

19

Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention

Désir d'enfant et contraception chez les personnes infectées par les virus des hépatites B et C

Le désir d'enfant et la contraception sont des sujets importants et légitimes qui doivent être abordés tôt dans le suivi des personnes atteintes d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC), afin de leur apporter des informations claires ainsi que des éléments de réflexion permettant une projection vers l'avenir. Dans ce cadre, il est recommandé de vérifier l'immunité acquise contre le VHB avant la conception et de vacciner les femmes ayant un projet de grossesse si elles ne sont pas immunisées [1]. De même, il est recommandé de dépister l'hépatite C avant la conception si la femme a des facteurs de risque [1].

Conseils à une femme atteinte par une infection à VHB ou à VHC non traitée et ayant un désir d'enfant

L'annonce du diagnostic d'une infection par le VHB ou le VHC doit conduire à une information claire et adaptée, prenant en compte la situation globale de la femme (contexte médico-économique et administratif, origine ethnique, usage de drogues...) et ses éventuels projets de grossesse. La personne et/ou le couple doivent être informés des risques de transmission, de la nécessité du dépistage de l'infection et de la vaccination de l'entourage contre le virus B (*cf.* thématique « Vaccination contre l'hépatite B »), sur l'absence habituelle de risque pour la grossesse induit par ces infections, sur les risques de transmission mère-enfant et les moyens de les prévenir pour l'infection à VHB et sur les possibilités d'allaitement (*cf. infra*). Cette information permet à la personne ou au couple de prendre une décision s'intégrant dans son projet de vie.

Contraception

En cas d'hépatite aiguë B ou C ou de réactivation virale B, l'intérêt d'une contraception devra être discuté et, en cas d'indication, une contraception hormonale par progestatifs seuls ou une contraception mécanique sera proposée.

En cas d'hépatite chronique B ou C, et en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, il n'y a pas de restriction à l'utilisation d'une contraception hormonale ou mécanique. En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de signes de gravité de la maladie du foie (taux de prothrombine < 50 %, bilirubinémie > 30 µmol/l, cirrhose décompensée), une contraception hormonale est contre-indiquée. La contraception mécanique est également contre-indiquée du fait des risques infectieux et hémorragiques et le retrait d'un dispositif intra-utérin doit être discuté. L'utilisation du préservatif doit systématiquement être associée aux contraceptifs pour diminuer le risque de contamination du partenaire par le virus B si celui-ci n'est pas immunisé. Une vaccination est recommandée pour tout partenaire sexuel d'une femme porteuse du VHB [2].

Quel bilan faire avant de débiter une grossesse ?

Il est recommandé de faire le point sur l'atteinte liée au VHB et au VHC avant de débiter une grossesse pour décider de la prise en charge spécifique et de la nécessité ou non d'un traitement antiviral. Les examens ne sont pas différents de ceux à réaliser pour toute personne atteinte d'infection virale B ou C (cf. thématique « Conséquences et traitement des infections à VHB et à VHC »).

Quand une grossesse est-elle à risque ?

L'infection par le VHB ou le VHC n'est jamais, par elle-même, une contre-indication à la grossesse. Toutefois, une cirrhose (rare avant 30 ans et qui entraîne une baisse de la fertilité) est une situation de grossesse à risque, à discuter au cas par cas, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique (taux de prothrombine, bilirubinémie, créatininémie) et des possibilités thérapeutiques. Chez une femme atteinte de cirrhose, virale B ou C, il n'y a *a priori* pas d'indication à l'interruption d'une grossesse survenue spontanément. En revanche, la patiente doit être immédiatement informée qu'il s'agit d'une grossesse à risques élevés (avortements spontanés, prématurité, cholestase gravidique et décompensation de la cirrhose). Dès le début de la grossesse, la prise en charge devra être coordonnée pour une surveillance médicale renforcée tout au long de la grossesse et le choix du mode d'accouchement. Une fibroscopie œsogastroduodénale doit être faite pour rechercher des signes d'hypertension portale. Une césarienne programmée sera nécessaire en cas de troubles de l'hémostase ou d'hypertension portale à risque.

Traitement de l'hépatite B chez une femme ayant un désir de grossesse ou débutant une grossesse

La décision de prescription d'un traitement antiviral chez une femme en âge de procréer doit inclure la question du bénéfice-risque par rapport à une éventuelle grossesse et ce choix doit être clairement discuté avec la patiente et son conjoint [3]. Quand la grossesse n'est pas imminente, le traitement, s'il est indiqué, peut comporter soit l'interféron pégylé, soit un analogue nucléosidique ou nucléotidique, comme en l'absence de prévision de grossesse (cf. thématique « Conséquences et traitement de l'infection par le VHB »). Quand la grossesse est prévue à court terme, les analogues nucléos(t)idiques doivent être préférés, car le traitement par interféron est contre-indiqué pendant la grossesse.

En cas de grossesse, l'arrêt de l'analogue (qui comporte un risque de réactivation) [4] ou sa poursuite devra être discuté. Ce dernier choix est le plus habituel et s'impose en cas de maladie du foie associée à une fibrose sévère (F3 ou F4) ou d'antécédent de transmission mère-enfant du VHB lors d'une grossesse antérieure. L'innocuité des analogues nucléos(t)idiques sur le fœtus n'a pas été démontrée. Cependant, il existe des données

rassurantes pour la lamivudine et le ténofovir prescrits chez les femmes enceintes vivant avec le VIH [5] et le ténofovir, analogue de dernière génération, est à privilégier. Si un traitement par entécavir a été entrepris avant la grossesse, l'entécavir doit être remplacé par le ténofovir.

Traitement de l'hépatite C chez une femme ayant un désir de grossesse ou débutant une grossesse

Si le traitement antiviral a été prescrit avec l'objectif d'éliminer tout risque de transmission mère-enfant du virus C avant la conception, il faudra attendre 6 mois après l'arrêt du traitement pour pouvoir affirmer la guérison virologique. Sinon, quand le traitement comporte de la ribavirine, un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral et le début d'une grossesse en raison d'un possible risque tératogène. Une contraception efficace est recommandée durant toute cette période. Pour l'homme, la procréation est contre-indiquée durant les traitements incluant de la ribavirine et jusqu'à 7 mois après l'arrêt de la ribavirine en raison de la durée d'élimination de la molécule et de la spermatogénèse. Il est également recommandé à l'homme traité par ribavirine d'utiliser des préservatifs en cas de rapports sexuels avec une femme enceinte.

La ribavirine est tératogène chez l'animal. Un avis et un suivi échographique spécialisés sont nécessaires en cas de survenue de grossesse sous ribavirine. Cependant, il n'y a pas lieu de faire une interruption médicale de grossesse sauf en cas de malformation majeure.

Même si aucune donnée sur leurs dangers n'est aujourd'hui disponible, toutes les nouvelles molécules antivirales C sont actuellement contre-indiquées pendant la grossesse. Leur prescription en dehors de la grossesse implique l'utilisation d'une contraception efficace.

