

**UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DE MEDECINE  
ECOLE DE SAGES-FEMMES**

**Diplôme d'Etat de Sage-femme**

**Transplantation hépatique et grossesse.**

**A propos d'un cas et d'une revue de la littérature.**

**Haude SALUDEN  
née le 29 juillet 1986**

**Directeur de mémoire : Pr Georges BOOG**

**Année universitaire 2005-2009**

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	6
INDICATIONS DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE .....	7
1. Cirrhose décompensée.....	7
2. Carcinomes hépato-cellulaires.....	7
3. Cholestase chronique .....	8
4. Hépatites fulminantes .....	8
5. Hépatopathies métaboliques .....	8
6. Autres .....	9
7. Indications pendant la grossesse ou le post-partum.....	9
PRESENTATION DU DOSSIER .....	11
1. Cas clinique .....	11
2. Antécédents.....	11
3. Histoire de la maladie .....	12
4. Période préconceptionnelle .....	13
5. Déroulement de la grossesse .....	13
1. Suivi obstétrical du premier trimestre .....	13
2. Suivi obstétrical du second trimestre .....	14
3. Suivi obstétrical du dernier trimestre .....	15
4. Suivi « transplantologique ».....	17
6. Accouchement.....	18
7. Post-partum .....	18
REVUE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION.....	21
I. Influence de la transplantation hépatique sur le déroulement de la grossesse ..	21
1. Fécondité des femmes transplantées hépatiques.....	21
1. Sexualité et fécondité .....	21
2. Risques carcinologiques.....	23
2. Complications obstétricales, maternelles et néonatales lors de la grossesse .....	23
1. complications maternelles .....	24

2 . complications foetales et néonatales.....	27
II. Influence de la grossesse sur le greffon.....	31
1. Risques de rejets pendant la grossesse .....	31
2. Devenir du greffon .....	32
III. Récapitulatif .....	33
IV. Suivi recommandé des femmes ayant subi une transplantation hépatique .....	35
CONCLUSION.....	39
BIBLIOGRAPHIE.....	40

## TABLEAUX

Tableau 1 : Catégories de la United States of America Food and Drug Administration sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse [18].....	30
Tableau 2 : National Transplantation Pregnancy Registry Report 2004 [2]: devenir de la mère et du foetus chez les transplantées hépatiques .....	33
Tableau 3 : Devenir de la mère et du foetus chez les transplantées hépatiques dans différentes études.....	34
Tableau 4 : Devenir des femmes transplantées hépatiques : méta-analyse [12] .....	35

## INTRODUCTION

L'expérience en matière de grossesse chez une femme transplantée d'un organe a aujourd'hui plus d'un demi-siècle. En effet, la première transplantation connue remonte à 1958 chez une transplantée rénale. Quant à la première grossesse chez une transplantée hépatique, il faut attendre 1978. Depuis, de nombreux cas ont été recensés ce qui a permis un suivi de plus en plus adapté pour ces grossesses à haut risque et non plus calqué sur celui des transplantées rénales. Les craintes concernant ces grossesses ont pu diminuer avec l'expérience notamment celles relatives au déroulement de la grossesse, à la tératogénicité des traitements immunosuppresseurs et au risque de rejet précipité du greffon lors de la grossesse ou en post-partum. Cette première grossesse sur transplantée hépatique fut une réussite : la mère donna naissance à 40,5 Semaines d'Aménorrhée (SA) à un garçon en bonne santé, pesant 2400g suite à une grossesse où le traitement immunosuppresseur avait été maintenu [46].

Qu'en est-il aujourd'hui ? Que savons-nous en matière de transplantation hépatique chez les femmes en âge de procréer ?

Nous nous intéresserons tout d'abord aux indications de transplantation hépatique. Dans une deuxième partie, nous illustrerons ces données par la présentation du suivi d'une primigeste de 29 ans transplantée hépatique à deux reprises pour atrésie des voies biliaires ayant eu une grossesse en 2008. Cela nous amènera à l'étude des conséquences de la transplantation hépatique sur la fécondité et le déroulement de la grossesse et inversement, aux effets de la grossesse sur le greffon. Enfin, nous comparerons le suivi de cette grossesse à la littérature.

## INDICATIONS DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Lors de certaines pathologies atteignant le foie, le seul traitement possible efficace se révèle être la transplantation hépatique. Quelles sont ses indications ?

### 1. Cirrhose décompensée

La cirrhose est principalement d'origine alcoolique mais aussi virale (hépatite B, hépatite C) ou auto-immune. Elle est dite décompensée lorsque sont présents un ictère, de l'ascite et une insuffisance hépato-cellulaire.

La cirrhose alcoolique est la première cause de transplantation hépatique en France (270 sur les 850 transplantations hépatiques réalisées en 2003). Une controverse persiste sur l'indication de la transplantation hépatique dans la cirrhose alcoolique du fait du risque de récurrence de l'intoxication alcoolique après la transplantation et à propos de la durée d'abstinence avant la transplantation. On estime que le sevrage doit être au moins de 6 mois avant d'envisager une transplantation.

Les hépatites virales représentent actuellement 20 % des indications de transplantation hépatique en France, soit environ 200 à 250 transplantations hépatiques par an.

### 2. Carcinomes hépato-cellulaires

15% des transplantations hépatiques en France ont pour indication un carcinome hépato-cellulaire. Cependant, elle est contre-indiquée en cas de métastases, d'adénopathies ou d'envahissement vasculaire. Les carcinomes hépato-cellulaire formés d'une tumeur unique de moins de 5 centimètres ou de 2 à 3 nodules de moins de 3 cm (« critères de Milan ») représentent l'indication la mieux validée de transplantation hépatique.

### 3. Cholestase chronique

Il existe différentes étiologies de la cholestase chronique :

- La cirrhose biliaire primitive qui correspond à une cholangite chronique dysimmunitaire destructrice non suppurative.
- La cholangite sclérosante, caractérisée par l'inflammation, la fibrose et la destruction progressive des voies biliaires intra et extra-hépatiques aboutissant progressivement à une cirrhose biliaire.
- L'atrésie des voies biliaires (AVB) qui est une obstruction des voies biliaires d'origine inconnue, survenant en période périnatale. L'AVB est la première cause de cholestase néonatale. L'image histologique habituelle est une inflammation des canaux biliaires intra et extra hépatiques, avec sclérose conduisant au rétrécissement ou à l'oblitération. Non traitée, l'AVB conduit à la cirrhose biliaire et au décès de l'enfant dans les premières années de vie. Le traitement chirurgical est séquentiel : en période néonatale, l'intervention de Kasai, qui est une dérivation bilio-digestive palliative entre le hile du foie et le jéjunum ; ultérieurement si nécessaire, la transplantation du foie, en cas d'échec de rétablissement d'un flux biliaire vers l'intestin, et/ou de complications de la cirrhose biliaire. L'AVB est la principale indication de transplantation du foie chez l'enfant.

### 4. Hépatites fulminantes

L'hépatite fulminante correspond à une nécrose massive des cellules hépatiques qui se caractérise par l'apparition d'une encéphalopathie due à l'insuffisance hépatique. Elle est rare : on retrouve moins de 200 cas par an en France dont 50 nécessitent une transplantation hépatique. Elle est principalement d'origine virale, toxique, médicamenteuse, due à la maladie de Wilson ou auto-immune.

### 5. Hépatopathies métaboliques

Les hépatopathies métaboliques pouvant être à l'origine d'une indication de transplantation hépatique sont :

- L'hémochromatose qui est une maladie due à une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum. Cette hyperabsorption, due à une anomalie

génétique, entraîne une accumulation progressive de fer dans l'organisme. Non traitée, l'hémochromatose évolue insidieusement, et risque de provoquer des atteintes graves (cirrhose, cancer du foie, insuffisance cardiaque...) susceptibles d'entraîner une mort prématurée.

- La maladie de Wilson, maladie génétique secondaire à une accumulation de cuivre dans l'organisme et se manifestant par des atteintes du foie et du système nerveux.

## 6. Autres

- Le syndrome de Budd-Chiari, maladie rare du foie qui résulte de l'obstruction d'au moins une des trois veines sus-hépatiques par une thrombose ou une tumeur. Le résultat est une nécrose des segments hépatiques, exception faite du premier segment se jetant directement dans la Veine cave inférieure sans passer par les veines sus-hépatiques.

- Les maladies parasitaires et principalement l'échinococcose alvéolaire qui est une zoonose provoquée par un ver échinocoque. En Europe, il s'agit principalement d'Echinococcus multilocularis, mais il existe d'autres échinocoques parasites, dans presque toutes les régions du monde. Son tropisme est destructeur pour les voies biliaires, les vaisseaux hépatiques et la veine cave inférieure.

- 10% des transplantations hépatiques sont des retransplantations en raison d'un non-fonctionnement ou d'un dysfonctionnement du greffon, de la récurrence de la maladie initiale ou d'un rejet chronique en raison d'une non-compliance thérapeutique.

