus des hépatites : transmission mere - enfant. *Path biol* 2002;50(9):568–575.
- [5]. **Denis F, Ranger-Rogez S, Tabaste JL, Soulie JC, Goudeau A.** Virus de l'hépatite B. In: Denis F, editor. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris: John Libbey Eurotext; 1999. p. 85–103.
- [6]. **Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C.** Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332(7537):328–36.
- [7]. **Jordan R, Law M.** An appraisal of the efficacy and cost effectiveness of antenatal screening for hepatitis B. *J Med Screen* 1997;4(3):117–27.
- [8]. **Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL.** Transmission mère–enfant du virus de l'hépatite B. État du problème et prévention. *Arch Pediatr* 2000; 7: 879–82.

- [9]. **Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al.** Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program. The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15(15):1624–30.
- [10]. **Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG.** Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998;27(1):100–6.
- [11]. **Raimondo G, Meucci G, Sardo MA, Rodinò G, Campo S, Vecchi M, et al.** Persistence of “wild-type” and “e-minus” hepatitis B virus infection in chronic healthy HBsAg/anti-HBe positive carriers. *J Hepatol* 1994; 20(1): 148–51.
- [12]. **Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Valdes A, et al.** Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new rapid real-time fluorescence PCR assay. *J Viral Hepat* 2001;8(6):465–71.
- [13]. **Delluc C, Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Imbert G.** Pathologies hépatiques et grossesse. *Revue de médecine interne* 30 (2009) 508–515
- [14]. **Ismail SK, Kenny L.** Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:755–69.
- [15]. **Riely CA.** Liver disease in the pregnant patient. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 1999;94:1728–32
- [16]. **Chazouilleres O, Bacq Y.** Foie et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:D84–91.

- [17]. **Benjaminov FS, Heathcote J.** Liver disease in pregnancy. *Am Gastroenterol* 2004;99:2479–88.
- [18]. **Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Mullegger RR.** The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143:757–62.
- [19]. **Le Thi Huong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al.** The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64:273–8.
- [20]. **Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM.** Acute fatty liver of pregnancy in three tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1416–9.
- [21]. **Ibdah JA.** Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006;12:7397–404.
- [22]. **Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW.** Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: Implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission. *Pediatrics* 2003;111:1192–7.
- [23]. **Alric L, Costedoat N, Piette JC, Duffaut M, Cacoub P.** Hépatite C et grossesse. *Rev Med Interne* 2002;23:283–91.

- [24]. **Buisson Y, Nicand E.** Hépatite E autochtone en France. Bull Acad Natl Med 2006;190:973–80.
- [25]. **Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK.** Maternal and fetal outcomes in pregnantwomen with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007;147:28–33.
- [26]. **Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J.** Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. Liver Transpl 2007; 13:1428–34.
- [27]. **Kang AH, Graves CR.** Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1999;54: 463–8.
- [28]. **Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, et al.** Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding ? Scand J Gastroenterol 2007;42:986–91.
- [29]. **Heneghan MA, Norris SM, O’Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG.** Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001;48:97–102.
- [30]. **Candia L, Marquez J, Espinoza LR.** Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist’s dilemma. Semin Arthritis Rheum 2005;35:49–56.
- [31]. **Poupon R, Chrétien Y, Chazouilleres O, Poupon RE.** Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2005;42:418–9.

- [32]. **Gossard AA, Lindor KD.** Pregnancy in a patient with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:353–5.
- [33]. **Sternlieb I.** Wilson’s disease and pregnancy. *Hepatology* 2000;31:531–2.
- [34]. **Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M.** Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry’s disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:787–8.
- [35]. **Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, et al.** Pregnancies in Gaucher’s disease: a five-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:435–41.
- [36]. **Greer IA.** Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258–65.
- [37]. **Greer IA, Nelson-Piercy C.** Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
- [38]. **Cobey FC, Salem RR.** A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004;187:181–91.
- [39]. **Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al.** Pregnancy outcome after liver transplantation: a

singlecenter experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–43.

- [40]. **Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H.** Hépatites virales. *Maladies infectieuses* (2007)8-065-F-10.
- [41]. **Maiga I, Venard V, Muller C, Le Faou A.** Évolution du virus de l'hépatite B. *Bull Soc Fr Microbiol* 2003;18:281–6.
- [42]. **Robertson BH, Margolis HS.** Primate hepatitis B viruses-genetic diversity , geography and evolution. *Rev Med Virol* 2004;12:133–41.
- [43]. **Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH.** Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267–80.
- [44]. **Denis F.** Vaccination contre l'hépatite B. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) ,2007 Hépatologie, 7-015-B-32,
- [45]. **Zoulim F.** *Virology of hepatitis B.* Paris: Elsevier Ed.; 2004.
- [46]. **Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A.** The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis* 2003;23:5–20.
- [47]. **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al.** Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1750-8.
- [48]. **Zoulim F.** New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005; 42 (3): 302-8.