Suivi de la femme pendant la grossesse

Infection virale B (Tableau 1)

Femmes enceintes ayant un AgHBs positif. Épidémiologie en France

La prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes, comme celle dans la population générale, varie principalement avec leur origine géographique. Dans une enquête réalisée de 1984 à 1998 dans la région de Limoges, la prévalence de l'AgHBs chez les femmes enceintes était en moyenne estimée à 0,65 % (France métropolitaine : 0,29 % ; Antilles françaises : 5,68 % ; Sud-Est asiatique : 7,14 % ; Afrique subsaharienne : 6,52 %) [6]. En 2010, l'analyse des certificats de santé du huitième jour après la naissance de l'enfant (premier certificat de santé obligatoire de l'enfant) rapportait un taux de positivité en France métropolitaine de l'ordre de 0,7 % [7]. En revanche, la prévalence de l'AgHBs dans une maternité parisienne a été estimée à 4 %, ce taux s'expliquant par une forte proportion de femmes originaires de zones de forte endémie [8]. Dans cette étude, une concentration sérique d'ADN du VHB > 10⁵ UI/ml était trouvée chez respectivement 1 %, 38 % et 4 % des femmes enceintes AgHBs positif originaires d'Europe, d'Asie et d'Afrique subsaharienne.

Tableau 1. Infection par les virus des hépatites B et C. Prise en charge obstétricale et infantile en 2014.

| | VHB | VHC |
|---|--|---|
| Dépistage chez la femme enceinte | Dépistage obligatoire* | Non systématique actuellement (dépistage si facteur de risque)*** |
| Test sanguin à réaliser chez la femme enceinte | AgHBs (si + : ADN du VHB) | Sérologie anti-VHC (si + : ARN du VHC) |
| Mode d'accouchement si infection par le VHB ou le VHC | Non modifié | Non modifié |
| Prévention à la naissance si mère infectée | Sérovaccination : Ig anti-HBs 100 UI à la naissance + vaccin à la naissance, M1 et M6 (+ analogue anti-VHB si ADN-VHB > 10 ⁷ UI/ml) | Non |
| Allaitement si infection par le VHB ou le VHC | Non déconseillé** | Non déconseillé |
| Dépistage chez l'enfant né de mère infectée | Recommandé (sérologie VHB à 9 mois) | Recommandé (sérologie VHC à 18 mois) |

* Actuellement dépistage au sixième mois de la grossesse, mais recommandation de dépistage au premier examen prénatal.

** Après vérification que la sérovaccination a bien été débutée.

*** Recommandation de dépistage systématique au premier examen prénatal.

Quels sont les risques de transmission associés aux méthodes de diagnostic prénatal en cas d'AgHBs positif ?

Le risque de transmission du virus B au fœtus est faible, de 0 à 2,9 % au cours d'une amniocentèse, mais les données sont anciennes avec de petits effectifs et des taux d'ADN du VHB le plus souvent inconnus [9]. Une étude récente met en évidence le taux d'ADN du VHB élevé au moment du geste pour le risque de contamination de l'enfant ainsi que la position antérieure du placenta [10]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter autant que possible la voie trans-placentaire s'il existe des valeurs élevées d'ADN du VHB. Même si l'intérêt des agents antiviraux n'a jamais été étudié dans le cadre du diagnostic prénatal, un traitement par un analogue pourrait être recommandé en cas d'ADN du VHB > 10 UI/ml et d'autres facteurs de risque.

Quand dépister l'AgHBs au cours de la grossesse ?

Le dépistage de l'AgHBs est obligatoire en France à l'examen du sixième mois de grossesse (décret 92-143) [11]. Cependant, le délai du sixième mois et celui de la réalisation de l'ADN du VHB en cas d'AgHBs positif rendent la réalisation éventuelle d'un traitement par un analogue au dernier trimestre de grossesse difficilement applicable. La réalisation de ce test lors du premier examen prénatal, en même temps que d'autres tests comme le VIH, la rubéole ou la toxoplasmose, permettrait d'adapter la prise en charge et notamment d'avoir le temps de réaliser un dosage d'ADN du VHB (*cf. infra*). Les

femmes chez lesquelles l'ADN du VHB a été trouvé positif devaient bénéficier de la mise en place de réseaux de soins pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement.

Comment optimiser l'obligation de dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse ?

L'application de ce test obligatoire n'est pas optimale en France. Dans deux enquêtes régionales, en Limousin et en Auvergne, la preuve du dépistage du VHB n'a pu être apportée chez, respectivement, 25 et 26 % des femmes enceintes relevant du régime général [6, 12]. De façon plus précise, en 2006 en Picardie, 7,2 % des femmes n'avaient aucune trace de ce dépistage à la fois dans le dossier obstétrical ou dans les laboratoires de virologie référents [13]. En 2010, l'analyse des certificats de naissance du huitième jour a rapporté un taux de dépistage de l'AgHBs réalisé au minimum chez 88 % des femmes enceintes [7]. Il convient donc de renforcer tous les moyens d'information permettant de sensibiliser les professionnels de santé à la réalisation de ce dépistage. De même, à l'instar du dépistage du VIH, le regroupement des différents examens lors du premier examen prénatal apparaît comme un moyen simple pour améliorer le dépistage.

Quel test de dépistage du VHB doit-on réaliser chez une femme enceinte ?

La HAS a recommandé en 2009 la seule réalisation de l'AgHBs chez les femmes enceintes [1] alors qu'elle a recommandé en 2011 la réalisation des trois tests (AgHBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) en population générale [14]. Cette recommandation chez la femme enceinte, qui s'est fondée sur des données médico-économiques, ne prend pas en compte les possibilités de vaccination chez les femmes non immunisées et devrait être révisée.

Quelle est la conduite à tenir lors de l'accouchement en urgence d'une femme dont le résultat d'AgHBs n'est pas disponible ?

Un prélèvement pour une recherche de l'AgHBs peut être adressé en urgence dans certains centres avec une réponse dans les 24 h. En l'absence de résultat dans les 24 h, il convient de débiter la vaccination du nouveau-né contre l'hépatite B. Cette vaccination ne s'accompagnera pas d'injection d'immunoglobulines anti-HBs.

Découverte d'un AgHBs positif. Quel est le suivi au cours d'une grossesse normale ?

La découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte doit conduire à une information claire et adaptée et permettant de la rassurer sur le déroulement de la grossesse. Une consultation spécialisée doit être organisée pour compléter les informations et les examens et organiser la prise en charge ultérieure de la patiente (*Figure 1*).

Influence de la grossesse sur l'hépatite B et influence de l'hépatite B sur la grossesse

Une hépatite B aiguë survenant durant la grossesse peut entraîner un risque d'avortement spontané précoce, comme toute infection virale significative. Un risque augmenté de diabète gestationnel a été rapporté en cas d'hépatite chronique B [15]. Cependant, la présence d'un AgHBs positif ne modifie pas habituellement la prise en charge obstétricale. La grossesse a peu d'influence sur l'évolution de l'hépatite chronique B.