## 7. Indications pendant la grossesse ou le post-partum

Ces indications de transplantation hépatique sont rarissimes. En effet, les pathologies pouvant nécessiter une transplantation hépatique sont la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) et le syndrome de HELLP. Or, leur traitement est une naissance rapide puisque les symptômes sont réversibles après l'accouchement. Ainsi, dans les données de l'European Liver Transplantation Registry (ELTR), sur les 75 530 transplantations hépatiques recensées, on ne trouve comme indication la SHAG que dans 6 cas ce qui démontre que la

transplantation est rarement utile et qu'elle est indiquée dans des cas exceptionnels de stade très avancé de la pathologie. Quant au syndrome de HELLP, l'ELTR a recensé, depuis 1968, 4 cas de transplantation hépatique pour syndrome de HELLP ce qui suggère que seuls quelques rares cas avec de sévères atteintes hépatiques ont besoin d'une transplantation hépatique [18].

De mai 1968 à décembre 2007, l'ELTR a rassemblé les données de 75 530 transplantations hépatiques réalisées dans 137 centres et 23 pays. En France, on estime à environ 900 le nombre de transplantations hépatiques par an. Sachant qu'un tiers des transplantations hépatiques a lieu sur des femmes dont 75% sont en âge de procréer, la question de leur sexualité, de leur fécondité et du déroulement de leur grossesse tient donc une place importante. Nous nous y sommes intéressés au travers du cas de Mme V, qui a subi deux transplantations hépatiques dans le cadre d'une atrésie des voies biliaires et qui a eu une grossesse en 2008.

## PRESENTATION DU DOSSIER

### 1. Cas clinique

Nous allons vous présenter le cas de Mme V. Sonia, âgée de 29 ans au moment de son accouchement, née le 22 avril 1979. Elle a subi par deux fois une transplantation hépatique pour atrésie des voies biliaires.

La première transplantation a eu lieu en 1987 et la seconde en 1994.

Cette patiente, primigeste, a débuté sa grossesse le 17 avril 2008, pour un terme prévu le 17 janvier 2009.

### 2. Antécédents

Renseignements généraux : Cette patiente est caucasienne, cadre intermédiaire. Elle est mariée à M. V., 30 ans chez qui on ne retrouve pas d'antécédents notables.

Mme V. ne fume pas, n'a pas consommé d'alcool ni de drogues pendant sa grossesse. Elle mesure 1,63 m et pesait 59 kg avant la grossesse, soit un Indice de Masse Corporelle à 22,2.

Antécédents médicaux : en raison d'une atrésie des voies biliaires, Mme V. a subi à deux reprises, en 1987 et en 1994 une transplantation hépatique. On note également dans ses antécédents qu'elle a eu des transfusions sanguines lors de chaque transplantation hépatique.

Antécédents gynécologiques : Mme V. présente des cycles menstruels réguliers de 37 jours. Elle utilisait une contraception progestative, Ogyline® à l'âge de 20 ans, remplacée par Cérazette® au bout de 2 ans jusqu'à la fin de l'année 2005. Le dernier frottis cervico-vaginal remonte au 27/11/2006. Il était sans particularité.

Antécédents obstétricaux : Mme V. est une primigeste.

Examens complémentaires : Mme V. est de groupe O rhésus +, non immunisée contre la toxoplasmose, immunisée contre la rubéole. Les sérologies TPHA-VDRL, VIH, hépatite B et hépatite C étaient négatives le 3/06/2008.

### 3. Histoire de la maladie

Suite au diagnostic d'atrésie des voies biliaires à 3 semaines de vie, une opération de Kasai a été réalisée.

Mme V. a subi une transplantation orthotopique isogroupe le 15/07/1987 à 8 ans pour atrésie des voies biliaires au centre hépato-biliaire de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif. Les suites opératoires furent simples.

En 1991, une cholestase ainsi qu'une cytolyse sont apparues, avec sur les biopsies un aspect d'hépatite chronique active fibrosante et des lésions d'ischémie centrolobulaire.

Mme V a subi une retransplantation hépatique à 14 ans le 24/03/1993 à l'hôpital Paul Brousse. La pièce d'hépatectomie montrait un aspect d'hépatite aiguë massive ou submassive sans argument histologique pour un rejet chronique. Aucune étiologie n'a été retrouvée.

En juin 1996, une biopsie hépatique de contrôle à 3 ans a été réalisée. Elle montrait une légère fibrose portale avec une ébauche de fibrose interportale. Aucun facteur étiologique précis n'a été retrouvé. Les zones centro-lobulaires étaient un peu congestives sans pathologie de la paroi veineuse.

Le 27/10/1997, le traitement immunosuppresseur a été modifié au profit de la cyclosporine, Néoral®.

Le 22/01/1998, on a retrouvé une cytolyse. Une biopsie a donc été réalisée qui montrait une congestion intra-sinusoidale sans signe de rejet ni d'hépatite. Cette cytolyse étant apparue peu après l'introduction d'une pilule oestro-progestative (Minidril®), il a été décidé un arrêt de cette contraception hormonale.

Le compte-rendu d'une biopsie hépatique réalisée le 30/05/2003 à 10 ans de la transplantation concluait à l'apparition de lésions d'hépatite lobulaire associées à de discrètes lésions d'hépatite d'interface et à une fibrose portale.

Le 7 juin 2004, la patiente était asymptomatique avec un état général normal. Son traitement était constitué de corticoïdes Cortancyl®, 5mg/jour et de cyclosporine Néoral® 100 mg.

Le 18 février 2005, l'hépatologue « autorise » un début de grossesse sous réserve d'une surveillance attentive de la mère et l'enfant. Il conseillait un bilan hépatique tous les mois et de ne pas changer le traitement immunosuppresseur.

#### 4. Période préconceptionnelle

Mme V. a consulté le 28/09/2007 pour une infécondité primaire. Le bilan hormonal réalisé en octobre 2007 retrouvait une inversion du rapport FSH (hormone folliculo-stimulante)/LH (hormone lutéinisante) et le compte de follicules antraux retrouvait un ovaire en faveur d'ovaires polykystiques. L'hystérosalpingographie était normale. Le bilan masculin (spermogramme) ne retrouvait aucune anomalie. Une stimulation ovarienne a alors été débutée en avril 2008, par de la FSH injectable, 50UI.

Une sérologie de la rubéole (immunité spécifique) et de la toxoplasmose (non immunisée) a été réalisée ce même mois et la patiente a également débuté un traitement par Spéciafoldine® 0.4mg/jour.

Un généticien a été consulté pour savoir si l'atrésie des voies biliaires est une pathologie héréditaire. Il a pu rassurer la patiente car cette pathologie est congénitale et non héréditaire.

#### 5. Déroulement de la grossesse

##### 1. Suivi obstétrical du premier trimestre

L'ovulation a été déclenchée le 17 avril 2008 après le traitement par FSH

Mme V. a consulté le 30/05/2008 un gynécologue-obstétricien du CHU de Nantes. La grossesse a alors été diagnostiquée à 8 SA. L'examen clinique était sans particularité. La tension artérielle était normale à 120/70 mmHg. La numération formule sanguine prescrite suite à cette consultation montrait une

hémoglobine à 13,7 g/100mL et des plaquettes à 201 000/mm<sup>3</sup>. La recherche d'agglutinines irrégulières était négative. L'albuminurie était à 0,01 g/L.

Suite à l'échographie du 24/06/2008, la longueur cranio-caudale à 47 mm a permis de confirmer le début de grossesse au 17 avril 2008, pour un terme prévu le 17 janvier 2009.

Cette échographie affirmait l'évolution d'une grossesse mono-foetale normalement évolutive dont le terme échographique correspondait à 11 SA et 5 jours. La mesure de la clarté nucale (0,8 mm) ne plaçait pas Mme V. dans le groupe à risque élevé de trisomie 21.

Une deuxième consultation a eu lieu le 24/06/2008 à 11SA et 4j. La grossesse se déroulait sans problème particulier.

## **2. Suivi obstétrical du second trimestre**

Mme V. a consulté le 22/07/2008 à 15SA et 4j, le 22/08/2008 à 20SA et le 23/09/2008 à 24SA et 4j dans le cadre des consultations du 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. A l'interrogatoire, on ne retrouvait ni prurit, ni signes infectieux, ni oedèmes. L'examen clinique général était normal et plus particulièrement la tension artérielle. L'examen obstétrical était sans particularité.

Un avis d'un rhumatologue a été demandé suite à la consultation du 22/08/2008 car la patiente se plaignait d'une anesthésie de la face gauche de la cuisse survenue sans facteur déclenchant, dans un contexte de lombalgies datant de plusieurs mois. L'examen évoquait une souffrance radiculaire L3 sans signe neurologique inquiétant. Une prescription de Paracétamol a alors été faite et il a été conseillé à Mme V. d'augmenter sa corticothérapie à 10 ou 15 mg par jour pendant 3 à 5 jours.