- [49]. **Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL et al.** Longitudinal analysis of CD8+ T cells specific for structural and non-structural hepatitis B virus proteins in patients with chronic hepatitis B: implications for immunotherapy. *J Virol.* 2004; 78 (11): 5707-19.
- [50]. **Zoulim F, Perrillo R.** Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48 (Suppl. 1):S2—19.
- [51]. **Kay A, Zoulim F, Trépo C.** Structure, cycle viral et variation du virus de l'hépatite B. In: Denis F, Trépo C, editors. *Virus des hépatites B et Delta.* Paris: Elsevier Ed.; 2004. p. 15–40.
- [52]. **Ajana F.** Les variants du virus de l'hépatite B virale *Journal de pédiatrie et de puériculture* 19 (2006) 52–55.
- [53]. **Denis F, Alain S, Loustaud-Ratti V.** Diagnostic virologique de l'hépatite B. In: Denis F, Trépo C, editors. *Virus des hépatites B et Delta.* Paris: Elsevier Ed.; 2004. p. 91–118.
- [54]. **El Khouri M, dos Santos VA.** Hepatitis B : epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59:216–24.
- [55]. **Denis F, Alain S.** Évolution de l'épidémiologie de l'hépatite B. In: Denis F, Trépo C, editors. *Virus des hépatites B et Delta.* Paris: Elsevier Ed.; 2004. p. 57–78

- [56]. **Torresi J.** The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2002;25:97–106.
- [57]. **Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL.** Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999; 30: 1312–7.
- [58]. **Mele A, Tancredi F, Romano L, Giuseppone A, Colucci M, Sangivolo A, et al.** Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis* 2001;184:905–8.
- [59]. **Stuyver L, Locarnini SA, Lok A et al.** Nomenclature for antiviralresistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region . *Hepatology* 2001;33:751–7.
- [60]. **Miyakawa Y, Mizokami M.** Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329–38.
- [61]. **Bartholomeusz A, Schaefer S.** Hepatitis B virus genotypes:comparisonof genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004;14:3–16.
- [62]. **Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS.** Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
- [63]. **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

- [64]. **Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al.** Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-6.
- [65]. **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D.** Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
- [66]. **Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al.** Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
- [67]. **Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W.** Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631-3.
- [68]. **Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al.** Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- [69]. **Lai CL, Yuen MF.** The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007;147:58-61.
- [70]. **Zoulim F.** Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2006;71:206-15.
- [71]. Conférence de consensus sur la co-infection VIH + VHB/VHC. Paris, 2-3 mars. 2005.

- [72]. **Wagner AA, Denis F, Ranger-Rogez S, Constaud-Ratti V, Alain S.** Génotypes du virus de l'hépatite B. *IBS* 2004;19:330–342.
- [73]. **Zoulim F, Poynard T, Degos F, Slama A, El Hasnaoui A, Blin P, et al.** The Lamivir Study Group. A prospective study of the evolution of lamivudine resistance mutations in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Viral Hepat* 2006;13:278–88.
- [74]. **Dyèvre P., Léger D.** Maladies infectieuses et risque biologique – In Médecine du travail – Approches de la santé au travail. Éd Masson, 3e édition 2003 : 235-248.
- [75]. Conférence internationale de consensus sur la vaccination anti-hépatite B. Paris, 10-11 septembre. 2003.
- [76]. **Lavanchy D.** Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97–107.
- [77]. **Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV.** Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(Suppl 10):S158–68.
- [78]. Avis du Conseil supérieur d'hygiène public de France relatif à la vaccination des nouveau-nés de mères porteuses de l'hépatite B. Séance du 20 janvier 2006, inspirée du Guide des vaccinations 2003, consultable sur www.sante.gouv.fr

- [79]. InVS. Infection par le virus de l'hépatite B : aide mémoire. http://www.invs.sante.fr/presse/2004/aide_memoire/hepatite_b/index.htm, consulté le 9 novembre 2006.
- [80]. Anonyme. Vaccination contre l'hépatite B. Rev Prescrire. mai 2006; 26(272): 1-8.
- [81]. **Sophie Senart**. Hépatite B chronique : traitements et essais cliniques. <http://www.insermactualites.fr/index.php?id=642> , consulté le 14 janvier 2008.
- [82]. **Tse KY, Ho LF, Lao T**. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol 2005;43:771-5.
- [83]. **Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD Jr**. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:283-6.
- [84]. **Bacq Y**. Hépatite virale B et Grossesse. Gastroentérologie clinique et biologique 32 (2008) S12–S19
- [85]. **Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M**. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum : aspects on vertical transmission. Scand J Infect Dis 2003;35:814-9.
- [86]. **Bacq Y**. Hépatopathies au cours de la grossesse. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:791-8.
- [87]. **Hannachi N, Bahri O, Mhalla S, Marzouk M , Sadraoui A, Belguith A, Triki H, Boukadida J** . Hépatite virale B chez les femmes enceintes

tunisiennes : facteurs de risque et intérêt de l'étude de la réplication virale en cas d'antigène HBe négatif. *Pathologie Biologie* 57 (2009) e43–e47.