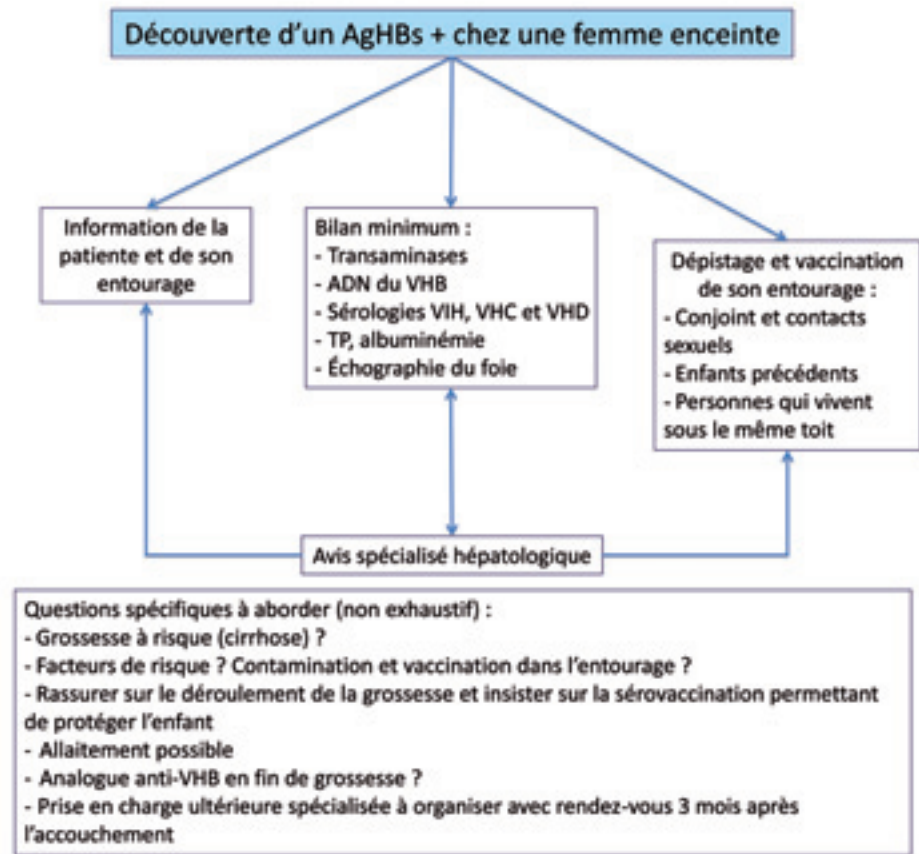


Figure 1. Conduite pratique en cas de découverte d'un AgHBs positif chez une femme enceinte.

Infection virale C (Tableau 1)

Femmes enceintes ayant des marqueurs de l'infection virale C. Épidémiologie en France

Des données épidémiologiques anciennes ont rapporté une prévalence chez les femmes enceintes d'une sérologie VHC positive de l'ordre de 1,2 % en Île-de-France comme en région PACA [16]. Le pourcentage de virémie positive chez les femmes enceintes ayant des anticorps anti-VHC (ARN du VHC mesuré par PCR) n'est pas connu, mais pourrait être proche de celui de la population générale (65 %).

Quels sont les risques de transmission associés aux méthodes de diagnostic prénatal en cas de sérologie VHC positive ?

Le risque de transmission du VHC au fœtus est faible, voire nul, au cours d'une amniocentèse, mais les données sont anciennes, avec de petits effectifs et des taux d'ARN du VHC le plus souvent inconnus [9]. Dans une étude où l'ARN du VHC a été

systématiquement recherché et détecté dans le sérum chez 16 femmes, l'ARN du VHC a été détecté une fois dans le liquide amniotique et aucune contamination de nouveau-né n'a été trouvée [17]. En pratique, il semble prudent de privilégier l'amniocentèse à la biopsie de trophoblaste et d'éviter autant que possible la voie transplacentaire en cas d'ARN du VHC présent chez la femme enceinte.

Quand faut-il dépister l'infection virale C chez une femme enceinte ?

Le dépistage systématique du virus C n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse. Cependant, au vu des progrès majeurs dans l'efficacité et la tolérance des traitements de l'infection virale C, même s'il n'est pas envisageable à ce jour d'utiliser les nouveaux agents antiviraux au cours de la grossesse, la mise en place d'un dépistage systématique au cours de la grossesse doit être envisagée (cf. thématique « Dépistage »). La réalisation de ce test devrait se faire lors du premier examen prénatal, en même temps que d'autres tests déjà recommandés, comme celui du VIH, de la rubéole ou de la toxoplasmose. La réalisation de ce test, dans le contexte de grossesse, en même temps que celle des autres tests rend très probablement ce dépistage coût-efficace. Cela doit être vérifié par une étude *ad hoc*. Les femmes dépistées positives pour le VHC, comme celles pour

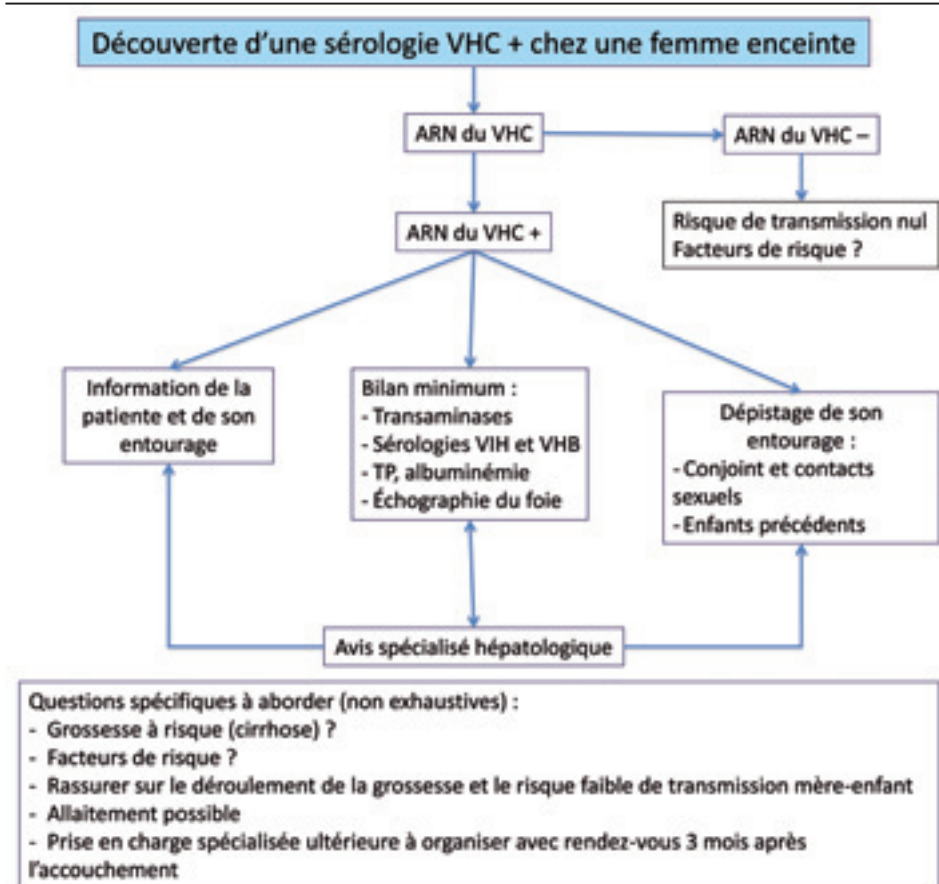


Figure 2. Conduite pratique en cas de découverte d'anticorps anti-VHC chez une femme enceinte.

le VHB, devraient bénéficier de la mise en place de réseaux de soins pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement. Ce dépistage du VHC devrait permettre de faire rentrer la femme dans un réseau de soins des hépatites virales, de prendre les précautions au moment de l'accouchement et d'organiser un dépistage systématique de l'enfant.

Découverte d'une sérologie VHC positive. Quel est le suivi au cours d'une grossesse normale ?

La découverte d'une sérologie du VHC positive chez une femme enceinte doit conduire à une information claire et adaptée et permettant de la rassurer sur le déroulement de la grossesse. La découverte d'une sérologie VHC positive chez une femme enceinte doit être complétée par une mesure de l'ARN du VHC. Une virémie positive (ARN du VHC positif) doit conduire à une consultation spécialisée pour compléter les informations et les examens et organiser la prise en charge ultérieure de la patiente (*Figure 2*). En cas d'ARN du VHC négatif (spontanément ou à la suite d'un traitement), la femme est considérée comme guérie de son infection. Il conviendra de s'assurer de l'absence de risque de nouvelles contaminations, notamment en cas d'usage de drogues.

Influence de la grossesse sur l'hépatite C et influence de l'hépatite C sur la grossesse

Une association significative entre la présence d'une infection par le VHC et le risque de cholestase gravidique, associée elle-même à un risque de prématurité, a été observée [18]. En cas de prurit pendant la grossesse, le diagnostic de cholestase gravidique est fait par le dosage des transaminases et des acides biliaires sériques, et un traitement est possible par acide ursodésoxycholique.

Un travail préliminaire récent portant sur un grand nombre de femmes enceintes américaines de 2003 à 2010 a rapporté une augmentation du risque de travail prématuré, d'hémorragie *ante-partum* et de retard de croissance en cas de sérologie VHC positive [19]. Le rôle de facteurs confondants, liés notamment aux facteurs de risque, ne pouvant être éliminé, ces résultats doivent être confirmés [19]. De même, le rôle du niveau d'ARN du VHC n'a pas été testé [19].

La grossesse en cas d'hépatite chronique C entraîne fréquemment une diminution des transaminases qui peut s'accompagner d'une augmentation de la charge virale [20]. Un « rebond » des transaminases a été décrit après l'accouchement, parfois associé à une aggravation des lésions hépatiques [21]. Ces constatations ponctuelles ne doivent pas être un frein à un désir de grossesse en cas d'hépatite C. La meilleure prévention est sans doute un traitement antiviral des femmes avant la grossesse.

Accouchement et allaitement

Accouchement (Tableau 1)

Faut-il modifier le mode d'accouchement en cas d'infection par le virus B ?

La majorité des cas de transmission de la mère à l'enfant du VHB se produisent au moment de l'accouchement. La réduction du risque de transmission mère-enfant par une césarienne programmée est incertaine [22, 23]. La seule étude récente et de bonne qualité menée chez des femmes AgHBe positives fortement virémiques conclut cependant

à son efficacité chez ces femmes [24]. La prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique en fin de grossesse chez les femmes fortement virémiques, associée à une sérovaccination bien conduite de l'enfant, ferait sans doute aussi bien, et il n'y a donc pas lieu dans ces cas d'indiquer une césarienne élective.

Faut-il modifier le mode d'accouchement en cas d'infection par le virus C ?

Il n'y a pas lieu de modifier le mode d'accouchement en raison d'une infection par le virus C quel que soit le niveau de multiplication virale [25, 26].

Quelles précautions doit-on prendre pour l'accouchement en cas d'hépatite B ou C ?

En cas d'infection par le VHB, la sérovaccination de l'enfant à la naissance prévient dans la majorité des cas la transmission mère-enfant. En cas d'ADN du VHB élevé chez la mère lors de l'accouchement, il semble préférable d'éviter les gestes invasifs pendant le travail. En cas d'infection par le virus C, et quel que soit le niveau de l'ARN viral, il semble préférable d'éviter les gestes invasifs pendant le travail, comme la pose d'électrode au scalp ou la mesure du pH ou des lactates au scalp [25].

Organisation du suivi au cours du post-partum

En cas d'infection virale B ou C chez la mère, il est souhaitable d'adresser la femme en consultation spécialisée au cours des trois mois qui suivent l'accouchement avec au minimum un dosage de transaminases et un dosage de l'ADN du VHB ou de l'ARN du VHC, qui seront réalisés juste avant la consultation spécialisée. Un suivi plus rapproché sera souhaitable en cas de maladie hépatique associée à une fibrose sévère (F3-F4) ou de traitement par un analogue anti-VHB prescrit en fin de grossesse.

Allaitement (Tableau 1)

L'allaitement est-il contre-indiqué en cas d'infection virale B ou C non traitée ?

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHB ou le VHC et quel que soit le niveau de la charge virale chez une femme non traitée. En cas d'infection par le VHB, l'allaitement pourra se faire après vérification que la sérovaccination du nourrisson a bien été débutée. En cas de saignement au niveau des mamelons chez une femme ayant une infection virale C, il peut être jugé préférable de suspendre l'allaitement.

L'allaitement est-il possible en cas de prise d'analogues anti-VHB ?

La prise d'analogues anti-VHB est une contre-indication relative à l'allaitement. Il est préférable d'éviter la lamivudine qui est trouvée à une concentration significative dans le lait maternel ainsi que la telbivudine et l'entécavir pour lesquels il n'existe pas de données chez la femme. En revanche, le ténofovir est très faiblement excrété dans le lait maternel et faiblement absorbé par le nouveau-né [27]. Sa prescription pourra être envisagée au cas par cas en fonction de la balance bénéfico-risque.

Le nouveau-né

Transmission de la mère à l'enfant du VHB (Tableau 1)

Données épidémiologiques

La transmission mère-enfant du virus B reste une cause majeure du maintien de l'épidémie dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace. La transmission de la mère à l'enfant a lieu essentiellement au cours de l'accouchement. En cas de virémie élevée chez la mère, le risque de contamination de l'enfant, en l'absence de sérovaccination, atteint 90 %, avec un taux de passage à la chronicité de l'ordre de 80 à 90 %.

Modalités de la sérovaccination

Il est recommandé de réaliser une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs positif. Celle-ci doit être débutée dans les 12 à 24 heures après la naissance et, au mieux, en salle de travail. Elle comporte une administration par voie intramusculaire dans la cuisse, en deux endroits différents, d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) associées à une vaccination. Le vaccin HBVAXPRO® 5 µg, trop faiblement dosé, ne doit pas être utilisé (cf. thématique « Vaccination contre l'hépatite B »).

La vaccination sera répétée à 1 mois (M1) et à 6 mois (M6). Les schémas renforcés, utilisant des doubles doses d'immunoglobulines, éventuellement répétées, ou des doses adultes de vaccin n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport au schéma classique. Chez le nouveau-né prématuré ou de moins de 2 kg, la dose d'immunoglobulines anti-HBs est adaptée au poids (30 UI/kg) et un schéma vaccinal à 4 doses est utilisé (0, 1, 2 et 6 mois). Il est recommandé de vérifier systématiquement l'efficacité de la sérovaccination et l'absence de contamination de l'enfant, 1 à 4 mois après la dernière injection de vaccin par la réalisation d'une sérologie du VHB (AgHBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc). Cet examen peut être réalisé par exemple à l'examen systématique du neuvième mois [28-30].

Les échecs de la sérovaccination

D'un point de vue théorique, les échecs de la sérovaccination peuvent être liés à la transmission d'un virus B mutant dans le domaine HBs qui rendrait la sérovaccination inopérante. Cependant, en pratique, ces échecs sont liés soit au mauvais suivi des modalités de sérovaccination, soit, en cas de sérovaccination bien conduite, à une transmission *in utero* du VHB ; ce mode de transmission est associé à un niveau d'ADN du VHB élevé chez la mère. En dessous du seuil de 10^5 UI/ml d'ADN du VHB chez la mère, le risque d'échec d'une sérovaccination bien conduite peut être considéré comme nul [8, 31]. Au-dessus du seuil de 10^7 UI/ml, le risque est significatif et corrélé au niveau de la charge virale [31].

Comment favoriser le respect des recommandations de sérovaccination ?

L'ensemble de la prise en charge (dépistage obligatoire de l'AgHBs chez la femme enceinte, sérovaccination et vérification de la sérologie à distance chez tout nouveau-né de mère AgHBs positif) doit être régulièrement rappelé aux acteurs de santé amenés à suivre la mère ou l'enfant (obstétricien, sage-femme, pédiatre, médecin généraliste). Il serait souhaitable d'en promouvoir un enseignement spécifique dans le cadre des études et du Développement professionnel continu (DPC). Pour la réalisation de la sérovaccination, il est souhaitable qu'un protocole écrit soit facilement consultable et que les

vaccins anti-VHB et les immunoglobulines anti-HBs soient facilement disponibles dans chaque maternité, si possible au niveau de la salle de travail. Enfin, il serait souhaitable qu'apparaisse, sur le carnet de santé de l'enfant, les indications complètes sur la sérovaccination.

Comment lutter contre les échecs d'une sérovaccination bien conduite ?

Le principe de l'efficacité de l'administration d'un analogue anti-VHB au troisième trimestre de la grossesse en cas de niveaux d'ADN du VHB élevés est démontré. Une méta-analyse récente incluant 15 études randomisées a montré un bénéfice de l'adjonction à la sérovaccination, de lamivudine en fin de grossesse, à la fois sur la transmission du VHB *in utero* et sur la contamination de l'enfant évaluée à l'âge de 6 à 12 mois [32]. Cette méta-analyse a par ailleurs suggéré que l'administration de lamivudine n'était efficace que si l'ADN du VHB était ramené à un seuil de moins de 10⁶ copies/ml (environ 200 000 UI/ml) au moment de l'accouchement [32]. Des données similaires ont été rapportées avec la telbivudine, sans qu'il ait été trouvé de bénéfice à débiter le traitement avant la 28^e semaine de la grossesse [33]. Enfin, il est également montré que si le traitement est débuté uniquement pour prévenir l'échec de la sérovaccination, sans indication pour l'atteinte hépatique chez la mère, celui-ci peut être arrêté, sans risque d'augmentation des transaminases, entre 1 et 3 mois après l'accouchement. Les trois analogues pour lesquels des données de sécurité sont disponibles chez la femme enceinte sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir. La telbivudine et le ténofovir sont inscrits en catégorie B par la *Food and drug administration* (FDA) et la lamivudine en C [5]. Le ténofovir apparaît comme une bonne alternative, compte tenu des données disponibles et rassurantes chez les femmes enceintes VIH positives [5], provenant notamment de l'*European medicines agency* (EMA). Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) autorise la prescription du ténofovir pendant la grossesse si nécessaire. Il est cependant important de poursuivre la collecte des données de sécurité à plusieurs niveaux : malformations néonatales, génotoxicité à la naissance [34] et développement à long terme chez les enfants exposés *in utero* à ce type de molécules. Une discussion au cas par cas et collégiale est sans doute, pour l'instant, la bonne approche pour l'administration d'un analogue anti-VHB en fin de grossesse associée à la sérovaccination.

Transmission de la mère à l'enfant du VHC (Tableau 1)

Données épidémiologiques

Le taux de transmission mère-enfant du VHC est de l'ordre de 3 à 5 %. La transmission a lieu uniquement en cas d'ARN du VHC positif chez la mère et se produit majoritairement lors de l'accouchement. Les modifications immunitaires induites par la grossesse pourraient entraîner chez certaines femmes la sélection de mutants du VHC particulièrement aptes à contaminer l'enfant [35]. La co-infection par le VIH était autrefois associée à une augmentation du risque de transmission du VHC par un facteur 3 à 4 (sans doute du fait d'une plus forte charge virale C). Ce sur-risque est aujourd'hui quasiment aboli par le contrôle thérapeutique de l'infection à VIH [26, 36].

Comment diminuer le risque de transmission ?

Il n'y a actuellement aucun moyen de faire diminuer ce risque. Ni les modalités d'accouchement, ni l'allaitement ne sont associés à ce risque. Le risque de transmission pourrait à l'avenir être aboli par l'utilisation des nouveaux agents antiviraux dont l'innocuité devra préalablement être vérifiée chez la femme enceinte.

Quand et comment vérifier l'absence de contamination chez l'enfant ?

Étant donné le transfert passif des anticorps anti-VHC maternels et l'absence de prise en charge spécifique durant la petite enfance, il est souhaitable de réaliser une sérologie chez l'enfant vers l'âge de 18 mois [37]. Si elle est négative, aucun autre test n'est nécessaire. Si elle est positive, la contamination doit être affirmée par la positivité de la recherche de l'ARN du VHC. Cette stratégie est préférable à la recherche directe de l'ARN du VHC qui peut être réalisée plus précocement, mais dont l'interprétation peut être faussée par des virémies transitoires chez le nouveau-né.

Assistance médicale à la procréation

Le recours à l'Assistance médicale à la procréation en cas d'infection par le VHB ou le VHC

Le recours à l'Assistance médicale à la procréation (AMP) chez les couples dont au moins l'un des membres est porteur du VHB ou du VHC, sans co-infection par le VIH, est toujours motivé par l'infertilité. En effet, il n'y a pas pour ces couples de recommandation de protection des rapports sexuels, en raison de la possibilité, concernant le VHB, de protéger le partenaire non infecté par la vaccination et, concernant le VHC, du très faible risque de transmission sexuelle en dehors des rapports traumatiques. Quelques études suggèrent que les infections par le VHB ou le VHC puissent avoir des conséquences délétères sur la fertilité et le recours à l'AMP, en rapportant des altérations de certains paramètres spermatiques [38, 39] ou de marqueurs des fonctions ovariennes [40-42]. Cependant, en raison des biais présents dans ces études et de la difficulté de s'en affranchir, la responsabilité des infections B ou C dans l'infertilité reste controversée, comme en témoignent les résultats d'autres équipes [43].

Cadre légal de l'Assistance médicale à la procréation « à risque viral » en France

L'AMP dite à risque viral, sous-entendu à risque connu, concerne les couples dont au moins un des partenaires est atteint d'une infection à VHB, à VHC ou à VIH. Dans le cas du VHC, l'AMP est considérée à risque viral lorsque l'un des partenaires présente une sérologie positive avec ARN du VHC détectable dans le sang. Elle ne l'est pas lorsque l'ARN du VHC est indétectable en dehors de tout traitement antiviral ou lorsque l'ARN du VHC reste indétectable après un délai de six mois suivant un traitement antiviral. Dans le cas du VHB, l'AMP est considérée à risque viral lorsque l'AgHBs est positif, quel que soit le résultat de la charge virale et, en cas d'anticorps anti-HBc positif isolé, lorsque la recherche de l'ADN du VHB dans le sang est positive. L'AMP à risque viral requiert une prise en charge multidisciplinaire incluant un suivi hépatologique. Les circuits de prise en charge des couples ayant une infection B ou C et des couples indemnes d'infection doivent être organisés pour être distincts à la fois dans le temps et dans l'espace.

La liste des centres habilités à l'AMP à risque viral en France est disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr

Modalités spécifiques de l'Assistance médicale à la procréation à risque viral connu

En cas de risque viral connu, la prise en charge en AMP s'effectue dans un centre habilité pour le risque viral. Cela requiert des locaux, équipements et postes de travail

dédiés à cette activité, constituant un circuit spécifique pour le recueil, la préparation ainsi que la mise en fécondation et en culture des gamètes et des embryons ; un objectif majeur est de contrôler les risques de contamination des gamètes et embryons des autres couples ainsi que du personnel. En outre, la préparation des gamètes s'effectue selon des procédures de lavage renforcées. Celles-ci ont pour but d'éliminer les particules virales pouvant être présentes dans le sperme ou, en cas de fécondation *in vitro*, dans le liquide de ponction folliculaire contenant l'ovocyte. En effet, la ponction entraîne inévitablement une effraction vasculaire et donc une contamination plus ou moins importante du liquide de ponction folliculaire par du sang. En dehors de ces dispositions spécifiques, les modalités de l'AMP, et entre autres le choix des techniques à mettre en œuvre, sont les mêmes que pour les couples indemnes d'infection virale [44].

Quelles sont les contre-indications médicales à la prise en charge en Assistance médicale à la procréation en cas d'infection virale B ou C chez l'un des conjoints ?

Ces contre-indications découlent des recommandations formulées dans la loi de bioéthique concernant les conditions de vie de l'enfant à naître [45]. Les décisions doivent être prises dans des réunions multidisciplinaires. Indépendamment de contre-indications médicales à la grossesse, les contre-indications à entreprendre l'AMP liées à une infection par le virus B ou C sont, comme pour toute AMP, les situations de pathologie grave, mettant en jeu le pronostic vital à cours terme ou entraînant l'incapacité à assumer la parentalité. Ainsi, en présence d'une cirrhose décompensée ou d'un carcinome hépatocellulaire, il apparaît raisonnable de contre-indiquer l'AMP. Ces contre-indications ne sont pas nécessairement définitives. Par ailleurs, un traitement par la ribavirine, en cours ou terminé depuis moins de 4 à 7 mois selon le sexe du conjoint infecté, contre-indique le recueil des gamètes et l'AMP. Lorsqu'un traitement par la ribavirine est jugé nécessaire chez l'homme, il est recommandé d'effectuer avant la mise en route du traitement une autoconservation du sperme qui permettra d'entreprendre l'AMP sans attendre la fin du traitement, si notamment l'âge de la conjointe le nécessite. Enfin, l'emploi d'un antiviral dont l'innocuité n'est pas connue (comme les nouveaux antiviraux directs utilisés dans le traitement de l'hépatite C) est une indication à repousser le recueil de gamètes en vue d'une AMP.

Quel bilan et quel suivi du couple avant et pendant une Assistance médicale à la procréation ?

Aucune évaluation spécifique n'est nécessaire pour la prise en charge en AMP. Une vaccination est recommandée chez les partenaires non immunisés d'un conjoint infecté par le VHB. Chez la femme non immunisée, cette vaccination devra être réalisée avant toute tentative d'AMP. En présence d'une infection chronique par le VHB ou le VHC, il faut confirmer, avant de débiter l'AMP, l'absence d'indication à un traitement antiviral par le médecin spécialiste référent. Il est nécessaire que le médecin spécialiste qui suit la personne atteinte transmette des informations sur la gravité de l'atteinte hépatique, qu'il transmette également annuellement le résultat des examens réalisés et prévienne le centre d'AMP de la possibilité qu'il mette en œuvre un traitement antiviral.

Médicaments antiviraux et risques sur la fécondité et la spermatogénèse

Les études chez l'homme sont très peu nombreuses. À ce jour, seule la ribavirine a fait l'objet d'études montrant sa toxicité sur la gamétogénèse et la fertilité. Outre les travaux chez le rat et la souris, deux publications ont rapporté, chez des patients infectés

par le VHC et ayant un traitement incluant la ribavirine, une détérioration de la mobilité spermatique ainsi que de la morphologie ou du noyau des spermatozoïdes pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt [46, 47]. Comme chez le rat, ces altérations semblent réversibles. La responsabilité de l'interféron, pour lequel les résultats des quelques études réalisées sont discordants [46], paraît peu probable. Aucune donnée n'est disponible dans l'espèce humaine concernant de façon précise l'effet des analogues anti-VHB sur les gamètes ou sur la fertilité. Les études sur les espèces animales montrent un risque de dysrégulation du cycle œstrogénique, d'atteinte des tubes séminifères et d'une hypofertilité pour respectivement le ténovovir, l'entécavir et la lamivudine, ainsi que des résultats positifs dans certains tests de génotoxicité pour la lamivudine [48]. L'emploi de ces agents étant à éviter au premier trimestre de grossesse, leur indication lors de l'AMP doit être discutée avec le médecin spécialiste référent [50].

Autres questions

Les études rapportent des conclusions discordantes sur l'impact négatif que pourrait avoir une infection chronique par le VHB ou le VHC sur les résultats de l'AMP. De même, chez la femme ayant une infection par le VHB, il a été suggéré, mais non démontré, que l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) pouvait augmenter le risque de transmission du VHB à l'embryon. Enfin, la possibilité que le VHB puisse être présent dans les ovocytes eux-mêmes ou intégré dans les spermatozoïdes et donc transmis directement à l'embryon a été soutenu par certaines équipes asiatiques, sans démonstration à l'heure actuelle d'une augmentation du risque de transmission de la mère à l'enfant.

Points particuliers

Femme enceinte et co-infection VHB et VHD

Le risque de transmission du virus de l'hépatite D (VHD) lors d'une grossesse n'a pas été clairement démontré, mais semble possible. Le dépistage du VHD doit être systématique chez la femme enceinte AgHBs positif. L'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire car l'hépatite est en général plus agressive. L'indication à un traitement par interféron pégylé doit être posée après l'accouchement en cas de maladie ayant une activité et/ou une fibrose significatives. La sérovaccination du nourrisson est *a priori* aussi efficace que pour le VHB, d'autant plus que le niveau d'ADN du VHB chez la mère est habituellement moins élevé en cas de co-infection.

Femme enceinte et co-infection VIH et VHB

La particularité en cas de co-infection VIH-VHB est le fait que, dans ces cas, les femmes enceintes sont habituellement traitées par une association thérapeutique comportant du ténofovir. Il existe donc le plus souvent un ADN du VHB indétectable ou à un niveau faible, rendant les échecs de sérovaccination rares. La prise en charge spécifique de ces femmes enceintes concerne surtout l'infection VIH [49].

Femme enceinte et co-infection VIH et VHC

La co-infection VIH-VHC augmente le risque de transmission mère-enfant du VHC (*cf. supra*). Comme précédemment, la prise en charge spécifique de ces femmes enceintes concerne surtout l'infection VIH [49].

Transmission des infections virales B et C de la mère à l'enfant : conséquences et prévention

Points-clés

1. Chez une femme infectée par le VHB ou le VHC, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, il n'y a pas de restriction à l'utilisation d'une contraception hormonale ou mécanique.
2. L'infection par le VHB ou le VHC n'est jamais, par elle-même, une contre-indication à la grossesse. Une cirrhose est une contre-indication relative à une grossesse, à discuter au cas par cas, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.
3. La décision de prescription d'un traitement antiviral B chez une femme en âge de procréer doit évaluer le bénéfice-risque de ce traitement dans l'hypothèse d'une éventuelle grossesse. En cas de traitement par un analogue, le ténofovir doit être privilégié dans cette situation.
4. Une contraception efficace doit être mise en place chez une femme infectée par le VHC en âge de procréer en cas de traitement antiviral C. Chez la femme, un délai de 4 mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral par ribavirine et le début d'une grossesse. Chez l'homme, un délai de sept mois est recommandé entre la fin du traitement antiviral par la ribavirine et la conception. L'usage de préservatifs est recommandé en cas de rapport sexuel entre un homme traité par ribavirine et une femme enceinte.
5. Le dépistage de l'hépatite B par la recherche systématique de l'AgHBs est obligatoire et réalisé actuellement au sixième mois de la grossesse. Le dépistage de l'hépatite C par la recherche des anticorps anti-VHC n'est actuellement pas recommandé au cours de la grossesse, sauf en présence de facteurs de risque.
6. Chez une femme enceinte, la découverte d'un AgHBs positif ou d'une sérologie VHC positive avec présence de l'ARN du VHC nécessite une prise en charge spécialisée.
7. Les modalités d'accouchement ne sont pas modifiées en cas d'infection virale par le VHB ou le VHC.
8. L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHB ou le VHC. La prise d'analogue anti-VHB est une contre-indication relative à l'allaitement, notamment en cas de prise de ténofovir.
9. Il est recommandé de réaliser très rapidement une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs-positif, débutée au mieux en salle de travail : injection intramusculaire d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) + une dose de vaccin enfant 10 µg (répétée à un mois et à six mois). Il est recommandé de vérifier systématiquement l'efficacité de cette sérovaccination et l'absence de contamination de l'enfant, 1 à 3 mois après la dernière injection vaccinale.
10. En cas d'ADN du VHB à un taux élevé ($> 7 \log \text{ UI/ml}$) chez une femme enceinte antigène AgHBs positif, le traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques durant le troisième trimestre de la grossesse diminue le nombre d'échecs de la sérovaccination. Les trois analogues susceptibles d'être utilisés sont la lamivudine, la telbivudine et le ténofovir.

11. La transmission du VHC de la mère à l'enfant lors de la grossesse est observée uniquement en cas d'ARN du VHC positif chez la mère et le taux de transmission est estimé entre 3 % et 5 %. Il n'y a pas aujourd'hui de moyen pour réduire ce risque. Il est souhaitable de réaliser une sérologie de dépistage VHC vers l'âge de 18 mois chez les enfants nés de mères infectées par le VHC.
12. Le recours à l'Assistance médicale à la procréation chez une femme atteinte d'une hépatite virale B ou C est motivé par l'infertilité et non par le risque de transmission sexuelle du virus. L'Assistance médicale à la procréation doit se faire dans une structure habilitée à prendre en charge un « risque viral ».

Recommandations

1. **Prendre en compte la situation globale d'une femme infectée par le VHB ou le VHC, enceinte ou ayant un projet de grossesse** (condition socio-économique, situation administrative, origine ethnique, usage de produits psycho-actifs) en raison notamment des conséquences possibles sur l'adhésion au suivi ou au traitement.
2. **Mettre en place des modalités élargies de dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte**, comportant, comme dans la population générale, la réalisation des trois tests (AgHBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc).
3. **Réaliser le dépistage des infections à VHB, VHC et VIH lors du premier examen prénatal.**
4. **Organiser un suivi spécialisé en cas de positivité de l'un de ces tests**, pour accompagner l'annonce et organiser la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement.
5. **Réaliser un dosage de l'ADN du VHB en cas de présence de l'AgHBs chez la femme enceinte.** Si l'ADN du VHB est $> 7 \log \text{ UI/ml}$ ou en cas de contamination d'un enfant précédent, un traitement par analogue nucléos(t)idique sera instauré au cours du dernier trimestre de la grossesse après discussion pluridisciplinaire et information des parents.
6. **Évaluer la tolérance des analogues anti-VHB chez les enfants exposés *in utero* à ces molécules** : poursuite des études en cours en appréciant notamment la génotoxicité à la naissance et l'absence d'influence sur le développement de l'enfant dans les cinq premières années de vie, en distinguant les enfants exposés dès la conception ou uniquement au troisième trimestre de la grossesse.
7. **Améliorer le dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse, la sérovaccination complète du nouveau-né de mère infectée et la sérologie de contrôle de l'hépatite B chez l'enfant après sérovaccination**, comme cela est déjà recommandé, en assurant :
 - une formation ciblée des professionnels de santé concernés (formation initiale et développement professionnel continu) et une information concomitante des parents,
 - une amélioration des supports d'information, dont le carnet de santé,
 - une meilleure utilisation des certificats de santé obligatoires de l'enfant du 8^e jour (vérification du dépistage de l'AgHBs au cours de la grossesse et de la sérovaccination à la naissance) et du 9^e mois (vérification de la réalisation de la vaccination complète et de la sérologie de contrôle chez l'enfant).

8. **Améliorer le suivi des enfants nés de mères ayant un ARN du VHC positif**, en réalisant un dépistage des anticorps anti-VHC chez l'enfant à partir de l'âge de 18 mois.

Mother-to-child transmission of HBV and HCV: consequences and prevention

Key-points

1. In the absence of liver insufficiency there are no contraindications to hormonal or mechanical contraception in women with HBV or HCV infections.
2. HBV or HCV infection alone is not a contraindication for pregnancy. Cirrhosis is a relative contraindication and should be discussed on a case-by-case basis in relation to the severity of liver insufficiency.
3. The decision to prescribe anti-HBV treatment in women of childbearing age should take into account the risk-benefit for a future pregnancy. In case of a treatment with a nucleo(s)ide analogue, tenofovir is the treatment of choice.
4. Effective contraception must be used if a patient is receiving anti-HCV treatment. A woman should wait 4 months after the end of a treatment with ribavirin before becoming pregnant. A man should use contraception for 7 months after the end of a treatment with ribavirin. Men receiving treatment with ribavirin should use a condom during sexual relations with a pregnant woman.
5. Systematic screening for HBV by HBsAg testing must presently be performed in the 6th month of pregnancy, and HCV must presently be tested by anti-HCV antibodies in serum during pregnancy if the patient has risk factors.
6. Specialized care should be provided if HBsAg or anti-HCV antibodies with positive HCV RNA is found in serum of a pregnant woman.
7. HBV and HCV infections in pregnant women do not affect the way the baby is delivered.
8. Maternal breast-feeding is not contraindicated in the presence of HBV or HCV infection. Treatment with an anti-HBV nucleo(s)ide analogue is a relative contraindication, especially tenofovir.
9. A serovaccination should be rapidly performed in all children born to HBsAg-positive mothers, ideally in the delivery room, using an intramuscular injection of anti-HBs immunoglobulins (100 IU) + infant vaccine 10 µg (repeated at M1 and M6). The efficacy of the serovaccination as well as the absence of contamination of the newborn should be systematically controlled by obtaining HBV serology 1 to 3 months after the last vaccine injection.
10. Treatment with an anti-HBV nucleos(t)ide analogue in the third trimester associated with a serovaccination at birth may decrease the rate of serovaccination failure in HBsAg-positive pregnant women with elevated HBV DNA (> 7 log IU/ml). The three possible analogues are lamivudine, telbivudine and tenofovir.
11. The rate of mother-to-child transmission of HCV is approximately 3 to 5% and only observed in HCV RNA-positive patients. There is no known way to reduce this risk. Children born from mothers with HCV infection should be tested at 18 months.

12. Medically assisted procreation in women with hepatitis B or C infection should be performed for problems of infertility and not due to the risk of sexual transmission of the virus. Medically assisted procreation should be performed in an at “viral risk” unit.

Recommendations

1. **Evaluate the overall situation in a pregnant woman with HBV or HCV infection** (socio-economic and administrative conditions, ethnic origin, illicit drug use...) in relation to the possible consequences to adherence to treatment or follow-up.
2. **Develop a more extensive screening program for HBV in pregnant women** similar to that in the general population including the three tests (HBsAg, anti-HBc antibodies and anti-HBs antibodies).
3. **Test for HBV, HCV and HIV during the first prenatal visit.**
4. **Organize a specialized follow-up if the patient is positive for one of these tests**, to accompany the patient when she is informed of the results, and for management during pregnancy and delivery.
5. **Prescribe HBV DNA testing in HBsAg-positive pregnant women.** Treat with an anti-HBV nucleos(t)ide analogue in the last trimester of pregnancy in case of HBV DNA >7 log IU/ml or contamination of a child in a previous pregnancy, after having a multidisciplinary team discussion and providing information to the parents.
6. **Evaluate the safety of anti-HBV nucleos(t)ide analogues in children *in utero*** exposed to these molecules. Continue ongoing studies, in particular by evaluating genotoxicity at birth and confirming the lack of effect on the child's development in the first five years of life by comparing children who were exposed to analogues at conception, or only at the third trimester of pregnancy.
7. **Improve adherence to guidelines for mandatory screening of HBsAg during pregnancy, serovaccination of newborns and hepatitis B serology after serovaccination in infants.** This requires : (a) providing targeted information to healthcare professionals (initial training and continuing medical education) and parents, (b) improving the tools of information, in particular the child health card, and c) better use of mandatory child health certificates (8th day of life) (confirm that HBsAg was tested during pregnancy, and serovaccination performed at birth) and at 9 months (confirm that the vaccination and follow-up test have been performed).
8. **Improve follow-up of children born from HCV RNA-positive mothers** with testing for anti-HCV antibodies at 18 months.

Références

1. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. HAS, 2009 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf).
2. WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease. *Contraception* 2009 ; 80 : 325-6 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/provider_brief_hc_liver_disease.pdf).
3. EASL clinical guidelines: management of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 167-85.
4. Brow RS, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu C, *et al.* Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the antiretroviral pregnancy registry. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 953-9.
5. Kim HY, Choi JY, Park CH, Jang JW, Kim CW, Bae SH, *et al.* Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2013 ; 56 : 299-305.
6. Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, *et al.* Screening for pregnant women for hepatitis B markers in a French provincial university hospital (Limoges) during 15 years. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 973-8.
7. Les certificats de santé de l'enfant au 8^e jour (CS8), Validité 2010. DREES (http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriesource_method31.pdf).
8. Sellier P, Maylin S, Moreno M, Ricbourg A, Mazon MC, Lopes A, *et al.* Vertical hepatitis B virus transmission despite serovaccination of the newborn in highly viraemic mono-infected mothers from various ethnic origins: a retrospective study in Paris, France. *J Hepatol* 2013 ; 58 (suppl 1) : S175.
9. Ducarme G, Ceccaldi PF, Bernuau J, Luton D. Amniocentèse et risque viral (hépatites virales B et C, et VIH). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009 ; 38 : 469-73.
10. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014 (sous presse).
11. Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do ?cidTexte=JORFTEXT00000540419&dateTexte=&categorieLien=id>).
12. 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/>).
13. Braillon A, Nguyen-Khac E, Merlin J, Dubois G, Gondry F, Capron D. Grossesse et hépatite B en Picardie : traçabilité du dépistage et prévalence. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38 : 13-7.
14. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. HAS, 2011 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_synthese.pdf).
15. Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 46-50.
16. Couturier E, Brossard Y, Rotily M. Séroprévalence des anticorps anti-VHC dans un échantillon exhaustif de femmes ayant terminé une grossesse en régions Île-de-France et Alpes Côte d'Azur. *Bull Epidemiol Hebd* 1996 ; 5 : 19-20.
17. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, Grangé JD. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 416-20.
18. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1385-91.

19. Chen PH, Limketkai BN, Kim B, Woreta TA. Effects of chronic hepatitis C on pregnancy and perinatal outcomes. *Hepatology* 2013 ; 58 (suppl) : 216A.
20. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, *et al.* Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000 ; 32 : 293-9.
21. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Bréchet C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1328-9.
22. Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B Zhou YH. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 ; 13 : 119.
23. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virol J* 2008 ; 28 : 100.
24. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, Duan Z. Cesarean section reduces perinatal transmission of HBV infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 1349-55.
25. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013 ; 158 : 109-13.
26. Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, Fournier Favre S, Haas H, Moreigne M. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007 ; 21 : 1811-5.
27. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, *et al.* Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 Infected women in Abidjan TEmAA Step 2 (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 1315-7.
28. Circulaire DGS/SDSC/DHOS/E2 n° 2004-532 du 10 novembre 2004 (<http://www.adiph.org/documents/TO/circ101104.pdf>).
29. Bacq Y, Gaudy-Graffin C. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B : nouveaux concepts. *Virologie* 2013 ; 17 : 243-52.
30. Le calendrier vaccinal 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2013 ; n° 14-15 (www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013).
31. Wen WH, Chang MH, Zhao LL Ni YH, Hsu HY, Wu JF, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 24-30.
32. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 4321-33.
33. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, Ruan B. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2012 ; 9 : 185.
34. André-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, Kaltenbach S, Cocchiarella F, Le Chenadec J, *et al.* Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed *in utero* to a zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 235-43.
35. Honegger JR, Kim S, Price AA, Kohout JA, McKnight KL, Prasad MR, *et al.* Loss of immune escape mutations during persistent HCV infection in pregnancy enhances replication of vertically transmitted viruses. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1529-33.
36. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, *et al.* Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1880-9.

37. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000 ; 31 : 751-5.
38. Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, Qu F, Sun SJ, Qian YL. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. *Asian J Androl* 2011 ; 13 : 465-9.
39. Kang X, Xie Q, Zhou X, Li F, Huang J, Liu D, Huang T. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. *PLoS One* 2012 ; 7 : e33471.
40. Hofny ER, Ali ME, Taha EA, Nafeh HM, Sayed DS, Abdel-Azeem HG, *et al*. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2557-9.
41. Hanafi NF, Abo Ali AH, Abo el kheir HF. ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 143-7.
42. Lam PM, Suen SH, Lao TT, Cheung LP, Leung TY, Haines C. Hepatitis B infection and outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 480-5.
43. Englert Y, Moens E, Vannin AS, Liesnard C, Emiliani S, Delbaere A, Devreker F. Impaired ovarian stimulation during *in vitro* fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril* 2007 ; 88 : 607-11.
44. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles-de-bonnes-pratiques-cliniques-et-biologiques-d-assistance-medecale-a-la-procreation_arrete-du-11-avril-2008.pdf).
45. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>).
46. Pecou S, Moinard N, Walschaerts M, Pasquier C, Daudin M, Bujan L. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 933 e17-22.
47. Hofer H, Donnerer J, Sator K, Staufer K, Scherzer TM, Dejaco C, *et al*. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 812-6.
48. Torres SM, Walker DM, Carter MM, Cook DL Jr, McCash CL, Cordova EM, *et al*. Mutagenicity of zidovudine, lamivudine, and abacavir following *in vitro* exposure of human lymphoblastoid cells or *in utero* exposure of CD-1 mice to single agents or drug combinations. *Environ Mol Mutagen* 2007 ; 48 : 224-38.
49. Morlat P (sous la direction de). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Rapport 2013 sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris : La Documentation Française, 2013 (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf).
50. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, Weill J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1030-4.