Le 17/09/2008, l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) retrouvait la présence d'Escherichia Coli (1 000 000 germes/mL) ainsi que 160 leucocytes/mm<sup>3</sup>. Cette **bactériurie** asymptomatique a été traitée par de

l'amoxicilline 3g/j pendant 8 jours. Suite à cette infection urinaire, une bandelette urinaire a été prescrite une fois par semaine et un ECBU une fois par mois.

Le dépistage du risque de trisomie 21 foetale par les marqueurs sériques du sang maternel a été réalisé le 2/08/2008 à 17 SA. Les résultats (1/334) ne plaçaient pas la patiente dans un groupe à risque élevé de trisomie 21 et de non fermeture du tube neural (Alpha foeto-protéine à 64,30 ng/mL soit 1,64 MoM). Cependant, les HCG étaient élevées à 62,84 UI/mL soit 3,04 MoM.

Une échographie a été réalisée le 25/08/2008 à 20 SA et 5 jours. Elle concluait à une grossesse mono-foetale évolutive avec un foetus sans anomalie morphologique décelée. Le périmètre céphalique était au 40<sup>ème</sup> percentile (178 mm), le périmètre abdominal au 60<sup>ème</sup> percentile (166 mm) et la longueur fémorale au 50<sup>ème</sup> percentile (34 mm). Le placenta était postérieur, non bas inséré. Le liquide amniotique était en quantité normale. Le doppler utérin gauche était encore résistant (index de résistance de l'artère utérine droite à 0,53, de l'artère utérine gauche à 0,66 et de l'artère ombilicale à 0,69) avec des incisures protodiastoliques bilatérales, marquées à gauche, d'où un contrôle de croissance et des dopplers 6 semaines plus tard.

Un contrôle échographique a été réalisée le 9/10/2008 à 26 SA et 5 jours. Le foetus était sans anomalie morphologique et présentait une bonne croissance puisque le périmètre céphalique était au 75<sup>ème</sup> percentile (248 mm), le périmètre abdominal au 75<sup>ème</sup> percentile (233 mm) et la longueur fémorale au 50<sup>ème</sup> percentile (48 mm). Le placenta était postérieur, non bas inséré. Le liquide amniotique était en quantité normale (index de Phélan à 15 cm). Les dopplers foeto-placentaires et utérins étaient normaux (index de résistance de l'artère utérine droite à 0,50, de l'artère utérine gauche à 0,56, de l'artère ombilicale à 0,72 et de l'artère cérébrale à 0,81)

### **3 . Suivi obstétrical du dernier trimestre**

Mme V. a consulté le 31/10/2008 à 30SA et 1j, le 25/11/2008 à 33SA et 5j et le 23/12/2008 à 37SA et 5j dans le cadre des consultations du 7<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup>

mois. De plus, elle a bénéficié d'un suivi par une sage-femme à domicile 2 fois par semaine à partir du 25/11/2008.

Les examens complémentaires suivant ont été réalisés :

- Le 20/10/2008 à 28 SA et 4 jours, le test de O'Sullivan était normal puisque la glycémie effectuée après l'ingestion de 50g de glucose était à 5,77 mmol/L (norme inférieure à 7,22 mmol/L).
- Un prélèvement vaginal a été effectué le 23/12/2008. La culture était stérile vis à vis du streptocoque B.
- Quant au suivi mensuel de la toxoplasmose, les sérologies sont restées négatives tout au long de la grossesse.

Une échographie a eu lieu le 12/11/2008 à 32 SA. Le fœtus était sans anomalie morphologique et présentait une bonne croissance puisque le périmètre céphalique était au 70<sup>ème</sup> percentile (288 mm), le périmètre abdominal au 50<sup>ème</sup> percentile (281 mm). Cependant, la longueur fémorale était au 10<sup>ème</sup> percentile (56 mm). Le placenta était postérieur, non bas inséré. Le liquide amniotique était en quantité normale (index de Phélan à 15 cm). Les dopplers foeto-placentaires et utérins étaient normaux (index de résistance de l'artère utérine droite à 0,53, de l'artère utérine gauche à 0,56, de l'artère ombilicale à 0,67 et de l'artère cérébrale à 0,85).

A l'examen du 9<sup>ème</sup> mois, la prise de poids était de 16 kgs (70 kgs), la tension artérielle était à 120/70 mmHg. Les mouvements actifs foetaux étaient bien perçus par la patiente. La hauteur utérine était en accord avec le terme (31 cm), le fœtus était en présentation céphalique. Le col était long, postérieur, fermé. Les bruits du coeur étaient réguliers et bien frappés. En ce qui concerne le pronostic obstétrical, la tête foetale restait haute et mobile et le bassin paraissait cliniquement rétréci au niveau des détroits supérieur et moyen. Une radiopelvimétrie a donc été prescrite.

Cette dernière a été réalisée le 31/01/2008. Le diamètre promonto-rétro-pubien était à 11,4 cm et le diamètre transverse médian à 11,1 cm soit un indice de Magnin à 22, 5. Il s'agit d'un bassin transversalement rétréci.

Mme V a été adressée le 6/01/2009 par sa sage-femme à domicile pour des anomalies du rythme cardiaque foetal (non retrouvé dans le dossier) et une diminution des mouvements actifs foetaux à 39SA et 3j. Lors de son admission, l'enregistrement du rythme cardiaque foetal était normal avec un rythme de base à 140bpm, oscillant et réactif sans ralentissement, et une variation à court terme à 8.5 ms. Une échographie a été réalisée. Le score de MANNING était évalué à 10/10. Le périmètre céphalique était au 50<sup>ème</sup> percentile, le périmètre abdominal entre le 50<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile et la longueur fémorale entre le 10<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> percentile. Le test de Kleihauer était négatif. En raison de cet incident lors de la surveillance à domicile, des résultats de la radiopelvimétrie et de sa transplantation hépatique, une césarienne fut programmée le lendemain.

#### 4. Suivi « transplantologique »

Mme V. a eu un suivi régulier pendant sa grossesse par un hépatologue dès le 4 septembre 2008, à 21 SA et 6 jours. Un bilan sanguin était réalisé tous les mois à partir du 29/07/2008, à 16 SA et 4 jours.

Concernant la fonction hépatique, il est à noter que le 29/07/2008 les ASAT et ALAT étaient augmentées respectivement à 42 et 62 UI/L (normes respectivement <32 et 55 UI/L). L'acide urique était augmentée à 577 µmol/L (normes entre 143 et 339 µmol/L) le 24/09/2008. Compte-tenu de l'absence d'hypertension artérielle et de protéinurie associées, l'hépatologue s'est prononcé plus en faveur d'une conséquence de son traitement. Celui-ci a donc été modifié. Cependant, l'acide urique est resté à des valeurs équivalentes jusqu'à l'accouchement (536 µmol/L le 18/11/2008 et 553 µmol/L le 9/12/2008).

Concernant la fonction rénale, des signes d'une **insuffisance rénale** sont apparus à partir du 18/11/2008, à 32 SA et 4 jours : la créatininémie était augmentée à 99,1 µmol/L (normes <79,7 µmol/L). Elle est restée aux alentours de ces valeurs jusqu'à l'accouchement (94,7 µmol/L le 9/12/2008 et 98,2 µmol/L

le 27/12/2008). De plus, une très légère albuminurie est survenue le 27/12/2008 à 0,34 g/L mais s'est abaissée à 0,23 g/24h le 2/01/2009. D'après l'hépatologue, ces résultats témoignent probablement d'une atteinte rénale sous-estimée causée par la cyclosporine donnée depuis des années.

Concernant son traitement, il était composé de cyclosporine (Néoral®) 100 mg/jour et de corticoïdes (Cortancyl®) 5 mg/jour. Pour maintenir le traitement à des doses minimales efficaces pendant la grossesse, une cyclosporinémie T2 était réalisée tous les mois (norme comprise entre 100 et 200 mcg/L). Celle-ci était basse le 18/11/2008 (56 mcg/L).

## 6. Accouchement

Une césarienne a été programmée à 39 SA et 4 jours le 7 janvier 2009.

Les indications étaient des anomalies du rythme cardiaque foetal et un bassin limite chez une patiente transplantée hépatique à deux reprises.

La césarienne s'est déroulée sous rachianesthésie par une incision de Joël Cohen. L'hystérotomie a été segmentaire, transversale basse.

Suite à l'extraction, un enfant de sexe masculin est né. Il pesait 2920g avec un score d'Apgar à 10 à 1 et 5 minutes de vie. Les pH artériel et veineux prélevés au cordon étaient respectivement de 7,22 et 7,30.

Le liquide amniotique était clair.

La délivrance fut artificielle et il y eut une révision utérine. En fin d'intervention, les urines étaient claires et le globe utérin tonique. Les saignements per-opératoires ont été estimés à moins de 500 mL.

Sur avis de l'hépatologue, les corticoïdes ont été augmentés à 10 mg uniquement le jour de la césarienne.

## 7. Post-partum

La patiente est restée hospitalisée 5 jours, jusqu'au 12/01/2009. Le post-partum a été sans particularité. La cicatrice de la césarienne est restée propre, sans signe d'infection.

Concernant l'allaitement maternel, il a été contre-indiqué, suite à un avis demandé à la pharmacovigilance, en raison du traitement par Néoral® et Cortancyl®. La patiente a donc reçu du Vasobral®, 2 pipettes 3 fois par jour pendant 14 jours pour inhiber la montée laiteuse.

En raison de sa césarienne, elle a bénéficié d'une prévention contre les thromboses grâce au port de contentions veineuses et d'injections sous-cutanées d'héparine de bas poids moléculaire 4000 UI (Lovenox®), une fois par jour pendant son hospitalisation. Un relais par une autre héparine de bas poids moléculaire, Innohep® 3500 UI par jour pendant 10 jours a été pris à sa sortie.

Avant la sortie, une contraception par préservatifs jusqu'à la visite post-natale a été décidée.

Le nouveau-né a présenté un ictère clinique le 8/01/2009. La bilirubinémie prélevée alors était normale. La glycémie a été surveillée pendant 12h.

Il pesait 2890g à J0, 2860g à J1, 2820g à J2, 2840g à J3 et 2780g à J4. Son examen clinique était normal.

Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale, NFS) et une cyclosporinémie ont été prescrits le 11/01/2009. La patiente devait réaliser ce bilan toutes les semaines pendant les deux mois suivant l'accouchement. Un rendez-vous avec l'hépatologue était fixé le 27/01/2009. Son traitement immunosuppresseur consistait en du Cortancyl® 5 mg par jour et en du Néoral® 50 mg, 2 comprimés par jour.

La visite post-natale a eu lieu le 13/02/2009. La patiente et son enfant était en bonne santé. Une contraception par une pilule progestative, désogestrel (Cérazette®) a été mise en place.

Le 24 mars 2009, Mme V. a fait une **élévation des transaminases** (ASAT à 50,4 UI et ALAT à 67,8 UI) alors que les bilans sanguins étaient normaux jusque là. Le Cortancyl® a alors été augmenté à 15 mg pendant 1 mois ce qui a permis le retour à un bilan hépatique normal.

A ce jour, Mme V. et son enfant sont en bonne santé. Un rendez-vous avec l'hépatologue est maintenant prévu en septembre 2009 et la patiente doit se rendre au centre hépato-biliaire de Paul Brousse en décembre. Une biopsie hépatique est envisagée en 2010.

La présentation du suivi de cette patiente amène des interrogations :

- Quelles sont les conséquences de la transplantation hépatique sur la fécondité des femmes et sur leurs grossesses ?
- La grossesse porte-elle atteinte au greffon ?

Nous allons tenter de répondre à ces questions en nous basant sur les données de la littérature. Cela nous amènera à discuter du suivi de Mme V. en regard de ces données.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION

### I. Influence de la transplantation hépatique sur le déroulement de la grossesse

#### 1. Fécondité des femmes transplantées hépatiques

##### 1. Sexualité et fécondité

Les pathologies hépatiques chroniques, lorsqu'elles atteignent un stade avancé, entraînent habituellement une diminution de la libido. De plus, un rapport récent montrait que 60% des femmes en attente de transplantation hépatique souffraient d'aménorrhée [16]. Les causes de ces troubles du cycle dépendent de la pathologie hépatique. On sait par exemple que l'alcool a des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et a une toxicité ovarienne. La dénutrition, fréquente en cas de pathologie hépatique chronique peut être responsable d'aménorrhée d'origine centrale. Des taux élevés d'oestradiol et de testostérone peuvent également apparaître en cas de cirrhose, entraînant des aménorrhées et des troubles du cycle menstruel.

Cependant, une fois la transplantation hépatique réalisée avec succès, le retour de la libido et des rapports sexuels se fait dans un laps de temps très court. Cela peut placer la patiente comme étant à risque d'infections sexuellement transmissibles et de grossesse d'autant plus que les cycles menstruels réapparaissent même si les résultats reflétant la fonction hépatique du greffon sont perturbés. Ainsi, une grossesse inopinée peut survenir dès 1 à 2 mois après la transplantation. De Koning et Haagsma ont rapporté que des cycles normaux revenaient en 8 semaines en moyenne après la transplantation sur une population de 31 femmes dont la pathologie hépatique n'était pas la conséquence d'un alcoolisme [13] et chez la plupart des femmes en âge de procréer (plus de 90%), les cycles menstruels sont de retour un an après la transplantation [34]. C'est pourquoi, avant la fin de l'hospitalisation post-transplantation et le retour à domicile, il est important de donner des conseils en matière de contraception et

sur les conditions optimales avant de pouvoir envisager une grossesse. La patiente doit ainsi savoir qu'il est souhaitable de mettre en place une contraception avant de recommencer une vie sexuelle. Celle-ci se fait de façon préférentielle par des méthodes barrières (diaphragme, préservatifs) ou un dispositif intra-utérin (reconnu comme méthode de choix en 2008 malgré le risque infectieux et d'absence d'efficacité de l'inflammation locale engendrés par l'immunosuppression). Mais, à ce jour, aucune étude n'a été faite pour confirmer ou réfuter les risques engendrés par un dispositif intra-utérin. Une contraception hormonale peut être discutée à distance de la transplantation chez les patientes stables. Cependant, le risque d'une contraception oestro-progestative réside dans le métabolisme hépatique et le risque d'interaction avec le traitement de la patiente. En effet, la contraception oestro-progestative est métabolisée par le cytochrome hépatique P4503A4. Il en est de même pour la cyclosporine et le tacrolimus d'où une concurrence possible entre ces deux traitements. Peu de publications ont analysé l'efficacité et la sûreté de cette méthode contraceptive chez les patientes transplantées hépatiques. Dans une étude sur 15 femmes transplantées hépatiques, qui utilisaient une contraception hormonale après leur transplantation, pendant plus de 12 mois, les auteurs ont pu montrer que la contraception oestro-progestative était efficace, bien tolérée et n'avait pas d'impact sur la fonction du greffon [19]. Il semblerait que les interactions médicamenteuses soient uniquement théoriques avec les dosages actuels des contraceptifs oestro-progestatifs. Quant à la contraception par progestatifs, elle peut avoir pour effet de diminuer la densité minérale osseuse alors que ces patientes ont souvent une ostéoporose avant leur transplantation hépatique, au stade avancé de leur pathologie hépatique. Cependant, ces patientes retrouvent une densité minérale osseuse normale 12 mois après la transplantation hépatique. Il ne faut pas non plus oublier la stérilisation à visée contraceptive chez les patientes ne désirant plus d'enfants. Quant au délai entre la transplantation et le début d'une grossesse, il doit être de 1 à 2 ans [7 ; 11 ; 18 ; 29].

Concernant le cas clinique, Mme V. a reçu une contraception oestro-progestative brièvement puisque suite à l'introduction d'une contraception par Minidril® en 1998, des lésions d'hépatite avaient été retrouvées à la biopsie, motivant ainsi

l'arrêt de cette contraception. Celle-ci a été ensuite et jusqu'à fin 2005 uniquement progestative. Il en est toujours de même depuis son accouchement.

## **2. Risques carcinologiques**

Les femmes ayant eu une transplantation hépatique peuvent développer plus fréquemment des néoplasies, en raison de leur immunosuppression chronique, et notamment des carcinomes cutanés épidermoïdes et des lymphomes non-hodgkiniens de phénotype B. Des cancers du col utérin ont également été observés, ce qui implique un suivi régulier des frottis cervico-utérins de ces patientes [38].

## **2. Complications obstétricales, maternelles et néonatales lors de la grossesse**

D'après les multiples études réalisées dans le monde et les 31 années d'expérience acquises en matière de grossesse chez les transplantées hépatiques, nous pouvons établir certaines conclusions d'autant plus que la grossesse chez les transplantées hépatiques n'est pas un évènement exceptionnel. Ainsi, différents registres ont été créés dans le monde dont le plus conséquent est le National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR). Il a vu le jour en 1991. Il recense toutes les grossesses ayant eu lieu chez des patientes ayant subi une transplantation aux Etats Unis et le déroulement de ces grossesses mais suit également le devenir de la femme et de l'enfant après l'accouchement. Ainsi, en 2006, le NTPR regroupait les données de 41 centres de transplantation et le devenir de 121 femmes transplantées hépatiques avec 202 grossesses et ayant donné naissance à 205 nouveau-nés [32]. Le Royaume Uni a créé sur le même principe en 1997 le United Kingdom Transplant Pregnancy Registry mais nous ne faisons pas mention de ses données car il ne recense que 16 grossesses suite à une transplantation hépatique [5].

## 1. complications maternelles

### a. Morbidité et intervalle entre la transplantation hépatique et la conception

Les grossesses suivant une transplantation hépatique ne sont pas dépourvues de complications maternelles mais dans les études rapportées, on ne retrouve cependant pas de décès maternel en lien avec la grossesse.

Dans les 6 mois qui suivent la transplantation, la morbidité maternelle augmente en cas de grossesse. C'est pour cela qu'il est fortement recommandé d'attendre un délai de un à 2 ans après la transplantation avant de débiter une grossesse. Après que le traitement d'un an de prophylaxie virale suite à la transplantation ait été effectué, les posologies des agents immunosuppresseurs sont réduites et le risque de rejet devient mineur. Il a également été recommandé par le Women's Health Committee of the American Society of Transplantation qu'une grossesse ne soit envisagée qu'à la condition qu'aucun épisode de rejet ne soit apparu dans l'année précédant la conception [27]. Nagy and al a travaillé sur une série de 38 grossesses après une transplantation hépatique. Sur les 7 cas où la grossesse a débuté moins de 12 mois après la transplantation (délai entre 1 et 11 mois), seulement une patiente a terminé sa grossesse avec un enfant vivant à terme [30]. Christopher and al a réalisé une étude sur 71 grossesses après une transplantation hépatique au King's College Hospital, à Londres. Dans cette étude, 17% des grossesses débutaient dans la 1<sup>ère</sup> année suivant la transplantation (« groupe précoce ») contre 83% après cette 1<sup>ère</sup> année (« groupe tardif »). Les auteurs ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence significative entre le taux de fausses couches spontanées et le taux de naissances vivantes entre ces deux groupes. De même concernant l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, l'insuffisance rénale et la prématurité. Cependant, les résultats étaient influencés par le faible nombre de grossesses dans le groupe précoce. Ainsi, le taux de prématurité y était à 58% versus 29% et l'incidence de rejet à 33% versus 14% [10]. Dei Malatesta and al a récemment résumé le devenir de 285 grossesses suite à une transplantation hépatique d'après la littérature. Il y avait un intervalle significativement plus court entre la transplantation et la conception dans les échecs de grossesses, comprenant les fausses couches spontanées et les interruptions médicales de grossesses, comparé aux grossesses réussies (24

$\pm 15$  versus  $59 \pm 20$ ,  $P < 0,001$ ). De plus, les grossesses compliquées d'hypertension artérielle ou de pré-éclampsie avaient un intervalle significativement plus réduit entre la transplantation et la conception comparées aux grossesses sans ces complications ( $20 \pm 15$  versus  $59 \pm 20$ ,  $P < 0,01$ ). Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les taux de cytokines pouvaient être plus élevés dans les suites immédiates de la transplantation et qu'ils pouvaient empêcher le processus normal angiogénique de la grossesse, entraînant ainsi des avortements et des pré-éclampsies [12].

Pour Mme V., le délai entre la transplantation et la conception (14 ans) était largement supérieur à la moyenne retrouvée dans les études (4,3 ans) puisque Mme V. a bénéficié de ses deux transplantations hépatiques durant l'enfance.

#### b. Complications liées au traitement immunosuppresseur

Durant les grossesses des transplantées hépatiques, le traitement immunosuppresseur est maintenu de manière habituelle. D'après le NTPR, ce traitement est modifié au bénéfice d'un autre immunosuppresseur dans certains cas mais dans la majorité (69%), il reste identique. Dans de rares cas (4%), les posologies sont diminuées pendant la grossesse et dans 27% des cas, celles-ci sont augmentées. Les complications sont plus fréquentes chez les femmes ayant un traitement immunosuppresseur basé sur la cyclosporine comparé au traitement basé sur le tacrolimus. D'après les données recueillies par le NTPR, dans le cas des grossesses faisant suite à une transplantation hépatique, le taux de naissances vivantes est similaire entre le traitement par cyclosporine et celui par tacrolimus mais l'incidence de l'hypertension artérielle gravidique et de la pré-éclampsie est moins élevée dans la population ayant reçu un traitement basé sur le tacrolimus que dans celle ayant reçu un traitement basé sur la cyclosporine. Cependant, on observe davantage de diabète gestationnel lors de traitement basé sur le tacrolimus [2] même si dans les deux cas les taux de diabète gestationnel sont supérieurs à ceux observés dans la population générale (5% d'après les données du NTPR). En effet, ils entraînent une intolérance au glucose, comme d'ailleurs la prednisone [7].

#### c. Risques d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie

L'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle souvent observées chez les patientes dans les suites de leur transplantation induisent une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle gravidique et de la pré-éclampsie. Cette complication n'est pas spécifique à la transplantation hépatique puisque l'on retrouve ces pathologies gravidiques suite à des transplantations rénales ainsi que dans les cas de double transplantation foie-rein. Ainsi, dans une petite étude française incluant 5 patientes transplantées avec 7 cas de grossesses, les auteurs observaient une uricémie augmentée chez toutes les patientes et la créatinémie était augmentée lors de 5 grossesses du second au troisième trimestre. Une hypertension artérielle apparaissait chez 4 patientes dont 2 se sont compliquées d'une pré-éclampsie, aboutissant à un accouchement prématuré. Ces deux patientes avaient une insuffisance rénale avant leur grossesse [35]. Casele et Laifer ont analysés les données concernant 14 grossesses chez 13 femmes transplantées hépatiques. 7 patientes avaient une insuffisance rénale. Les auteurs ont conclu qu'une insuffisance rénale pré-existante à la grossesse était un déterminant majeur de complications pendant la grossesse [8]. D'autres études retrouvent cette incidence augmentée d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie chez les patientes transplantées hépatiques : en 2004, le NTPR recensait 35% d'hypertension artérielle gravidique et 23% de pré-éclampsie [2] ; Christopher and al relevaient 20% d'hypertension et 13 % de pré-éclampsie [10] ; dans d'autres études, les taux allaient de 11 à 44% pour l'hypertension et de 0 à 27% pour la pré-éclampsie [10 ; 12 ; 23 ; 30 ; 37 ; 42 ; 45 ; 47] (cf tableau 3 et 4).

Concernant notre cas clinique elle n'a fait ni hypertension gravidique ni pré-éclampsie mais Mme V. a eu des signes qui pouvaient faire craindre un syndrome vasculo-rénal. Ainsi, ses facteurs de risque étaient un taux d'HCG au-dessus des normes à 3,04 MoM, un acide urique augmenté dès le 24/09/2008 et une légère insuffisance rénale avec une élévation de la créatinine.

#### d. Risque infectieux

Les infections sont beaucoup plus communes en raison de l'immunosuppression de ces patientes. On retrouve notamment des infections à Cytomégalovirus

(CMV) qui sont à fort risque d'anomalies congénitales pour l'enfant à naître. Ce risque infectieux est d'autant plus élevé que le traitement immunosuppresseur est important c'est-à-dire pendant la période qui suit la transplantation et lors des épisodes aigus de rejet. On considère donc que le risque d'infection à CMV disparaît deux ans après la transplantation. Pour illustrer le risque d'une infection à CMV, on peut prendre le cas rapporté d'une infection néonatale à CMV faisant suite à une grossesse découverte lors de l'opération de transplantation hépatique. Cette grossesse fut compliquée d'une rupture prématurée des membranes et d'une césarienne en urgence à 28 SA. Cependant, la mère et son enfant étaient en bonne santé par la suite[9]. D'une façon plus générale, les infections urinaires et vaginales sont plus fréquentes chez les patientes transplantées hépatiques. Le NTPR rapporte en 2004 un taux de 27% d'infections dans cette population.

Quant à Mme V., on retrouve ce risque infectieux par la bactériurie asymptomatique qui a été traitée le 17/09/2008.

#### e. Mode d'accouchement

Les taux de césariennes rapportés varient d'une étude à l'autre mais sont toujours supérieurs à ceux de la population générale. On retrouve ainsi des chiffres entre 32 et 63% [2 ; 10 ;12 ; 23 ;30 ;37 ; 42 ; 45 ; 47] (cf tableau 2, 3 et 4). Les indications sont souvent liées à une anoxie foetale, une présentation podalique, un retard de croissance intra-utérin, une rupture prématurée des membranes ou encore à une aggravation d'une pré-éclampsie. Ces indications de césarienne semblent posées assez facilement. Pourtant, aucune étude n'a démontré un risque particulier pour ces patientes à accoucher par les voies naturelles.

## 2. complications foetales et néonatales

D'une façon générale, nous pouvons dire que l'issue de ces grossesses permet le plus souvent la naissance d'un enfant vivant sans malformation d'un poids normal (70% de naissances vivantes avec un poids moyen de 2705 g d'après le NTPR en 2004 [2]). Mais les conséquences pour l'enfant à long terme sont encore inconnues en raison du faible recul dont nous disposons aujourd'hui.

#### a. Fausse couches spontanées et accouchements prématurés

Cependant, ces grossesses suite à une transplantation hépatique exposent les patientes à un risque plus élevé de fausses couches spontanées et d'interruptions médicales de grossesse surtout si elles débutent leur grossesse dans les 6 mois qui suivent la transplantation ou si la posologie du traitement immunosuppresseur a été augmentée pour n'importe quelle raison. Ces risques ont été détaillés ci-dessus dans les complications maternelles par l'illustration des données de Christopher and al [10].

De plus, les accouchements prématurés sont plus fréquents mais l'âge gestationnel moyen retrouvé dans les différentes études est toujours aux alentours de 37 SA. Ainsi, la moyenne d'âge gestationnel est à 37 SA pour le NTPR en 2004 [2] et pour Christopher and al [10], à 36,6 SA pour Jain and al [23] et à 36,7 dans la méta-analyse de Dei Malatesta [12]. Dans les études rapportées dans les tableaux 2, 3 et 4, les taux de prématurité vont de 0 à 55%. L'étude où aucun enfant n'est né prématurément est une étude française de 1993 regroupant 19 grossesses. Elle retrouvait un poids de naissance moyen de 2 990 g [45]. A noter que les étiologies de cette prématurité n'ont pas été établies de façon claire. La prématurité peut être la conséquence d'une hypertension artérielle ou d'une pré-éclampsie ou éventuellement due à la prednisone.

Concernant Mme V., elle a accouché par césarienne, à terme, à 39 SA et 4 jours d'un enfant vivant, en bonne santé, non hypotrophe, pesant 2890 g. Cela correspond au pourcentage augmenté de césarienne dans cette population ainsi qu'au poids moyen de naissance. On peut observer que la grossesse de Mme V. s'est prolongée deux semaines au-delà du terme moyen des grossesses chez les patientes ayant eu une transplantation hépatique.

#### b. Retard de croissance intra-utérin

Les nouveau-nés ont également fréquemment un petit poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel (30% de retard de croissance intra-utérin dans les données du NTPR de 2004 [2]). Ces deux dernières complications sont la conséquence de l'incidence augmentée d'hypertension artérielle et de pré-

éclampsie et apparaissent de façon encore plus prévisible lorsque les patientes débutent leur grossesse avec une hypertension non stabilisée et contrôlée ou avec une altération de la fonction rénale ou encore lorsque l'intervalle entre la transplantation et la grossesse est réduit.

En raison des risques d'accouchements prématurés et de retards de croissances intra-utérins, ces enfants peuvent avoir les complications et les séquelles liées à la prématurité sur le court et long terme.

### c. Risques liés au traitement immunosuppresseur

Quant aux malformations congénitales, elles sont rares et non attribuées au traitement immunosuppresseur habituel (cyclosporine, azathioprine, tacrolimus, corticostéroïdes). Aucun risque tératogène lié à ce traitement n'a également été retrouvé. Une méta-analyse de 15 études de femmes ayant reçu de la cyclosporine pendant leur grossesse a noté l'apparition de malformations majeures dans 4,1% des naissances vivantes, taux non significativement plus élevé que dans celui retrouvé dans la population générale [5]. Quant au tacrolimus, sur 100 grossesses chez 84 femmes traitées par tacrolimus, 68 grossesses ont abouti à une naissance vivante ; 4% des enfants avaient une malformation, ce qui est similaire au taux observé lors des grossesses sous cyclosporine[23]. Ces observations sont identiques à celles retrouvées dans d'autres études [2 ; 42]. La Food and Drug Administration (FDA, cf tableau 1) a classé la cyclosporine et le tacrolimus en catégorie C. Enfin, concernant les corticostéroïdes, ceux-ci passent peu la barrière foeto-placentaire et seulement de faibles quantités sont retrouvées dans le sang ombilical. Les risques majeurs semblent être les fentes labio-palatines (particulièrement lors d'une exposition à des posologies élevées au premier trimestre), des ruptures prématurées des membranes et des retards de croissances intra-utérins [6 ; 17]. Une revue des études de femmes ayant pris des corticostéroïdes pendant la grossesse, pour des raisons différentes d'une transplantation, a démontré qu'il y avait 3,4 fois plus de fentes labio-palatines que dans la population générale [33]. Par conséquent, les corticostéroïdes sont classés dans la catégorie B de la FDA. Deux nouveaux traitements immunosuppresseurs sont apparus récemment : le mycophenolate mofetil et le sirolimus. Le premier semble être pourvoyeur de malformations

congénitales : des données concernant 119 grossesses avec une exposition maternelle au mycophenolate mofetil montrent un taux de naissances vivantes à 34% seulement et 15% de nouveau-nés avec une malformation [31]. C'est pourquoi il a été classé en catégorie D par la FDA. Quant au dernier, il existe trop peu d'études pour conclure à un risque malformatif ou tératogène et la FDA l'a classé en catégorie C.

Tableau 1 : Catégories de la United States of America Food and Drug Administration sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse [18]

- A. Des études contrôlées n'ont démontré aucun risque : des études adéquates, bien-contrôlées chez les femmes enceintes ont échoué dans la démonstration d'un risque pour le fœtus.
- B. Pas de risque certain chez l'homme : des risques ont été retrouvés chez l'animal mais pas chez l'homme ou, si des études sur l'homme n'ont pas été menées, rien n'a été retrouvé chez l'animal.
- C. Les risques ne peuvent être écartés : il existe un manque d'études sur l'homme et/ou sur le fœtus et les études sur animaux ont retrouvé des risques pour le fœtus. Cependant, des bénéfices potentiels peuvent justifier le risque potentiel.
- D. Risques certains : des risques après la mise sur le marché ont été retrouvés. Toutefois, les bénéfices peuvent être plus importants que les risques.
- E. Contre-indications pendant la grossesse : des études sur l'homme et l'animal ainsi qu'après la mise sur le marché ont montré des risques beaucoup plus importants que n'importe quel bénéfice pour le patient.

Le traitement immunosuppresseur possède une certaine toxicité *in utero* et en période néonatale. Ainsi, on retrouve souvent à la naissance une hyperkaliémie et une augmentation de la créatinémie mais de façon transitoire uniquement et sans néphrotoxicité sur le long terme.

Concernant notre cas clinique, le fœtus a eu une bonne croissance, aucune malformation n'a été détectée ni signe d'une quelconque souffrance fœtale

excepté le ralentissement observé sur l'enregistrement du rythme cardiaque foetal et qui a motivé la césarienne.

#### d. Allaitement maternel

En raison de la toxicité du traitement immunosuppresseur et du passage de ces médicaments dans le lait maternel, notamment la cyclosporine et le tacrolimus, la question de l'allaitement maternel est très discutée. Les avis divergent mais peu de données existent concernant l'allaitement chez les femmes transplantées hépatiques. Actuellement, l'allaitement maternel est le plus souvent contre-indiqué [3]. L'étude de Jain and al rapporte 15 grossesses suite à une transplantation hépatique et traitées par tacrolimus. Les taux sanguins de tacrolimus chez la mère et le nouveau-né ainsi que dans le cordon ombilical et le placenta ont été analysés. La concentration moyenne de tacrolimus dans le placenta était de 4,3 ng/mL contre respectivement 1,5 ng/mL, 0,7 ng/mL et 0,5 ng/mL dans le sang maternel, dans celui du cordon et dans le sang du nouveau-né. Le taux était de 0,6 ng/mL dans le lait maternel initial. On constate que 40% du taux sanguin maternel se retrouve dans le lait maternel. Il y a donc un passage important ce qui est en faveur d'une contre-indication à l'allaitement maternel. D'ailleurs, ces enfants n'ont pas été allaités [23].

## II. Influence de la grossesse sur le greffon

### 1. Risques de rejets pendant la grossesse

Des enzymes hépatiques élevées ne doivent pas être assimilées trop facilement à un épisode de rejet du greffon, même si cela arrive lors de 5 à 17% de ces grossesses (cf tableau 2, 3 et 4). Il ne faut pas oublier les autres diagnostics différentiels comme une cholestase par exemple. Pour affirmer un épisode de rejet, il peut être approprié de pratiquer une biopsie hépatique sous contrôle échographique. Cela a été réalisé dans de nombreux cas sans conséquences néfastes pour la mère et le fœtus[8]. Si le diagnostic d'épisode de rejet aigu est confirmé par la biopsie, celui-ci peut être traité de manière efficace par une augmentation des posologies du traitement immunosuppresseur en cours ou par l'ajout d'un traitement intra-veineux. Quant aux pertes du greffon, elles

surviennent très rarement pendant la grossesse. Si l'on prend l'étude de Christopher and al, elle ne retrouve aucun cas de perte de greffon pendant la grossesse [10].

## 2. Devenir du greffon

Concernant de possibles conséquences néfastes de la grossesse sur le greffon, il semble y avoir peu de certitudes même si les données actuelles paraissent être en faveur de l'absence d'effets délétères de la grossesse.

Nous pouvons prendre comme illustration l'étude de Christopher et al. de 2006 recensant 71 grossesses chez 45 femmes ayant eu une transplantation hépatique [10]. Il n'a été retrouvé aucune perte de greffon pendant la grossesse. 7 patientes ont nécessité une deuxième transplantation mais plus d'un an après l'accouchement. 5 de ces 7 patientes avaient eu un épisode de rejet aigu lors de leur grossesse. On peut par conséquent se demander s'il n'y a pas eu des évènements initiateurs de la perte du greffon pendant la grossesse.

Cependant, une étude de Rahamimov et al en 2006 a montré, dans le cadre des transplantations rénales, que la survie du greffon et de la patiente transplantée sont identiques à 15 ans entre celles ayant eu un enfant et les autres [36]. Aucune étude similaire n'a été réalisée chez les transplantées hépatiques.

Par conséquent, d'autres études seraient nécessaires pour pouvoir conclure de façon formelle sur les conséquences d'une grossesse sur le greffon.

Pour Mme V., une élévation des transaminases a eu lieu quelques semaines après l'accouchement, témoignant d'un épisode de rejet aigu. Une augmentation temporaire de la posologie du Cortancyl® à 15 mg a permis un retour du bilan hépatique à la normale.

### III. Récapitulatif

Tableau 2 : National Transplantation Pregnancy Registry Report 2004 [2]: devenir de la mère et du fœtus chez les transplantées hépatiques

Devenir foetal		Devenir maternel	
Naissances vivantes	73%	HTAG	35%
FCS	19%	Pré-éclampsie	23%
IMG	6%	DG	5%
AP	30%	Infections	27%
RCIU	30%	Césariennes	35%
MIU	2%	Rejet de la transplantation	8%
Décès néonatal	0%	Perte du greffon <2ans	7%
AG	37 SA	Délai Transplantation-conception	4,3 ans

Légende : FCS, fausse couche spontanée ; IMG, interruption médicale de grossesse ; AP, accouchement prématuré ; RCIU, retard de croissance intra-utérin ; MIU, mort *in utero* ; AG, âge gestationnel ; HTAG, hypertension artérielle gravidique ; DG, diabète gestationnel.

Ce tableau récapitule les différentes complications retrouvées lors des grossesses faisant suite à une transplantation hépatique ainsi que l'âge gestationnel moyen de ces grossesses et le délai moyen entre la transplantation et la conception dans le rapport du NTPR publié en 2004.

Tableau 3 : Devenir de la mère et du fœtus chez les transplantées hépatiques dans différentes études

Auteurs [référence]	Naissances vivantes(%)	Prématurité (%)	Poids moyen (g)	HTAG/pré- éclampsie (%)	Atteinte du greffon (%)	Césarienne (%)
Christopher and al, 2006, n=71[10]	70	Non disponible	2668	20/13	17	40
Nagy and al, 2003, n=38[30]	63	29	2762	21/8	17	46
Jain and al, 2003, n=49[23]	Non disponible	49	2797	11/2	25(sans dg histologique)	47
Raves and al, 1998, n=19[37]	32	8	2659	44/0	11	54
Wu and al, 1998, n=22[47]	Non disponible	14	2876	14/14	5	32
Ville and al, 1993, n=19[45]	32	0	2990	Non disponible/ 27	5	45
Scantlebury and al, 1990, n=20[42]	80	55	2940	30/20	30	63

Dans le tableau ci-dessus sont répertoriées les principales caractéristiques des grossesses des femmes transplantées hépatiques.

Tableau 4 : Devenir des femmes transplantées hépatiques : méta-analyse [12]

---

Naissance vivante	78%
Hypertension artérielle	28%
Pré-éclampsie	26%
Anomalie hépatique transitoire	27%
Infection	20%
Rejet	10%
Age gestationnel moyen	36,7 SA
Accouchement prématuré	31%
Poids de naissance moyen	2612 g
Petit poids de naissance (<2500 g)	23%
Césarienne	43%
Décès périnatal	4%

---

Le tableau 4 résume les données de la méta-analyse de Dei Malatesta.

#### IV. Suivi recommandé des femmes ayant subi une transplantation hépatique

D'après les données ci-dessus, nous pouvons conclure que les grossesses chez les transplantées hépatiques, bien que se terminant favorablement pour la mère et le fœtus, ne sont pas sans complications et doivent être considérées comme des grossesses à haut risque. Par conséquent, le suivi doit être le fruit d'un travail pluri-disciplinaire entre hépatologue, obstétricien, pédiatre et sage-femme.

Tout d'abord, rappelons que des conseils en matière de contraception et d'infections sexuellement transmissibles doivent être donnés après la transplantation avant le retour à domicile.

Contrairement à la transplantation rénale, aucun consensus n'a été établi à propos du délai approprié entre la transplantation et la grossesse pour limiter les complications. Mais il apparaît raisonnable de préconiser un délai d'un à deux ans

puisque certaines complications, comme les fausses couches spontanées, sont plus fréquentes dans les 6 mois suivant la transplantation. Ce délai permet à la patiente d'avoir un état stable où le traitement immunosuppresseur est à des doses minimales. De plus, il est recommandé l'absence d'épisodes de rejet dans l'année précédant la grossesse.

Une consultation pré-conceptionnelle a tout son intérêt dans cette situation. Elle permet de faire le point sur la fonction hépatique et rénale de la patiente, d'adapter le traitement immunosuppresseur et éventuellement hypotenseur mais aussi de dépister ou d'équilibrer un diabète, complication commune de l'immunosuppression. Lors de cette consultation, il faut noter si des épisodes de rejet ont eu lieu et quand car il est recommandé l'absence d'épisode de rejet l'année précédant la conception. La patiente doit également être informée des risques et des possibles conséquences de la grossesse sur elle, son enfant et sur le greffon et ce d'autant plus en la présence d'une hypertension préexistante à la grossesse ou si sa fonction rénale est altérée. Son statut sérologique concernant les hépatites B et C ainsi que le cytomegalovirus doit être connu et recherché. On peut également recommander aux patientes dont la pathologie hépatique est héréditaire un conseil génétique. Cette consultation permet également de débiter un traitement d'acide folique 0,4 mg par jour pendant le mois précédant la conception et les deux premiers mois de la grossesse.

Une fois le diagnostic de grossesse posé, le suivi doit être très régulier, tous les 15 jours au moins et avec une alternance entre l'obstétricien et l'hépatologue.

Le taux sanguin des immunosuppresseurs sera à suivre à intervalle court et régulier pour maintenir le traitement à des doses efficaces mais les plus faibles possible. Chaque traitement doit être adapté de façon individuelle et au cas par cas.

Un bilan hépatique doit être également prescrit régulièrement. Il comprend le dosage des transaminases , ASAT et ALAT, révélateurs d'une cytolyse, des phosphatases alcalines et de la gamma GT qui explorent la fonction hépatique et est éventuellement complété par une bilirubinémie, une albuminémie, et un taux

de prothrombine. En cas de bilan perturbé, une biopsie hépatique peut être réalisée pour différencier un rejet d'une autre atteinte hépatique.

Un bilan vasculo-rénal, comprenant un ionogramme, une urémie, une créatinémie ainsi qu'un bilan de coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé et taux de fibrinogène) doit aussi être réalisé pour dépister une insuffisance rénale ou une pré-éclampsie

Toujours dans le cadre d'une éventuelle pré-éclampsie, la mesure de la tension artérielle et l'albuminurie seront à suivre attentivement.

Quant au risque infectieux et plus particulièrement celui lié au cytomegalovirus (CMV), le dépistage se fera par une sérologie maternelle du CMV (IgG anti-CMV, mesure de l'avidité de l'IgG pour l'antigène viral) ainsi que par une ponction de liquide amniotique en cas de suspicion d'infection foetale.

Le suivi échographique tient une place importante pour s'assurer de la croissance, de la vitalité foetale et de l'absence d'anomalies morphologiques, même si les études concernant l'effet du traitement immunosuppresseur sur le fœtus sont rassurantes (cf complications foetales et néonatales). Le suivi échographique du greffon pourra être réalisé par la même occasion. Il se fera donc de façon plus rapproché que dans la population générale.

Un suivi par une sage-femme à domicile 1 à 2 fois par semaine pour mesurer la tension artérielle, dépister des signes de pré-éclampsie et enregistrer le rythme cardiaque foetal et les contractions utérines paraît judicieux.

Lors de l'accouchement, une antibioprophylaxie est recommandée en raison de l'immunosuppression.

Un suivi rapproché devra être maintenu plusieurs mois après la fin de la grossesse [3 ; 7 ; 38].

De la période pré-conceptionnelle au post-partum, le suivi de Mme V. a respecté les recommandations établies suite aux 31 années d'expérience en matière de transplantation hépatique dans le monde entier.

Mme V. a ainsi bénéficié d'un travail pluri-disciplinaire entre un spécialiste en transplantation hépatique, un hépatologue, un obstétricien spécialisé dans la prise en charge des grossesses à risque et une sage-femme à domicile. Elle a ainsi consulté avant et durant sa grossesse, en alternance et de façon mensuelle, un obstétricien et un hépatologue. Les nombreux courriers échangés entre ces spécialistes témoignent d'une volonté de travail en équipe pour une prise en charge optimale et de qualité d'une grossesse à risque que constitue celle d'une femme transplantée hépatique. De plus, à ce suivi, s'est ajouté celui d'une sage-femme à domicile 2 fois par semaine à partir de 33 SA et 4 jours.

Grâce à ce suivi rapproché, Mme V. a pu mener sans complication sa grossesse à terme et donner naissance à un garçon en bonne santé.

Deux conseils évoqués dans les recommandations n'ont pas été suivis : le dépistage d'une infection à cytomégalovirus et l'antibioprophylaxie durant la césarienne. Le traitement par corticoïdes a par contre été augmenté le jour de la césarienne du fait du stress opératoire.

Pendant son hospitalisation en suites de couches, Mme V. a reçu un traitement antalgique de Paracétamol 1 g jusqu'à 4 g par jour, comme les autres accouchées. On pourrait se demander s'il n'y a pas un risque de toxicité. L'hépatotoxicité du Paracétamol est dose-dépendante. C'est donc un traitement antalgique très adapté d'autant plus qu'il existe un antidote, la N-Acétylcystéine. Le Paracétamol est dangereux uniquement chez les cirrhotiques. A noter que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués chez les transplantés hépatiques.

## CONCLUSION

De nombreuses avancées ont eu lieu ces dernières décennies en matière de transplantation hépatique et des centaines de grossesses de femmes transplantées sont aujourd'hui recensées. Des informations sur ces grossesses ont été collectées par l'intermédiaire d'études et de registres et cela a permis de constater le déroulement favorable de ces grossesses. Cependant, plusieurs complications gravidiques sont plus fréquentes chez ces patientes et ces dernières doivent être suivies durant leur grossesse par une équipe pluridisciplinaire composée d'obstétriciens, d'hépatologues et de spécialistes en matière de transplantations. Des recherches futures devraient être focalisées sur la description du devenir à long-terme des patientes qui ont eu une grossesse suite à une transplantation hépatique et sur les moyens à mettre en oeuvre pour réduire les complications de ces grossesses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ARMENTI VT. Pregnancy After Liver Transplantation. *Liver transpl* 2006;12:1037-9
2. ARMENTI VT, DALLER JA, CONSTANTINESCU S and al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2007:29-42
3. ARMENTI VT, HERRINE S, RADOMSKI J and al. Pregnancy After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:671-85
4. ARMENTI VT, MORITZ MJ, DAVISON JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998; 19:219-32
5. BAR-OZ B, HACKMAN R, EINARSON T and al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a metaanalysis. *Transplantation* 2001; 71:1051–1055
6. BEITINS IZ, BAYARD F, ANCES IG and al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936–945
7. BONANNO C, DOVE L. Pregnancy and Reproduction after Liver Transplantation. *Semin Perinatol* 2007; 31:348-53
8. CASELE HL, LAIFER SA. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol* 1998;22:149-155
9. CATNACH SM, MCCARTHY M, JAUNIAUX E and al. Liver transplantation during pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1995; 60:510-511
10. CHRISTOPHER V, AL-CHALABI T, RICHARDSON PD and al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12:1138-43
11. CLAVIEN P-A. Liver transplantation for pregnancy-related liver diseases, pregnancy and sexual function after liver transplantation : What do we know? *J Hepatol* 2008; 49:505-6

12. DEI MALATESTA MF, ROSSI M, ROCCA B and al. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol* 2006; 15:297-302
13. DE KONING ND, HAAGSMA EB. Normalization of menstrual pattern after liver transplantation: consequences for contraception. *Digestion* 1990;46:239-241
14. DONG X, HONG-YUAN H, LIANG X. Pregnancy after liver transplantation: Four-year follow-up of the first case in mainland China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7264-66
15. GANDHI H, DAVIES N. Liver transplant and obstetrics. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:771-3
16. GOMEZ-LOBO V, BURGANSKY A, KIM-SCHLUGER L and al. Gynecologic symptoms and sexual function before and after liver transplantation. *J Reprod Med* 2006;51:457–462
17. GULLER S, KONG L, WOZNIAK R and al. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: A potential role in preterm rupture of the fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2244–2250
18. HENEGHAN M, SELZNER M, YOSHIDA E and al. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008; 49:507-19
19. JABIRY-ZIENIEWICZ Z, BOBROWSKA K, KAMINSKI P and al. Low-dose hormonal contraception after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1530–1532
20. JABIRY-ZIENIEWICZ Z, BOBROWSKA K, PIETRZAK B and al. Mode of delivery in women after liver transplantation, *Transplant Proc* 2007; 39:2796-9
21. JABIRY-ZIENIEWICZ Z, CYGANEK A, LUTEREK K and al. Pregnancy and delivery after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1197-200
22. JABIRY-ZIENIEWICZ Z, KAMIŃSKI P, PIETRZAK B and al. Outcome of four high-risk pregnancies in female liver transplant recipients on tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2006; 38:255-7
23. JAIN AB, REYES J, MARCOS A, MAZARIEGOS G and al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003; 76:827-32

24. JANKOVIC Z, STAMENKOVIC D, DUNCAN B and al. Successful outcome after a technically challenging liver transplant during pregnancy. *Transplant Proc* 2007; 39:1704-6
25. JARUFE N, SOZA A, PÉREZ-AYUSO RM and al. Successful liver transplantation and delivery in a woman with fulminant hepatic failure occurring during the second trimester of pregnancy. *Liver Int* 2006; 26:494-7
26. KÄLLÉN B, WESTGREN M, ABERG A and al. Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden. *BJOG* 2005; 112:904-9
27. MCKAY DB, JOSEPHSON MA, ARMENTI VT et al: Reproduction and transplantation : report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:1592-1599
28. MASTROBATTISTA JM, GOMEZ-LOBO V. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol* 2008; 112:919-32
29. MORTON A. Liver transplantation and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43:236-8
30. NAGY S, BUSH MC, BERKOWITZ R and al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102:121-8
31. OSTENSEN M, KHAMASHTA M, LOCKSHIN M and al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209
32. PAN GD, YAN LN, LI B. A successful pregnancy following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6:98-100
33. PARK-WYLLIE L, MAZZOTTA P, PASTUSZAK A and al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392
34. PAROLIN MB, RABINOVITCH I, URBANETZ AA and al. Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplant Proc* 2004; 36:943-4
35. PRUVOT FR, DECLERCK N, VALAT-RIGOT AS and al. Pregnancy after liver transplantation: Focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997; 29:2470-2471
36. RAHAMIMOV R, BEN-HAROUSH A, WITTENBERG C and al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival: A single-center experience. *Transplantation* 2006; 81:660-664

37. RAYES N, NEUHAUS R, DAVID M and al. Pregnancies following liver transplantation – how safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998; 12:396–400
38. RIELY C. Contraception and Pregnancy After Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2001; 7:74-76
39. RINELLA ME. Pregnancy after liver transplantation. *Ann Hepatol* 2006; 5:212-5
40. SAISTO T, STEFANOVIC V, VAKKURI A. Long-term survival after postpartum liver rupture and necrosis requiring liver transplantation in a twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67:67-9
41. SANTAMBROGIO R, MARCONI AM, CERETTI AP and al. Liver transplantation for spontaneous intrapartum rupture of a hepatic adenoma. *Obstet Gynecol* 2009; 113:508-10
42. SCANTLEBURY V, GORDON R, TZAKIS A and al. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49:317–321
43. SHAMES BD, FERNANDEZ LA, SOLLINGER HW and al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005;11:224-8
44. SURTI B, TAN J, SAAB S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int* 2008; 28:1200-06
45. VILLE Y, FERNANDEZ H, SAMUEL D and al. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:896–902
46. WALCOTT WO, DERICK DE, JOLLEY JJ and al. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:340–341
47. WU A, NASHAN B, MESSNER U and al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12:454–464
48. ZHOU R, ZENG WY, LIU XH and al. Pregnancy and delivery after liver transplantation: the first successful case in China. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118:869-72

## RESUME

Depuis la 1<sup>ère</sup> grossesse chez une femme transplantée hépatique en 1978, l'expérience dans le suivi de ce type de grossesses n'a fait que croître puisqu'elles sont devenues de plus en plus fréquentes. Les données recueillies ont démontré que malgré un risque augmenté de complications maternelles et foetales, ces grossesses se terminent généralement bien. Les mères transplantées hépatiques sont plus à risque d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie et de césariennes. On retrouve plus de prématurité et de faibles poids de naissances chez leurs enfants mais l'incidence des malformations est la même que dans la population générale malgré le traitement immunosuppresseur. Les taux de rejets aigus et de perte de greffon sont similaires à ceux de la population des femmes transplantées hépatiques n'ayant pas eu de grossesses.

Mots-clés : transplantation hépatique, grossesse