- [88]. **Triki H, Said N, Ben Salah A, Arrouji A, Ben Ahmed F, Bouguerra A, et al.** Seroepidemiology of hepatitis B, C and Delta viruses in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(1):11–4.
- [89]. **Dorra A.** Hépatite B : environ 300 000 porteurs chroniques de l'Ag HBs. *Panorama du médecin*, 2005 ; 4963 : 22.
- [90]. **Ajana F.** L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. *Archives de pédiatrie* 13,(2006) 1269–1274.
- [91]. **Antona D.** L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale. 24e Journées nationales de formation continue en hépatogastro-entérologie, Paris, 18-19 mars 2006.
- [92]. **Antona D, Letort MJ, le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, et al.** Institut de veille sanitaire : Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006. *Bull Epidemiol Hebdo* 2007;(51-52):425-8.
- [93]. **Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, et al.** Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004;19:973-8.

- [94]. Prévalence des infections par le VHC et le VHB en France Métropolitaine, rapport final.
www.invs.sante.fr/presse/2006/communiqués/prevalence_b_c_191206/index.html.
- [95]. **Triki H, Ben Slimane S, Ben Mami N, Sakka T, Ben Ammar A, Dellagi K.** High circulation of hepatitis B virus (HBV) precore mutants in Tunisia, North Africa. *Epidemiol Infect* 2000;125(1):169–74.
- [96]. **Ayed K, Gorgi Y, Ayed-Jendoubi S, Aouadi H, Sfar I, Najjar T, et al.** Hepatitis B virus genotypes and precore/core promoter mutations in Tunisian patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Infect* 2007; 54(3):291–7.
- [97]. **Bonura F, Sorgi M, Perna AM, Puccio G, Tramuto F, Cajozzo C, et al.** Pregnant women as a sentinel population to target and implement hepatitis B virus (HBV) vaccine coverage: a three-year survey in Palermo, Sicily. *Vaccine* 2005;23:3243–6.
- [98]. **Panagopoulos P, Economou A, Kasimi A, Spyropoulou P, Kanellopoulos N, Dadiotis L, et al.** Prevalence of hepatitis B and C in the maternity department of a Greek district hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16(2):106–10.
- [99]. **Gutierrez-Zufiaurre N, Sanchez-Hernandez J, Munoz S, Marin R, Delgado N, Saenz MC, et al.** Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(9):512–6.

- [100]. **Migliani R, Rousset D et al.** Infection par le virus de l'hépatite B : un problème de santé publique à Madagascar .Arch Inst Pasteur Madagascar 2000; 66 (1&2) : 50-54 .
- [101]. **Pic P, Dubois F, Pierre F, Barin F, Goudeau A.** Dépistage de l'hépatite B : meilleure efficacité au huitième mois de grossesse plutôt qu'au sixième mois. Presse Med 1996;25(25):1169.
- [102]. **Broue P. Hépatite B et grossesse. In: Berrebi A, Assouline C, Rolland M.** Maladies infectieuses courantes à transmission maternofoetale. Paris: Doin; 2000. p. 65-86.
- [103]. Institut de veille sanitaire. Calendrier des vaccination et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidémiol Hebdo 2009;(16-17).
- [104]. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal screening tests. College statement 2008. <<http://www.ranzcog.edu.au/publications/statements/Cobs3.pdf>> [consulté le 9-6-2009].
- [105]. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Recommandation nationale relative aux soins prénatals : une base pour un itinéraire clinique de suivi des grossesses. KCE reports6B 2004
- [106]. Agence de la santé publique du Canada. Femmes enceintes. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement 2008. http://www.phacaspc.gc.ca/stdmts/sti_2006/pdf/605_Femmes_enceintes.pdf [consulté le 9-6-2009].

- [107]. **Cowan SA, Bagdonaite J, Qureshi K.** Universal hepatitis B screening of pregnant women in Denmark ascertains substantial additional infections: results from the first five months. *Euro Surveill* 2006;11(23).
- [108]. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection: a brief evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force 2004. <<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hepbscr/hepbup.pdf>> [consulté le 9-6-2009].
- [109]. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection. Recommendation statement 2004. <<http://www.Ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hepbscr/hepbrs.htm>> [consulté le 9-6-2009].
- [110]. **Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, et al.** Advisory Committee on Immunization Practices. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54 (RR- 16):1-23.
- [111]. **Kirkham C, Harris S, Grzybowski S.** Evidence-based prenatal care: part II. Third trimester care and prevention of infectious diseases. *Am Fam Phys* 2005;71(8):1555-60.
- [112]. **Bonanni P.** Report on working group 1: Albania, Andorra, Canada, France, Italy, Moldova, Portugal, Poland, Romania and Spain. *Vaccine* 1998;16 Suppl:S58-60.

- [113]. **Grosheide PM, Klokman-Houweling JM, Conyn-van Spaendonck MAE.** Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in The Netherlands, 1989-92. *BMJ* 1995;311(7014):1200-2.
- [114]. **Iwarson S.** Report from working group 3 (the Czech Republic, Denmark, Finland, Norway, the Netherlands, Slovakia, Sweden and the UK). *Vaccine* 1998;16 Suppl:S63-4.
- [115]. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 6. NICE clinical guideline 62. London: NICE; 2008.
- [116]. Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. Dépistage prénatal de l'hépatite B .Complément aux «Directives et recommandations n° 2: recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B» (remplace l'annexe 2 de l'ancien Supplément II). Berne: OFSP; 2007
- [117]. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E 2 n8 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au de'pistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et a` la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.
- [118]. **Sloan D, Ramsay M, Prasad L, et al.** Prevention of perinatal transmission of hepatitis B to babies at high risk: an evaluation. *Vaccine* 2005;23: 5500–8.

- [119]. Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E2 no 2004-532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B NOR: SANP0430589C.www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2004/0448/a0483150.htm (site consulté le 13 août 2009).
- [120]. **Francoual C.** Infections virales et parasitaires : hépatite B et C, cytomégalovirus, varicelle, herpès, toxoplasmose. *Mt pédiatrie* 2005;8:339–47.
- [121]. **Denis F, Berges P, Chastagner M, Delpeyroux C.** Dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes quel taux de couverture ? Enquête en Haute Vienne 1999. *BEH* 2003;(33):157–8.
- [122]. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prévalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
- [123]. **Langer B, Caneva MP, Schlaeder G.** La surveillance prénatale de routine en Europe : comparaison de l'expérience de 9 services de gynéco-obstétrique situés dans 8 pays différents. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26(4):358-66.
- [124]. **Galula G, Buffet C, Robba L, Poissonnet M.** Assessment of prescription practices for serological tests for viral hepatitis B and C in the Greater Parisian area in 2002. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(4):517-24.
- [125]. **Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, Dubois G, Gondry J, Capron D.** Grossesse et hépatite B en Picardie:Traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38 (2010) 13–17.

- [126]. **Césa V, Choulot J-J.** Dépistage de l'antigène HB S chez la femme enceinte : évaluation de la réalisation des mesures préventives Archives de pédiatrie 13 (2006) 1347–1348
- [127]. **Chabrol D, Monestier M, Sentenac C, Perez MC, Bacquet D, Baris B.** Le dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte 2004. <<http://www.auvergne.assurance-maladie.fr/>>.
- [128]. **Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al.** Comparative sensitivity of HBV NATs and HBs Ag assays for detection of acute HBV infection. Transfusion 2003;43:788-98.
- [129]. **Weber B.** Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. J Clin Virol 2005;32:102-12.
- [130]. **Gibb R, Nimmo GR, O'Loughlin P, Lowe P, Drummond D.** Detection of HBs Ag mutants in a population with a low prevalence of hepatitis B virus infection. J Med Virol 2007;79 :351-5.
- [131]. **Pawlotsky JM.** Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002; 122:1554-68.
- [132]. **Zoulim F.** Nouveaux tests virologiques et leurs applications dans la prise en charge de l'hépatite B chronique. Presse Med. 2006; 35: 317-26
- [133]. **Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM.** Performance of the Cobas Ampliprep/Cobas Taqman (CAP/CTM) real time polymerase chain reaction assay for hepatitis B virus DNA quantification. J Clin Microbiol 2008;in press.

- [134]. **Durantel D, Carrouee-Durantel S, Werle-Lapostolle B, Brunelle MN, Pichoud C, Trepo C et al.** A new strategy for studying in vitro the drug susceptibility of clinical isolates of human hepatitis B virus. *Hepatology*. 2004; 40 (4): 855-64.
- [135]. **Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP et al.** Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology*. 2005; 24: 1391-8.
- [136]. **Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Mangia A, Niro G, Decraemer H et al.** Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay. *J Clin Microbiol*. 2002; 40 (10): 3729-34.
- [137]. **Seigneres B, Pichoud C, Ahmed SS, Hantz O, Trepo C, Zoulim F.** Evolution of Hepatitis B Virus Polymerase Gene Sequence during Famciclovir Therapy for Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis*. 2000; 181 (4): 1221-33.
- [138]. **Hussain M, Chu CJ, Sablon E, Lok AS.** Rapid and sensitive assays for determination of hepatitis B virus (HBV) genotypes and detection of HBV precore and core promoter variants. *J Clin Microbiol* 2003;41:3699-705
- [139]. **Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al.** A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.

- [140]. **Nafa S, Ahmed S, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L et al.** Early Detection of Viral Resistance by Determination of Hepatitis B Virus Polymerase Mutations in Patients Treated by Lamivudine for Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 32 (5): 1078-88.
- [141]. **Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C et al.** Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol*. 2000; 33 (3): 430-9.
- [142]. **Chu CM, Liaw YF.** Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-7.
- [143]. **Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al.** Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001;34:590-4.
- [144]. **Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL.** Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
- [145]. **Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.** Pegylated interferon alfa- 2b alone or in

combination with lamivudine for HBeAgpositive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.

- [146]. **Gintowt AA, Germer JJ, Mitchell PS, Yao JD.** Evaluation of the MagNA Pure LC used with the Trugene HBV Genotyping Kit. *J Clin Virol* 2005;34:155-7
- [147]. **Sertoz RY, Erensoy S, Pas S, Akarca US, Ozgenc F, Yamazhan T, et al.** Comparison of sequence analysis and INNOLiPA HBV DR line probe assay in patients with chronic hepatitis B. *J Chemother* 2005;17:514-20.
- [148]. **Hong SP, Kim NK, Hwang SG, Chung HJ, Kim S, Han JH, et al.** Detection of hepatitis B virus YMDD variants using mass spectrometric analysis of oligonucleotide fragments. *J Hepatol* 2004;40:837-44.
- [149]. **Kim HS, Han KH, Ahn SH, Kim EO, Chang HY, Moon MS, et al.** Evaluation of methods for monitoring drug resistance in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy based on mass spectrometry and reverse hybridization. *Antivir Ther* 2005;10:441-9.
- [150]. **Zoulim F.** Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic Hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2004; 64 (1): 1-15.
- [151]. **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al.** Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1750-8.

- [152]. **Laras A, Koskinas J, Dimou E, Kostamena A, Hadziyannis SJ.** Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients. *Hepatology* 2006;44:694-702.
- [153]. **Zoulim F.** Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *J Hepatol* 2006;44:S95-9.
- [154]. **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al.** Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126:1750-8.
- [155]. **Pawlotsky J.M .** Les techniques virologiques de diagnostic et de suivi de l'hépatite B. *Gastroentérologie clinique et biologique* 32 (2008) S56-S63.
- [156]. **Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al.** A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936- 62.
- [157]. **Bacq Y.** Hépatite virale chronique B et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32: S12—9.
- [158]. **Mahadevan U, Kane S.** American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006;131:283-311.

- [159]. **Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al.** EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1): S3-25.
- [160]. **Tilson HH, Doi PA, Covington DL, Parker A, Shields K, White A.** The antiretrovirals in pregnancy registry: a fifteenth anniversary celebration. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:137- 48.
- [161]. **Watts DH, Covington DL, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K, et al.** Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:985-92.
- [162]. **Dieua E, Bocketb L, Coursierc J et al.** Hepatitis B viral infection treated with lamivudine during pregnancy. *Letters to the editor* . 2009.page :391 et 392.
- [163]. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25.
- [164]. **Pol S.** Le traitement de l'hépatite B : stratégies actuelles. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:325-32.
- [165]. **Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y.** Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910-2.

- [166]. **Terrault NA, Jacobson IM.** Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007;27(Suppl 1):18-24
- [167]. **Zarski J-P.** Cas clinique : traitement de l'hépatite chronique virale B *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 358—360
- [168]. **van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL.** Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
- [169]. **Xu W, Cui Y, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li X-M, et al.** Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B; a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (abstract). *Hepatology* 2004;40 (suppl1):272A.
- [170]. **Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK.** Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002;359:1488–9.
- [171]. **Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL.** Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37—41.
- [172]. www.rxlist.com (The Internet Drug Index).

- [173]. **Lebray P.** Assistance médicale à la procréation et infection virale B ou C: apport de l'hépatologue, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 1025–1029.
- [174]. **Berbis J et al.** *Médecine et maladies infectieuses* 38 (2008) S133- S136.
- [175]. **Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al.** Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
- [176]. **Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D et al.** Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2004; 9 (5): 679-93.
- [177]. **Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C et al.** Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2003; 36 (6): 687-96.
- [178]. **Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL.** Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology.* 2001; 34 (4 Pt 1): 785-91.
- [179]. **Liu ZH, Men K, Xu D.** A follow-up study on correlated factors for intrauterine infection of hepatitis B virus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1997;31:263–5.

- [180]. **Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A.** Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999;6:135–9.
- [181]. **Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS.** Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
- [182]. **Bernard PH.** Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:423–8.
- [183]. **Rhiner J, Pfister R, Nassehi Tschopp Y, Bucher HU.** Selective immunisation strategy to protect newborns at risk for transmission of hepatitis B: retrospective audit of vaccine uptake. *Swiss Med Wkly* 2007;137:531–5.
- [184]. **Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Lemasson JM, Coste D, Steinmetz J, et al.** Prevalence of hepatitis B in France, 2003-2004. 4th EASL annual meeting, 2006, Vienne, Austria.
- [185]. **Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A.** Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis Be antigen positive mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F47-51
- [186]. **Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS.** Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007;166: 813—8.

- [187]. **Selton D, André M , Hascoët J-M.** Efficacité de la sérovaccination chez des nouveau-nés de mères antigènes HBs positif : à propos de 60 observations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2009) 38, 500—509.
- [188]. **Magriples U.** Hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:112-7.
- [189]. **Stanislas Pol .** Hepatitis B vaccine and demyelinating diseases: debate and disinformation. *Presse Med.* 2009; 38: 519–523.
- [190]. **Zuckerman JN.** Review: hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol* 2007;79:919 21.
- [191]. **Ranger-Rogez S, Denis F.** Hepatitis B mother to child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:133-45.
- [192]. **Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al.** A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *mmWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
- [193]. **Geelen SP.** Adjustment of the hepatitis B vaccination scheme for newborns born to hepatitis B virus carriers as of 1 January 2006. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:415-8.

- [194]. Guide des vaccinations. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/guide_vaccins/sommaire.htm.
- [195]. Calendrier vaccinal 2007-Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 24 juillet 2007; 31-32:269-88.
- [196]. La vaccination : atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. Pathologie Biologie (2009) 2747; No of Pages 10.
- [197]. **Slowik M, Jhaveri R.** Hepatitis B and C viruses in infants and young children. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:296–305.
- [198]. **Da Villa G.** Rationale for the infant and adolescent vaccination programmes in Italy. Vaccine 2000;18(Suppl 1):S31–4.
- [199]. Note d'information DGS/SD5C/DHOS/E2 no 2006-138 du 23 mars 2006 diffusant un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, relatif à la vaccination des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B. NOR: SANP0630142C. <http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2006/06-04/a0040044.htm> (site consulté le 13 août 2009).
- [200]. **Lavanchy D.** Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34:S1–3.
- [201]. **Chang M.** Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. Liver Int 2003;23:309–14.

- [202]. **Rumi M, Begum K, Hassan M, Hasan S, Azam M, Hasan K, et al.** Detection of hepatitis B surface antigen in pregnant women attending a public hospital for delivery: implication for vaccination strategy in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:318–22.
- [203]. **Basuni A, Butterworth L, Cooksley G, Locarnini S, Carman W.** Prevalence of HBsAg mutants and impact of hepatitis B infant immunisation in four Pacific Island countries. *Vaccine* 2004;22:2791–9.
- [204]. CDC. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:868–70.
- [205]. **Goldstein S, Zhou F, Hadler S, Bell B, Mast E, Margolis H.** A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329–39.
- [206]. **Lin C, Kao J, Chen B, Chen P, Lai M, Chen D.** Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2005;41:1576–81.
- [207]. **Sun Z, Ming L, Zhu X, Lu J.** Prevention and control of hepatitis B in China. *J Med Virol* 2002;67:447–50.
- [208]. **Van der Sande M, Waight P, Mendy M, Kaye ZSS, Sam O, et al.** Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS* 2007;2:e753.
- [209]. **Chang M.** Impact of hepatitis B vaccination on hepatitis B disease and nucleic acid testing in high-prevalence populations. *J Clin Virol* 2006;36:S45–50.

- [210]. **Ni Y, Chang M, Huang L, Chen H, Hsu H, Chiu T, et al.** Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
- [211]. **Zhao S, Xu Z, Lu Y.** A mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China. *Int J Epidemiol* 2000;29:744–52
- [212]. **Safary A, Beck J.** Vaccination against hepatitis B: current challenges for Asian countries and future directions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:396–401.
- [213]. **Goh K.** Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:671–81.
- [214]. **Chang M.** Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:160–7.
- [215]. **Chang M, Shau W, Chen C, Wu T, Kong M, Liang D, et al.** Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000;284:3040–2.
- [216]. **Lee C, Hsieh K, Ko Y.** Trends in the incidence of hepatocellular carcinoma in boys and girls in Taiwan after large-scale hepatitis B vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:57–9.
- [217]. **Kew M.** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002;181-182:35–8.

- [218]. **Kao J, Chen D.** Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395–403.
- [219]. **Montesano R.** Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. *J Med Virol* 2002;67: 444–6.
- [220]. **Chang M, Chen T, Hsu H, Wu T, Kong M, Liang D, et al.** Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953–7.
- [221]. **Tabor E.** Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America. *J Med Virol* 2006;78 (Suppl 1):S43-7.
- [222]. **Ngui S, O’Connell S, Eglin R, Heptonstall J, Teo C.** Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis* 1997;176:1360–5.
- [223]. **Zhang S, Yue Y, Bai G, Shi L, Jiang H.** Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437–8.
- [224]. **Kirk G, Bah E, Montesano R.** Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. *Carcinogenesis* 2006;27:2070–82.
- [225]. **Karthigesu V, Allison L, Ferguson M, Howard C.** A hepatitis B virus variant found in the sera of immunised children induces a conformational change in the HBsAg “a” determinant. *J Med Virol* 1999;58: 346–52.

- [226]. **Oon C, Chen W.** Current aspects of hepatitis B surface antigen mutants in Singapore. *J Viral Hepat* 1998;5(Suppl 2):17–23.
- [227]. **Zuckerman J, Zuckerman A.** Mutations of the surface protein of hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2003;60:75–8.
- [228]. **Huang M, Liao W, Ho M.** HBV serological markers of vaccinated children in remote areas of Taiwan: emphasis on factors contributing to vaccine failure. *Vaccine* 2007;25:6326–33.
- [229]. **Zuckerman J.** Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006;78:169–77.
- [230]. **Hsu H, Chang M, Ni Y, Lin H, Wang S, Chen D.** Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786–91. X
- [231]. **Zuckerman J.** Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006;78:169–77.
- [232]. **Lu M, Lorentz T.** De novo infection in a renal transplant recipient caused by novel mutants of hepatitis B virus despite the presence of protective antihepatitis B surface antibody. *J Infect Dis* 2003;187:1323–6.
- [233]. **Awerkiew S, Däumer M, Reiser M, Wend U, Pfister H, Kaiser R, et al.** Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. *J Clin Virol* 2007;38:83–6.

- [234]. **Hallett R, Ngui S, Meigh R, Mutton K, Boxall E, Teo C.** Widespread dissemination in England of a stable and persistent hepatitis B virus variant. *Clin Infect Dis* 2004;39:945–52.
- [235]. **Zuckerman A.** Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000;355:1382–4.
- [236]. **Wilson J, Nokes D, Carman W.** Predictions of the emergence of vaccineresistant hepatitis B in The Gambia using a mathematical model. *Epidemiol Infect* 2000;124:295–307.
- [237]. **Hino K, Katoh Y, Vardas E, Sim J, Okita K, Carman W.** The effect of introduction of universal childhood hepatitis B immunization in South Africa on the prevalence of serologically negative hepatitis B virus infection and the selection of immune escape variants. *Vaccine* 2001;19:3912–8.
- [238]. **Hsu H, Chang M, Ni Y, Chen H.** Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut* 2004;53:1499–503
- [239]. Calendrier vaccinal 2007-Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 24 juillet 2007;31-32:269-88.
- [240]. **Soulie JC , Uzan M .** L'allaitement accroît-il le risque de transmission de l'état de porteur chronique du virus de l'hépatite B ? *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:197-9.

- [241]. **Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H.** Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology* 2004;63:838.
- [242]. **Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM.** No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999;5: 964-5.
- [243]. **Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group.** Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130:1105-10.
- [244]. **Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M.** Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1176- 82.
- [245]. **Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M.** Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2008. doi : 10.1212/01. wnl.000335762.42177.07.
- [246]. **Brailion A, Dubois G.** Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. (Correspondence) *Neurology* 2008, on line 5 December 2008. [http:// www.neurology.org/c g i/letters/01.wnl.0000335762.42177.07v1](http://www.neurology.org/cgi/letters/01.wnl.0000335762.42177.07v1).
- [247]. **Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al.** Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:1501-3.

- [248]. **Yuan J, Lin J, Xu A, Li H, Hu B, Chen J, et al.** Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study. *J Viral Hepat* 2006;13:597-604.
- [249]. **Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD.** Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.
- [250]. **Boxall EH, Sira J, Standish RA, Davies P, Sleight E, Dhillon AP, et al.** Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F456-60.
- [251]. **Huang JM, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Qiu JW.** Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes. *Asian J Androl* 2002;4:209–12.
- [252]. **Bahy Ahmed A, Tian-Hua H, Halima-Hassan S, Qing-Dong X.** Expression of hepatitis B virus genes in early embryonic cells originated from hamster ova and human spermatozoa transfected with the complete viral genome. *Asian J Androl* 2006;8(3):273–9.
- [253]. **Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, Cacciola I, Raffa G, Crax A, et al.** Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004;126(1):102–10.
- [254]. **Tsuei DJ, Chang MH, Chen PJ, Hsu TY, Ni YH.** Characterization of integration patterns and flanking cellular sequences of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinomas. *J Med Virol* 2002;68(4):513–21.

- [255]. **Chang M.** Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int* 2003;23:309-14.
- [256]. **Zuckerman J.** Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006;78:169-77.
- [257]. **Hsu L, Lin S, Hsu H, Chao W, Hsieh J, Wang M, et al.** Ethnic differences in immune responses to hepatitis B vaccine. *Am J Epidemiol* 1996;143: 718-24.
- [258]. **Kao J, Chen D.** Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
- [259]. **Vryheid R, Kane M, Muller N, Schatz G, Bezabeh S.** Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 2000;19:1026-37.
- [260]. **Mele A, Stroffolini T, Zanetti A.** Hepatitis B in Italy: where we are 10 years after the introduction of mass vaccination. *J Med Virol* 2002;67:440-3.
- [261]. Note AE. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR Wkly* 2003;52:868-70.
- [262]. **Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al.** Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

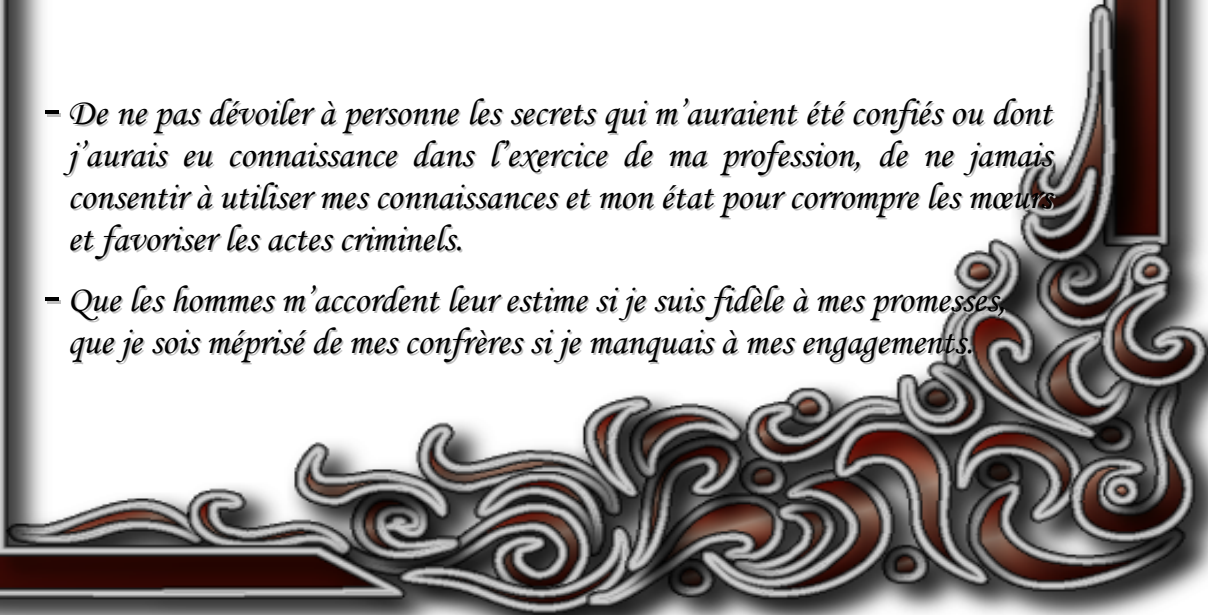
وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

الحمل و الإلتهاب الكبدي ب : معطيات مرجعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: الشرفاوي نورالدين

المزداد في : 13 شتنبر 1983 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : إلتهاب كبدي فيروسي ب ، حمل ، تشخيص ، علاج ، تلقيح

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد : ميمون زهدي

مشرف أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : رجاء عفيفي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد: إبراهيم أغراب

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

السيد: أحمد غاوزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء