

UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DE MEDECINE  
ECOLE DE SAGES FEMMES

- *Diplôme d'Etat de Sage-femme* -

# HEPATITE C ET GROSSESSE :

*Influence de l'infection par le virus de l'hépatite C  
sur la cholestase intra hépatique gravidique*

- **Etude rétrospective au CHU de Nantes** -



**Chloé Charlois**

Née le 15 juin 1986

Directeur de mémoire : Docteur J. Gournay

Années universitaires 2005-2009

# GLOSSAIRE

AB : Acides Biliaires  
ALAT : Alanine Amino Transférase  
ARN : Acide Ribo Nucléique  
ASAT : Aspartate Amino Transférase  
ATCD : antécédents  
BH : Bilan Hépatique  
BU : Bandelette Urinaire  
CAT : Conduite A Tenir  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIH : Cholestase Intra-Hépatique gravidique  
CLIN : Comité de Lutte Contre les Infections nosocomiales  
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines  
ERCF : Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal  
FIV : Fécondation In Vitro  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCV : Hépatite Virale C  
HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
HRP : Hématome rétro placentaire  
HTA : Hypertension artérielle  
IC : Intervalle de Confiance (donné à 95%)  
INF : Interféron  
IMG : Interruption Médicale de Grossesse  
J1(2) : premier (deuxième) Jumeau  
KPa : Kilo Pascal  
MFIU : Mort Fœtale in Utero  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR : Odds Ratio  
PCR : Polymérase Chain Réaction  
RCIU : Retard de Croissance In Utero  
RIBA : Recombinant ImmunoBlot Assay  
RR : Risque Relatif  
SA : Semaine d'Aménorrhée  
TMF: Transmission Materno Fœtale  
TP : Temps de Prothrombine  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VHC : Virus de l'Hépatite C

# SOMMAIRE

A- INTRODUCTION .....	1
B- PARTIE I : DEFINITIONS.....	2
I- HEPATITE VIRALE C.....	3
1- Virus de l'hépatite C .....	3
a) Historique .....	3
b) Description .....	3
c) Cycle de vie du virus de l'hépatite C .....	3
d) Mutations.....	4
2- Epidémiologie.....	5
3- Mode de transmission .....	6
a) Transfusion de produits dérivés du sang. ....	6
b) Toxicomanie .....	6
c) Contact direct avec du sang infecté.....	7
d) Contamination sexuelle .....	7
e) Transmission materno fœtale.....	7
4- Clinique .....	8
5- Evolution .....	9
6- Dépistage.....	11
a) Dépistage sérologique .....	11
b) Dépistage histologique .....	12
7- Traitement .....	12
a) L'interféron pégylé.....	13
b) La ribavirine .....	13
8- Prévention.....	14
a) Prévention primaire : réduire le risque de nouvelles contaminations par le VHC.....	15
b) Prévention secondaire : renforcer l'accès au dépistage .....	15
c) Recherche .....	16
II- HEPATITE C ET GROSSESSE.....	17
1- Incidence de la grossesse sur l'hépatite C.....	17
2- Incidence de l'hépatite C sur la grossesse.....	18
a) Pronostic maternel.....	18
b) Pronostic fœtal.....	18
c) Pronostic obstétrical .....	19
d) Pronostic néonatal.....	19
III- RAPPELS SUR LA CHOLESTASE INTRA HEPATIQUE GRAVIDIQUE .....	21
1- Définition .....	21
2- Facteurs de risque .....	21
3- Diagnostic.....	21
a) Clinique .....	21
b) Biologie .....	21
c) Examens complémentaires .....	22
4- Pronostic maternel .....	22
5- Pronostic fœtal.....	22
6- Traitement .....	22
7- Conduite à tenir .....	23

C- PARTIE II : ETUDE.....	24
I- INTRODUCTION.....	25
II- METHODE.....	26
III- RESULTATS .....	27
1- En ce qui concerne les femmes HCV+ .....	27
1.1. Prévalence .....	27
1.2. Description de la population .....	27
1.3. Pronostic fœtal.....	29
1.4. Pronostic maternel et obstétrical .....	29
1.5. Pronostic néonatal .....	31
1.6. Cas de l'hépatite virale C chronique.....	33
1.7. Traitement de l'HCV .....	34
2- En ce qui concerne la cholestase intra hépatique gravidique .....	36
2.1. Prévalence .....	36
2.2. Description de la population .....	36
2.3. Pronostic fœtal.....	37
2.4. Pronostic maternel et obstétrical .....	37
2.5. Pronostic néonatal .....	39
3- En ce qui concerne les femmes HCV+ ayant développé une CIH .....	42
3.1. Prévalence de la cholestase chez les femmes HCV+ .....	42
3.2. Description des femmes HCV+ CIH+.....	42
3.3. Pronostic maternel et obstétrical .....	43
3.4. Pronostic néonatal .....	44
3.5. Facteur de risque de CIH chez les femmes HCV+.....	44
3.6. Critères de gravité de la cholestase intra hépatique gravidique .....	45
3.7. Cas de l'hépatite virale C avec virémie maternelle persistante.....	46
IV- DISCUSSION .....	47
1- En ce qui concerne les femmes infectées par le virus de l'hépatite C.....	47
2- En ce qui concerne la cholestase intra hépatique gravidique .....	49
4- Rôle de la sage femme et CAT .....	53
a) dépistage .....	53
b) Soins pendant la grossesse .....	54
c) Soins à l'accouchement .....	56
d) Soins du post partum.....	56
D- CONCLUSION .....	57
ANNEXES : <i>Questionnaire EpiData</i> .....	61

# A- INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989. Il est une menace sérieuse pour la santé publique de part sa prévalence, son pouvoir infectieux et son évolutivité.

On estime à 170 millions le nombre de personnes infectées par le VHC à travers le monde (soit 3% de la population mondiale) dont cinquante pour cent ignorent leur séropositivité.

Les causes principales de contamination sont la transfusion sanguine pratiquée avant 1992 et la toxicomanie par voie intraveineuse.

Le virus de l'hépatite C entraîne une morbidité et une mortalité considérables puisque la majorité des infections aiguës deviennent chroniques (80 %). Avec un risque d'évolution vers une cirrhose hépatique et un hépatocarcinome non négligeable (respectivement 20 % et 5 %).

En France, l'hépatite virale C concerne 221 386 personnes (0,84 % de la population française) et est responsable de 3 000 décès par an.

Par extrapolation, l'hépatite virale C concernerait 2 500 à 3 000 femmes enceintes par an.

L'augmentation de la prévalence de l'hépatite virale C étant la plus rapide dans la tranche d'âge des 20 à 45 ans, on peut s'attendre à trouver davantage d'hépatites virales C chez les femmes en âge de procréer ces prochaines années.

Pendant la grossesse, le virus de l'hépatite C n'a à priori pas de répercussion maternelle, à l'exception d'un risque de cholestase intra hépatique gravidique que rapportent plusieurs articles.

La cholestase intra hépatique gravidique concerne 1 à 5 accouchements sur 1 000. Elle se caractérise par un prurit gravidique associé à une augmentation des transaminases et des acides biliaires disparaissant dans le post partum.

Le pronostic maternel est généralement bon mais le pronostic fœtal, corrélé au taux d'acides biliaires, peut être mis en jeu.

Nous allons définir l'hépatite virale C et la cholestase intra hépatique gravidique ainsi que leurs conséquences respectives sur la grossesse. Ce mémoire étudiera plus particulièrement l'incidence de l'hépatite C sur le risque et l'évolutivité de la cholestase intra hépatique gravidique.

Le rôle de la sage femme dans la prise en charge des grossesses des femmes infectées par le virus C sera détaillé à la fin de ce mémoire.

# **B- PARTIE I : DEFINITIONS**

# I- HEPATITE VIRALE C

## 1- Virus de l'hépatite C

### a) Historique

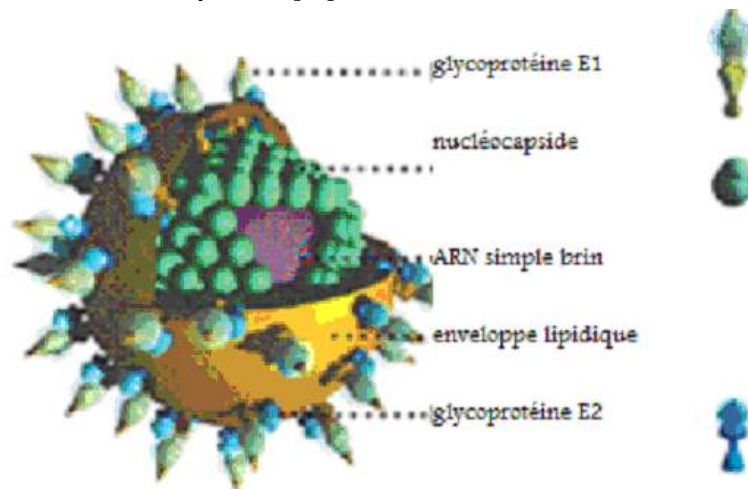
L'identification du virus de l'hépatite C est relativement récente puisqu'elle date de 1989. Pour la première fois de l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome, grâce à la biologie moléculaire, sans isolement de la particule elle-même. Aujourd'hui encore, malgré de nombreuses tentatives, il est impossible de le cultiver in vitro.

### b) Description

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *flaviviridae* et au genre des *hepacivirus* (Figure 1). Il se caractérise par son génome d'ARN monocaténaire, sa nucléocapside icosaédrique et son enveloppe.

Le génome d'ARN simple brin, de polarité positive et d'environ 9 600 nucléotides, consiste en deux régions non codantes aux extrémités 5' et 3' et une région codante qui code pour une polyprotéine unique d'environ 3 000 acides aminés. Le génome du virus de l'hépatite C est logé dans la nucléocapside icosaédrique de 30 à 40 nanomètres de diamètre et entouré d'une enveloppe lipidique de 50 nanomètres de diamètre sur laquelle sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2 [24, 25, 34].

Figure 1. Structure du virus de l'hépatite C [34].



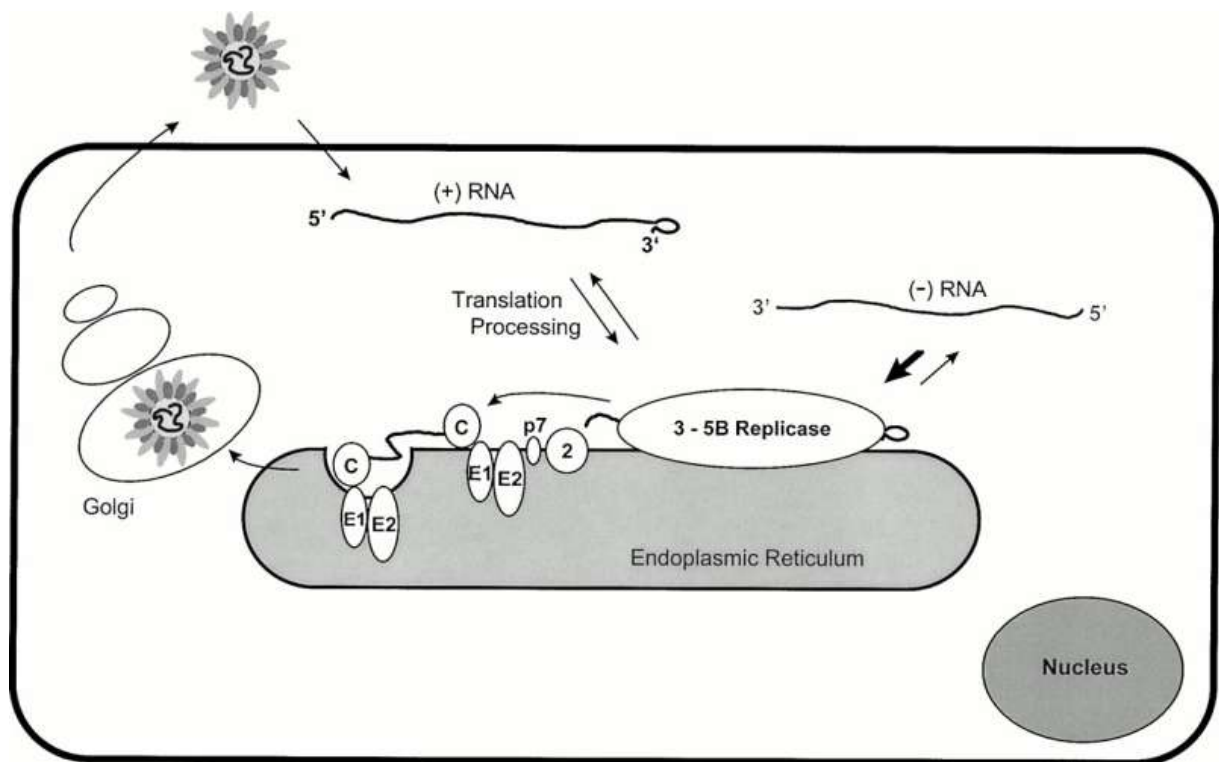
### c) Cycle de vie du virus de l'hépatite C

Le cycle de vie du virus demeure encore inconnu, étant donné que, jusqu'à tout récemment, aucun modèle efficace pour répliquer le virus n'était encore disponible. Les lacunes majeures dans la compréhension du virus C restent sa structure ainsi que les processus menant à l'assemblage de la nucléocapside, à l'encapsidation du génome et à la libération des virions.

Les hypothèses relatives au cycle de vie du virus suggèrent que le VHC se lierait à un (des) récepteur(s) spécifique(s) à la surface de la cellule hôte pour y entrer par endocytose,

comme le font les autres membres des *Flaviviridae*. Les récepteurs candidats identifiés jusqu'à maintenant appartiennent aux cellules hépatiques et aux cellules lymphoïdes (lymphocytes et monocytes circulant dans le sang) et interagissent avec E2. Il y aurait ensuite décapsidation du virus et libération du génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte. L'ARN négatif est synthétisé par la réplicase NS3-5B codée par le virus et sert de matrice pour la production de quantités excessives d'ARN viraux positifs. Ces derniers sont alors encapsidés par le biais de l'interaction avec les protéines structurales. Les particules sont enveloppées en bourgeonnant dans la lumière du réticulum endoplasmique et sécrétées à l'extérieur de la cellule en transitant par l'appareil de Golgi (Figure 2) [34]. La multiplication du virus de l'hépatite C est quasi constante tout au long de l'histoire naturelle de l'infection. Elle est caractérisée par une absence d'intégration du génome viral et un fort pouvoir mutagène.

Figure 2. Modèle du cycle de vie du VHC proposé par Bartenschlager et Lohmann 2000 [34].



#### d) Mutations

Le virus de l'hépatite C comme tout virus à ARN est soumis à une forte fréquence de mutation notamment concernant les protéines d'enveloppe E1 et E2 (20 à 40% des mutations). La capacité de mutation du virus de l'hépatite C chez un seul individu résulte en une distribution du génome en quasi espèces. Cette dérive se produit de façon séquentielle au cours de l'infection chez un même individu. Ainsi les épitopes émergents séquentiellement ne sont pas reconnus par les anticorps déjà synthétisés contre les épitopes précédents. C'est le mécanisme par lequel le virus échappe à la surveillance du système immunitaire et peut induire une infection chronique [34].

L'accumulation des mutations a entraîné l'émergence d'un grand nombre de génotypes. Actuellement on distingue six génotypes différents et plus de quatre vingt dix sous types.

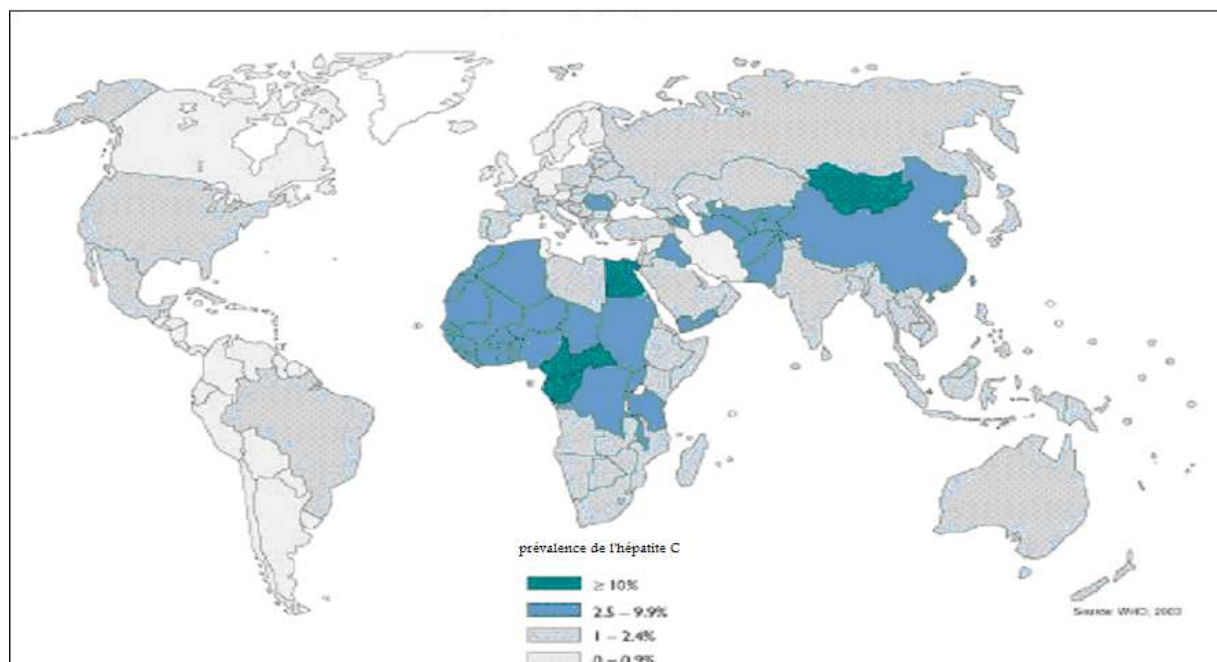


## 2- Epidémiologie

Découvert en 1989, le virus de l'hépatite C est la cause la plus fréquente des hépatites virales non A non B et des hépatopathies chroniques.

Les dernières données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2005) estiment à 170 millions le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite C à travers le monde, soit 3 % de la population mondiale. Cependant 50 % des sujets infectés ignorent leur séropositivité [25].

Figure 3. Prévalence du VHC dans le monde en 2003 [34]



### Commentaire (Figure 3):

- Très forte prévalence pour le virus de l'hépatite C ( $>$  ou  $=$  à 10% de la population) en Mongolie, en Afrique sub-saharienne et en Égypte. L'épidémie égyptienne serait liée à la campagne anti bilharziose.

- Forte prévalence en Afrique (31,9 millions de personnes atteintes de l'hépatite virale C soit 5,3% de la population africaine) et en Asie (64,2 millions de sujets atteints de l'hépatite virale C soit 6,9 % de la population asiatique.)

- Faible prévalence en Europe (29 millions de personnes atteintes de l'hépatite virale C soit 1,03% de la population européenne), en Russie, en Amérique (13,1 millions de personnes atteintes de l'hépatite virale C soit 1,75% de la population américaine) et en Océanie (32,3 millions de personnes atteintes de l'hépatite virale C soit 2,15% de la population océanienne).

En France métropolitaine, en 2007 le pourcentage de personnes présentant des anticorps anti-VHC était estimé à 0,84 %, soit 360 000 personnes (enquête nationale 2003-2004 auprès d'assurés sociaux du régime général âgées de 18 à 80 ans) [24] dont 221 386 porteurs chronique de l'infection (estimations 2007 de l'INVS). À titre de comparaison, 130000 personnes sont infectées par le virus du sida et 300 000 par l'antigène HBs spécifique du virus de l'hépatite B. Notons que dans cette enquête seul 57,4 % des personnes ayant des anticorps anti-VHC avaient connaissance de leur séropositivité. Par

ailleurs l'hépatite C est présente chez 30 à 50% des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine [24, 25].

La prévalence du virus de l'hépatite C chez les femmes enceintes est très variable (de 0,3 à 3,9 %). Elle dépend de la population étudiée. La prévalence est en effet plus élevée dans les études comportant une forte proportion de femmes venant de pays à forte endémie virale (Afrique, Asie) (Figure 3) ou incluant les femmes suivies dans des maternités publiques des hôpitaux universitaires (plus souvent toxicomanes ou de faible niveau socio-économique). Mais d'un point de vu national, la prévalence de l'hépatite virale C chez les femmes enceintes est de 1 à 2% reflétant de ce fait la prévalence du virus de l'hépatite C dans la population générale. Par extrapolation, on peut dire que l'infection par le virus de l'hépatite C concerne chaque année en France entre 5 000 et 8 000 femmes enceintes qu'elle soit connue ou non en préconceptionnel [26].

### **3- Mode de transmission**

Le virus de l'hépatite C peut se répliquer dans les cellules hépatiques mais aussi dans les cellules lymphoïdes telles que les lymphocytes circulants B et T et les monocytes. Cette localisation du virus dans les cellules mononucléées du sang montre que cette population peut constituer le réservoir du virus dans le cas où la virémie est basse et même indétectable. Le virus de l'hépatite C se transmet donc par voie sanguine directe ou indirecte [24].

#### a) Transfusion de produits dérivés du sang.

On admet que la séropositivité pour l'hépatite C est consécutive à une transfusion de produits dérivés du sang (transfusions sanguine ou de plasma, facteurs de coagulation, facteurs antihémophiliques...) dans plus d'un tiers des cas soit plus de 200 000 personnes [24].

Depuis 1992, un test de dépistage du VHC sur les dons de sang, a permis de réduire considérablement ce risque. En 2001, l'introduction d'un nouveau test plus performant sur les dons de sang (la recherche du génome du virus par amplification génique par PCR) rend ce risque de contamination exceptionnel [24, 25]. Il est actuellement estimé à 1/220 000 dons versus 1/15 dons avant 1990.

*Remarque* : en ce qui concerne l'immunoprophylaxie contre l'antigène Rhésus : deux études de cohortes à grande échelle n'ont révélé aucune transmission à la suite d'une immunoprophylaxie anti-Rhésus après 7 000 années-personnes d'activités sexuelles non protégées, ce qui indique que le risque est minime. La préparation utilisée actuellement pour l'immunoprophylaxie contre le Rhésus (Winrho SDFMD, de même que celle utilisée précédemment, le WinrhoMD) ne comporte pas de risque d'agents pathogènes viraux C à diffusion hématogène grâce aux procédés modernes de purification [1].

#### b) Toxicomanie

L'usage de drogues par voie intraveineuse, passé ou actuel, même unique, est source de contamination du fait du partage de seringues et/ou du partage du matériel de préparation. Cette pratique est actuellement le mode le plus fréquent de contamination par le virus de l'hépatite C. En effet, 70% des toxicomanes intraveineux sont infectés par le virus de l'hépatite C. La toxicomanie intraveineuse est responsable de 5 000 à 6 000 nouvelles contaminations par an en France (soit 1 à 10 nouveaux cas par jour) [24, 25]. Ce qui

explique pourquoi, la prévalence de l'hépatite virale C est en constante augmentation dans la tranche d'âge des 20-45 ans. La politique de réduction des risques de contamination virale liés à la toxicomanie intraveineuse, mise en place depuis dix ans, en autorisant la vente libre et l'échange de seringues en pharmacie, n'a pas contribué efficacement à lever les problèmes concernant l'hépatite virale C.

L'usage de drogues par voie nasale est probablement aussi un mode de contamination du fait du partage d'une même paille.

#### c) Contact direct avec du sang infecté.

Il peut se produire :

- lors d'actes invasifs infirmiers ou chirurgicaux (infection nosocomiale), lors de séances de mésothérapie ou d'acupuncture mais aussi au cours d'actes non médicaux avec effraction cutanée (tatouage, piercing, dermographie, rasage...). Tout matériel médical ou non médical pouvant être en contact avec le sang, réutilisable et mal stérilisé peut transmettre le virus de l'hépatite C.

Le risque de transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C est actuellement très limité grâce aux procédures de stérilisation.

- Lors d'accidents d'exposition au sang il y a 3% de risques d'être contaminé si le patient source est infecté par le virus de l'hépatite C. Il est donc essentiel, lors d'un accident d'exposition au sang, de bien suivre les procédures de surveillance biologique, car les traitements antiviraux débutés au stade de l'infection aiguë offrent 88 % de chance de guérison [24].

- Par promiscuité du fait de partage, avec une personne infectée par le virus C, d'objets de toilette coupants ou pouvant faire saigner (lames de rasoir, brosse à dents). Mais il n'existe pas de preuves que ces instruments soient directement responsables de contaminations.

#### d) Contamination sexuelle

Le risque de contamination sexuelle est rare mais possible notamment lors des rapports pendant les menstruations si la femme est contaminée, s'il existe des co-infections (Herpès, VIH) et lors de rapports traumatiques ou homosexuels.

Constatant que le programme de réduction du risque de contamination virale liée à la toxicomanie intraveineuse (échange et vente libre de seringues) est peu efficace en ce qui concerne l'hépatite virale C, la question d'une autre source de transmission notamment sexuelle reste en suspens.

Notons que la présence des anticorps du virus de l'hépatite C ainsi que son ARN a été relevée dans la salive. Cependant, cette présence n'est pas prévisible et son rôle quant à la transmission n'est pas clair [24].

#### e) Transmission materno fœtale

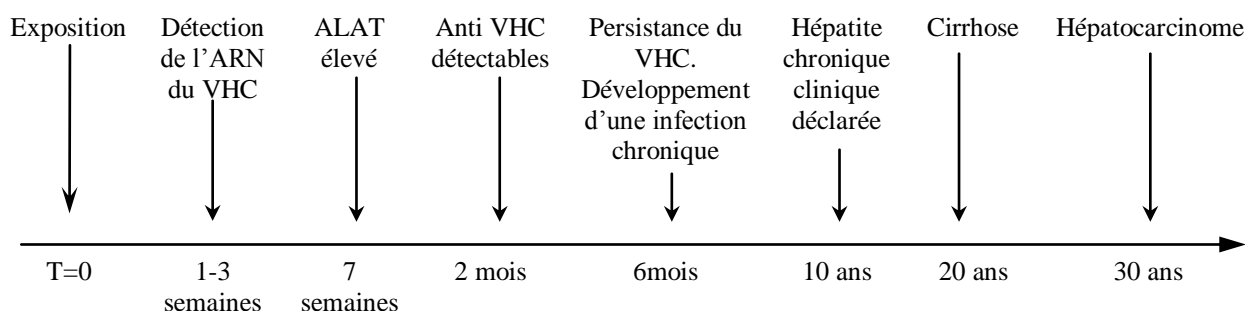
Le risque de transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant est estimé à moins de 5 % en l'absence de co-infection par le virus du sida (VIH) versus 20% quand la mère est co-infectée par le VIH. La transmission a lieu très probablement lors de l'accouchement par contact entre la circulation maternelle et fœtale [2, 3, 24, 25, 26].

*Mais la situation à risque à l'origine de l'infection n'est pas identifiée dans environ 20 % des cas (contamination ancienne, multifactorielle...).*

#### 4- Clinique

La transmission de l'hépatite C se fait par voie sanguine. S'ensuit une période d'incubation de 6 à 7 semaines avant que les anticorps anti VHC ne soient détectables dans le sang de la personne infectée. Pendant la période d'incubation, le virus se réplique et devient détectable par amplification génique (PCR) une à 3 semaines après l'exposition et donc la personne infectée, contagieuse (Figure 4).

**Figure 4. Chronologie de l'infection par le virus de l'hépatite C [1].**



L'hépatite C aiguë est habituellement asymptomatique, ce qui explique que le diagnostic soit rarement fait à ce stade de la maladie et que plus de 50 % des personnes infectées par le VHC ignorent leur statut sérologique. Seul 20 à 30% des personnes infectées feront un ictère. 10 à 20% des personnes infectées auront une altération de leur état général : malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs d'estomac. Il s'agit vraisemblablement d'une hépatite classique ne pouvant être différenciée que par sa sérologie spécifique [24, 25].

L'hépatite fulminante n'a été décrite que très rarement. En revanche on assiste à une évolution quasi constante vers la chronicité (dans près de 80% des cas).

L'hépatite virale C chronique est le plus souvent asymptomatique. Les signes cliniques de l'hépatite C chronique lorsqu'ils existent sont : fatigue, altération de l'état général, plus rarement ictère. Ils apparaissent une dizaine d'année après l'exposition.

La clinique de l'infection virale C étant frustrante et latente, le diagnostic est essentiellement biologique [24, 25].

#### Les manifestations extra-hépatiques

L'infection virale de l'hépatite C peut aussi se révéler par des manifestations auto-immunes liées à la présence d'une cryoglobulinémie entraînant des douleurs ostéo-articulaires et des vascularites.

La fatigue physique associée à des manifestations fibromyalgiques n'est pas rare. Quant à la fatigue psychique elle est quasi constante, inexplicable, non sommeil dépendante, se manifestant par vagues plus ou moins intenses et prolongées, associée parfois à un syndrome dépressif. Le virus de l'hépatite C pourrait effectivement entraîner des lésions cérébrales dont le processus encore mal connu, est mis en évidence par l'Imagerie par Résonance Magnétique. Ces localisations cérébrales du virus de l'hépatite C joueraient donc un rôle important dans la fragilisation du patient.

Les manifestations extra-hépatiques du VHC entraînent une altération de la qualité de vie, très spécifique, avec une importance bien supérieure à celles décrites lors d'une infection virale B. Mais il n'est pas impossible que le lymphotropisme reconnu du virus de l'hépatite C puisse jouer un rôle dans les désordres auto-immuns qu'il suscite [24, 25].

## **5- Evolution**

L'hépatite virale C évolue vers la chronicité dans près de 80% des cas.

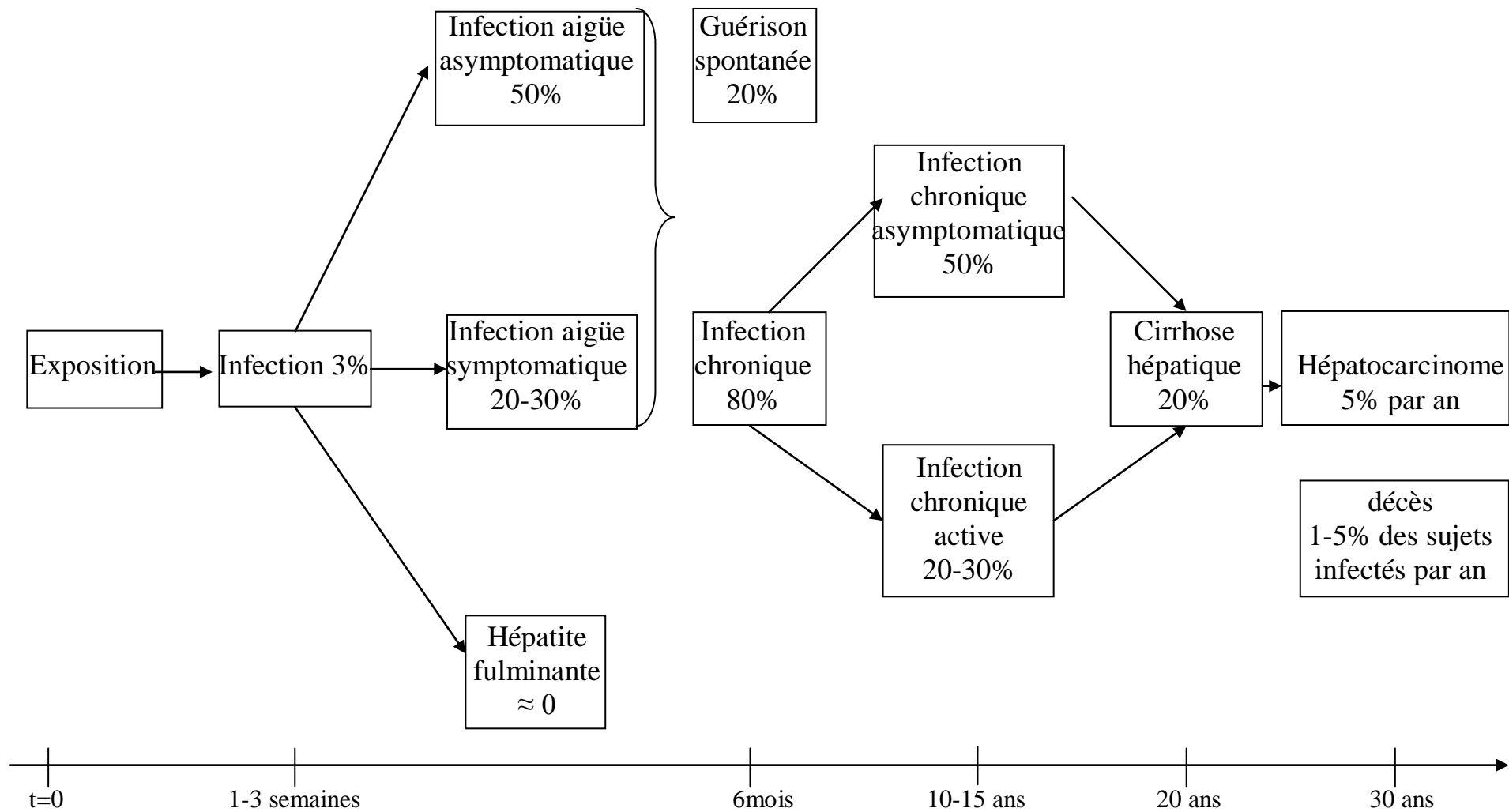
Suite à une infection par le virus de l'hépatite C, seul 20% des sujets éliminent le virus et guérissent spontanément. 20 à 30% restent virémiques avec des transaminases longtemps normales, et plus de 50% développent une hépatite virale C chronique totalement asymptomatique (Figure 4 et 5).

Le retard moyen au diagnostic d'une hépatite virale C est de 15 ans.

Le risque de cirrhose est de 20% au cours de l'infection chronique. Le délai moyen de l'apparition de la cirrhose hépatique varie de 2 à 30 ans et plus, avec une médiane autour de 18 ans. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, l'évolution vers la cirrhose hépatique est beaucoup plus rapide.

En cas de cirrhose, le risque de dégénérescence vers l'hépatocarcinome est de l'ordre de 5% par an. Notons que 1 à 5% des personnes infectées par année, décèdent d'une maladie chronique du foie consécutive à des dommages hépatiques ou à un cancer du foie (Figure 5) [23, 24, 25]. L'évolution vers la cancérisation peut être liée à la cirrhose associée à d'autres facteurs aggravants (alcoolisme chronique ...) ou au virus lui-même (génotype plus ou moins agressif ou résistant aux traitements antiviraux).

La caractéristique majeure du virus de l'hépatite C est la persistance de la multiplication virale à un niveau quasi constant, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection et l'absence d'intégration du génome viral. Toutefois l'évolution est extrêmement variable : une étude prospective a montré qu'après plus de 18 ans, en l'absence d'alcoolisme chronique qui augmente significativement la vitesse d'évolution de la maladie, il n'y a pas de différence de mortalité entre les sujets infectés par le virus de l'hépatite C et les sujets sains (Seef et coll., 1992) [24].



**Figure 5. Evolution de l'hépatite virale C.**

## 6- Dépistage

### a) Dépistage sérologique

Le dépistage sérologique de l'hépatite virale C, consiste en la recherche d'anticorps anti VHC. La présence d'anticorps anti VHC témoigne d'un contact avec le virus de l'hépatite C mais ne signifie pas que la personne est infectée, seulement qu'elle a rencontré le virus. Cependant, les anticorps peuvent être indétectables entre autre chez les sujets immunodéprimés ou hémodialysés, mais aussi en phase aiguë de l'infection avant la séroconversion et en fonction du génotype viral.

Les tests les plus couramment utilisés en première ligne sont de type immun enzymatique (Elisa). Ils utilisent des antigènes viraux qui permettent la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes structuraux (antigènes de capsid) et des épitopes non structuraux. La spécificité des tests Elisa, étant juste satisfaisante, des tests de deuxième ou troisième génération, dits de « validation » ont été développés. Ces tests sont fondés sur une technique d'immunoblotting (RIBA : Recombinant ImmunoBlot Assay), permettant la détection semi quantitative de plusieurs anticorps anti VHC ainsi que des contrôles de spécificité et de sensibilité.

Un test permettant la détection d'anticorps sériques anti capsid du VHC de type IgM a récemment été développé (HCV IgM EIA, Abbott Diagnostics). La sensibilité de ce test n'est pas encore connue avec précision mais sa spécificité semble satisfaisante. L'intérêt de la détection de ces anticorps semble limité, puisque leur présence est inconstante au cours de l'infection virale C. Notons que la présence d'IgM anti-capsid du VHC pourrait être associée à l'absence de réponse soutenue à long terme au traitement par l'interféron  $\alpha$ .

Quelque soit le test utilisé, la recherche de l'ARN viral du VHC par amplification génique (PCR), est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

L'avantage de la PCR est sa très grande sensibilité. Elle permet la détection, la quantification et la qualification de l'ARN du VHC.

- La PCR permet de fabriquer des copies d'ARN viral qui s'hybrident avec l'ARN viral de l'échantillon et permettent de l'identifier. Elle est positive qu'au-delà de  $10^5$  génomes/mL. La détection de l'ARN du VHC peut également être réalisée dans le foie et les cellules mononucléées du sang.

- La PCR permet de mesurer la concentration en génomes viraux dans un fluide ou dans un tissu reflétant ainsi le niveau de répllication virale dans l'organisme ou l'organe étudié.

- La PCR permet de déterminer le génotype viral du VHC.

Le génotype viral pourrait être dépendant du mode de transmission de l'infection : le sous type 1b semble associé à la transmission transfusionnelle et aux hépatites C sans étiologie retrouvée alors que les sous types 3a et 1a infectent principalement les toxicomanes intraveineux. Le génotype viral semble également influencer la pathogénicité de la maladie comme la charge virale et la réponse au traitement par l'interféron  $\alpha$ . En effet, les malades infectés par un virus du type 1 répondent significativement moins bien au traitement par l'interféron  $\alpha$  que les autres types [24, 27].

Dans un futur proche, un test de dépistage salivaire devrait être renforcé [35].

Concernant les tests de dépistage, l'HAS recommande de réaliser deux tests, quels qu'ils soient, sur deux prélèvements différents pour le diagnostic sérologique des infections par le virus de l'hépatite C.

L'hypothèse d'un dépistage universel ne paraît ni adaptée, ni coût efficace, car la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est insuffisante [35]. Les dépistages ciblés sont les plus performants. Ils doivent être proposés aux transfusés, toxicomanes intraveineux, personnel de santé, à la population carcérale, aux individus vivant au contact de personnes infectées, aux femmes enceintes présentant un facteur de risque et à toutes les femmes intégrant la procréation médicalement assistée, mais aussi devant une élévation des transaminases, une altération de l'état général inexplicée ou un ictère.

#### b) Dépistage histologique

Pour apprécier le retentissement hépatique de la maladie, on peut procéder à une biopsie hépatique, examen de référence à l'heure actuelle. Elle se fait par voie transpariétale sous écho-guidage ou par voie transjugulaire. Elle permet d'apprécier l'activité de l'hépatite et la fibrose. Cette atteinte se définit par le score Métavir. Ce score précise d'une part l'inflammation du foie (A) suivie par un chiffre correspondant à l'activité du virus au moment de la biopsie. D'autre part le degré de fibrose (F) suivi d'un chiffre correspondant à la cicatrice collagèneuse laissée au niveau du foie par le virus générant une fibrose et responsable du dysfonctionnement progressif de l'organe.

*Exemple : score de Métavir A1F2 correspond à une inflammation hépatique (A) minime (1) et une fibrose hépatique (F) modérée (2).*

Actuellement il existe des alternatives moins invasives à la biopsie hépatique : l'élastométrie par Fibroscan [24, 25]. Elle permet d'apprécier le degré de fibrose hépatique potentiel. Cette technique consiste à mesurer la vitesse de propagation d'une onde mécanique dans le parenchyme hépatique (en KPa). Celle-ci est d'autant plus grande que le foie est fibreux. Cet examen est indolore, rapide (résultats instantanés) ne nécessitant pas d'être à jeun [4, 5].

## 7- Traitement

La caractéristique majeure du virus de l'hépatite C est la persistance de la multiplication virale à un niveau quasi constant, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection et l'absence d'intégration du génome viral. Ce qui explique que les traitements antiviraux peuvent prétendre à l'élimination du virus et être administrés à tous les stades de l'infection. Mais l'extrême variabilité de l'évolution de l'infection virale C rend les décisions thérapeutiques difficiles. Dans l'état actuel des connaissances, seule l'histologie hépatique confortée par les données biologiques et cliniques, permet de fixer un pronostic et d'évaluer la meilleure décision thérapeutique.

Le traitement non médical consiste en des règles hygiéno-diététiques : régime alimentaire normal équilibré, abstinence alcoolique (moins de deux unités par jour) et tabagique [1].

Le traitement médical de l'hépatite virale C est pris en charge à 100 % par la sécurité sociale dans le cadre d'une Affection Longue Durée. Il repose sur l'association de deux médicaments anti viraux [36] :

- L'interféron pégylé
- La ribavirine



La durée du traitement est de 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5, 6 avec un fort risque d'échec virologique et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3. Pendant cette période, on réalise un suivi régulier des transaminases et de la charge virale pour évaluer la réponse virologique au traitement.

Cette combinaison thérapeutique permet d'obtenir 54% de réponses prolongées chez des malades auparavant jamais traités [24].

L'efficacité du traitement dépend du génotype viral (moins de rémission avec les génotypes 1), de l'âge, du sexe (plus de chance de réussite chez les femmes), de l'indice de masse corporelle, du degré de fibrose hépatique (traitement moins efficace lorsqu'il y a des lésions hépatiques pré existantes), et des facteurs exogènes comme l'alcool qui diminue l'efficacité du traitement [25].

#### a) L'interféron pégylé

Posologie : interféron pégylé  $\alpha$ 2b (Viraféronpeg®) 1,5  $\mu$ g/kg/semaine

Interféron pégylé  $\alpha$ 2a (Pegasys®) 180 $\mu$ g/semaine

Voie d'administration : injection sous cutanée une fois par semaine

Effets secondaires : fréquents (jusqu'à 60 % des malades traités), souvent minimes à modérés, ne nécessitant pas une diminution des doses. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome pseudo-grippal et d'une asthénie précoce pouvant altérer la qualité de vie du sujet traité. Il est minoré par la prise de paracétamol prophylactique. Certains effets secondaires sévères de l'interféron alpha peuvent parfois menacer la vie du sujet : baisse des lignées sanguines (neutropénie, thrombopénie, anémie), atteintes psychiatriques. La survenue de délires ou d'une dépression accompagnée d'idées suicidaires doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement.

On observe aussi chez 30% des malades traités des atteintes auto-immunes. En effet, l'interféron peut entraîner l'apparition d'auto-anticorps sériques le plus souvent anti-nucléaires et anti-thyroïdiens. Contrairement à l'hépatite B chronique, l'aggravation de l'atteinte hépatique lors d'un traitement de l'hépatite virale C par l'interféron est rare et survient chez les patients qui ont une hépatite auto-immune sous-jacente. Une élévation marquée de l'activité des aminotransférases doit conduire à un arrêt rapide du traitement [24, 27].

La survenue d'effets secondaires conduisant à des séquelles définitives est exceptionnelle.

#### Tératogénicité

Le pouvoir tératogène de l'interféron est mal connu. Même si c'est une grosse molécule qui ne passe pas la barrière foetoplacentaire, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron chez la femme enceinte, par conséquent l'interféron est contre indiqué pendant la grossesse [28]. Cependant, il n'a jusqu'à présent pas entraîné de complications pour les quelques patientes traitées pendant leur grossesse avec de fortes doses pour des maladies hématologiques.

#### b) La ribavirine

La ribavirine est un antiviral à large spectre, découvert au début des années 70. Elle est utilisée dans le traitement des hépatites virales C en association avec l'interféron pégylé [36].

Posologie : 800 mg/j si < 65kg  
1000 mg/j si €[65-85kg]  
1200 mg/j si > 85kg

Voie d'administration : per os deux fois par jour au milieu des repas.

#### Pharmacocinétique

La ribavirine est active sur les virus à ADN ou à ARN. C'est une molécule hydrosoluble bien absorbée par le tube digestif. Sa biodisponibilité varie de 35 % à 70 %. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques et s'accumule dans les hématies pour atteindre un plateau en 2 à 4 semaines. Dans le foie, la ribavirine est métabolisée par phosphorylation en mono, di ou triphosphate et son activité antivirale est liée à cette biotransformation. Sa demi-vie est de 20 à 160 h. Elle est excrétée par filtration glomérulaire.

La ribavirine inhibe l'ARN polymérase virale et aurait un effet sur la réponse immunitaire. Cette immunomodulation pourrait atténuer certains effets secondaires de l'interféron (atteintes auto-immunes nucléaires et thyroïdiennes) [27].

#### Effets secondaires de l'association interféron pégylé et ribavirine :

Ils sont fréquents et surviennent chez 10 % à 50 % des malades. L'association de plusieurs d'entre eux peut conduire à une altération nette de la qualité de vie et parfois même compromettre la poursuite du traitement. Les effets secondaires sévères qui conduisent à un arrêt prématuré du traitement surviennent chez moins de 10 % des patients traités. Les plus fréquents sont l'atteinte des lignées sanguines (anémie hémolytique et neutropénie), les manifestations psychiatriques et les dysthyroïdies. Ils doivent être recherchés systématiquement et doivent conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique ou à l'adaptation des doses. L'arrêt du traitement s'impose souvent, surtout s'il s'agit de manifestations psychiatriques. Le risque de complications sévères doit être particulièrement bien pesé avant la décision thérapeutique chez les malades qui ont des antécédents psychiatriques, thyroïdiens, cardiaques ou neurologiques [27].

#### Tératogénicité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet mutagène, tératogène et embryo-létal de la ribavirine à des doses inférieures aux doses thérapeutiques. De plus, la ribavirine modifie la spermatogenèse. Une contraception efficace est indispensable chez l'homme et chez la femme durant toute la durée du traitement et durant au moins les 4 mois suivant l'arrêt du traitement pour la femme et les 7 mois suivant l'arrêt du traitement pour l'homme (4 mois plus un cycle de spermatogenèse) [2, 26, 27].

**Le traitement de l'hépatite C est donc contre indiqué pendant la grossesse.**

## **8- Prévention**

Le virus de l'hépatite C est une menace sérieuse pour la santé publique, de part sa prévalence, son pouvoir infectieux et son évolutivité.

Pour faire face à cet enjeu majeur de santé publique, et compte tenu des nouvelles perspectives thérapeutiques, un plan national de lutte contre l'hépatite C a été élaboré en 1998 par la Haute Autorité de Santé [37].

a) Prévention primaire : réduire le risque de nouvelles contaminations par le VHC

- Information et sensibilisation des toxicomanes ; programme d'échange et de vente libre de seringues,
- Recommandations et protocoles du CLIN sur les pratiques de décontamination, de désinfection et de stérilisation en milieu hospitalier pour lutter contre les infections nosocomiales
- Poursuivre le dépistage de l'ARN du VHC par PCR lors des dons de sang pour réduire le risque transfusionnel résiduel,
- Campagne de sensibilisation au risque de transmission du VHC lors des tatouages et des piercings
- Prévention du risque de transmission sexuelle par l'utilisation de préservatif
- Renforcement des mesures d'hygiène en milieu carcéral : mise à disposition de matériels à usage individuel et/ou unique (rasoirs, brosses à dents...),
- Respect des procédures en cas d'accident d'exposition au sang pour faciliter l'accès à un traitement antiviral
- Mise en place de formation des professionnels, en particulier sur l'histoire naturelle de la maladie, les indications du traitement et les bonnes pratiques de prise en charge,
- Mise en place de guides régionaux destinés aux acteurs socio-sanitaires qui renseignent sur les différentes structures et leurs fonctions en ce qui concerne le dépistage et la prise en charge du VHC,
- Prévention du risque de transmission materno fœtal notamment au cours de l'accouchement :
  - Contrôle de la charge virale maternelle à l'accouchement (PCR)
  - Eviter tous gestes invasifs pendant le travail (pH au scalp, pose de tocographie interne...)
  - Conserver l'intégrité des membranes le plus longtemps possible
  - Procéder à une détersion vaginale avant l'accouchement (Bétadine scrub®)
  - Bain bétadiné du nouveau né à la naissance
  - Sérologie néonatale à distance

De très grandes avancées ont déjà été réalisées dans la limitation de la diffusion du virus de l'hépatite C. Il est néanmoins certain qu'une éradication complète ne peut être envisagée et qu'il convient de renforcer le respect des précautions universelles d'hygiène, d'informer et d'éduquer les sujets à risque.

La perspective d'un vaccin contre l'hépatite virale C est un enjeu majeur de la prochaine décennie. Mais elle se heurte à de nombreux obstacles d'ordre expérimental ainsi qu'à la variabilité du génome viral [24].

b) Prévention secondaire : renforcer l'accès au dépistage

En renforçant l'accès au dépistage, on permettrait à davantage de personnes d'avoir connaissance de leur séropositivité et d'accéder au traitement.

Comme nous l'avons vu précédemment, le dépistage de l'hépatite C est ciblé. Il intéresse les transfusés, les HIV+, les toxicomanes, le personnel de santé, la population carcérale, les individus vivant au contact de personnes infectées, les femmes enceintes, la procréation médicale assistée, les personnes ayant des tatouages ou des piercings.

*Une circulaire ministérielle du 9 mai 1995* recommande de proposer, comme aux transfusés, un dépistage gratuit des anticorps anti HCV aux sujets ayant subi des actes médicaux invasifs avant la reconnaissance du risque de transmission nosocomiale et l'instauration de règles strictes de désinfection [24].

*En décembre 2005, le Ministre de la santé, Xavier Bertrand,* annonçait une série de mesures contre l'hépatite virale B et l'hépatite virale C. Parmi lesquelles, le dépistage anonyme et gratuit et le traitement des toxicomanes dans le cadre d'une « *stratégie de sensibilisation au virus de l'hépatite C.* »

En ce qui concerne les femmes enceintes, le dépistage des facteurs de risque de l'hépatite virale C (transfusion avant 1992, HIV+, toxicomanie, piercing, tatouage, population carcérale, origine Africaine ou Asiatique, altération de l'état général, fatigue...) est une des missions de la sage femme afin de proposer un test de dépistage à bon escient.

La grossesse est un moment privilégié pour faire le point sur les conduites à risque et les sérologies de la femme.

Pendant la grossesse, le dépistage de l'hépatite virale C est réalisé devant une élévation des transaminases, une hépatopathie ou une pathologie maternelle ou fœtale pouvant être d'origine infectieuse.

#### c) Recherche

Le but de la recherche est d'améliorer les connaissances sur les modes de transmission du VHC, l'évolution de l'infection et l'efficacité des traitements antiviraux. Mais aussi de surveiller et d'évaluer l'évolution de l'épidémie et l'efficacité des mesures préventives.

## II- HEPATITE C ET GROSSESSE

### 1- Incidence de la grossesse sur l'hépatite C

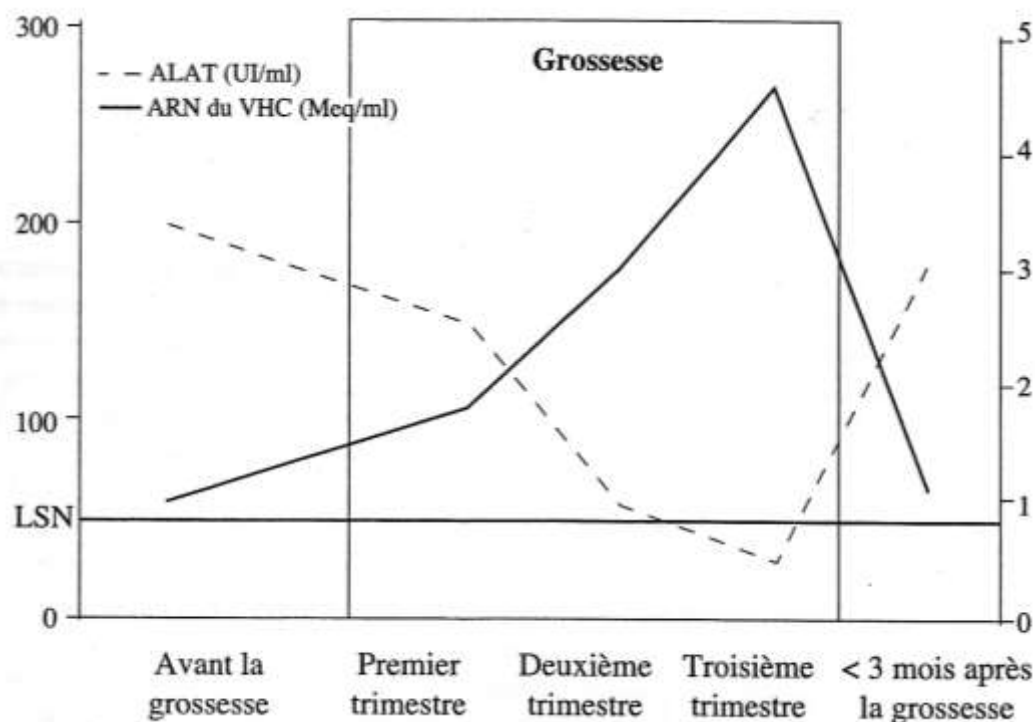
Les modifications de l'immunité maternelle pendant la grossesse expliquent probablement les modifications biologiques et virologiques observées. La grossesse s'accompagne d'une diminution ou même d'une normalisation de l'activité sérique des transaminases au troisième trimestre dans 80 à 90% des cas. Dans le même temps, la charge virale augmente pour devenir maximale au troisième trimestre de la grossesse.

L'immunotolérance intervenant pendant la grossesse pourrait modifier l'évolution de l'infection chronique C. L'hypersécrétion d'œstradiol ou de progestérone agirait sur l'activité cytotoxique des cellules mononucléées, et l'hypercortisolémie favoriserait la diminution des transaminases et l'augmentation de la virémie [2].

Après l'accouchement, la charge virale diminue significativement alors que l'activité sérique des transaminases remonte (petit rebond cytolitique).

Charge virale et transaminases retrouvent généralement leurs valeurs précédant la grossesse six mois après l'accouchement (Figure 6) [2, 3, 6, 26].

Figure 6. Evolution schématique de l'ALAT et de la charge virale au cours de la grossesse et dans le post partum chez les femmes ayant une hépatite chronique C [26].



Au niveau histologique, une étude portant sur 12 femmes enceintes infectées par le virus de l'hépatite C montre une aggravation des lésions hépatiques (inflammation, nécrose, fibrose) à trois mois du post partum. Ces lésions sont constatées comme généralement réversibles lors d'une biopsie 16 à 23 mois après l'accouchement. Cependant, de rares cas d'évolution de l'hépatite virale C en cirrhose dans le post partum sans autres facteurs aggravant que la grossesse et l'accouchement sont décrits. A contrario, de rares cas de guérisons spontanées de l'hépatite virale C dans le post partum ont aussi été décrits [7].

Les observations biologiques et histologiques incitent à proposer un traitement antiviral avant la grossesse ou dans les mois qui suivent l'accouchement. La conférence de consensus française de 2002 sur l'hépatite C [36], propose d'ailleurs la possibilité de traiter les femmes ayant un désir de grossesse, indépendamment des lésions histologiques, avec l'objectif d'éradiquer le virus et d'éliminer tout risque ultérieur de transmission à l'enfant [26].

Il ne faut pas instaurer de traitement pendant la grossesse. D'une part, l'interféron n'a pas fait preuve de son innocuité. D'autre part, la ribavirine a un effet hautement tératogène chez l'animal à des doses égales, voire inférieures aux doses thérapeutiques. Ce traitement est donc formellement contre-indiqué durant la grossesse. C'est pourquoi chez une femme en période d'activité génitale, avant de débiter le traitement antiviral, il faut s'assurer de l'absence de grossesse par un test de grossesse à renouveler tous les mois pendant la durée du traitement. De plus une contraception efficace doit être initiée et poursuivie au moins quatre mois après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, il faut proscrire la conception à tout homme traité et dans les sept mois qui suivent l'arrêt du traitement, en raison de la toxicité de la ribavirine sur la spermatogenèse [8]. Pour finir, l'allaitement maternel est contre-indiqué en cas de traitement par ribavirine, en raison de l'absence de données concernant l'innocuité de cette molécule chez le nouveau né [2, 24].

## **2- Incidence de l'hépatite C sur la grossesse**

Le VHC ne constitue pas à lui seul une contre indication à la grossesse.

### **a) Pronostic maternel**

Le déroulement de la grossesse n'est généralement pas modifié par l'infection par le virus de l'hépatite virale C [2, 24]. Il n'existe aucune augmentation de la mortalité ou de la morbidité maternelle. Cependant de rares études semblent montrer une incidence sur le risque de cholestase intra hépatique gravidique.

Les facteurs de risque de la cholestase intra hépatique gravidique sont méconnus mais il semblerait que des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle. En effet, une femme a plus de risques de faire une cholestase intra hépatique gravidique si sa mère ou elle-même en ont un antécédent. Dans ces familles des mutations au niveau des gènes ABCB4 et ABCC2 qui codent pour des transporteurs membranaires des hépatocytes, ont été identifiées. Ces mutations pourraient être à l'origine de la difficulté du foie à métaboliser les hormones placentaires pendant la grossesse. Ce qui expliquerait pourquoi l'incidence de la cholestase intra hépatique gravidique est plus importante dans le cas des grossesses multiples, ainsi que les récurrences sous pilule œstro-progestative. Dans l'hépatite virale C, une diminution significative de l'expression du gène ABCC2 (<30%) a été démontrée et serait à l'origine de l'incidence de l'hépatite virale C sur le risque de cholestase intra hépatique gravidique [9, 10, 11, 12].

### **b) Pronostic fœtal**

#### **➤ Risque malformatif**

Aucune étude ne recense de risques accrus de malformations congénitales, d'hypoxies fœtales ou d'accouchements de morts nés ou de prématurés spécifiques au virus de l'hépatite C [1].

➤ Risque de transmission materno fœtale

L'existence d'une transmission materno fœtale du virus C a bien été établie par des études virologiques montrant une parfaite homologie des séquences virales entre le virus de la mère et celui de l'enfant. Elle n'a été rapportée que chez des nouveau-nés de mères virémiques (PCR positive).

Chez les femmes non co-infectées par le VIH, le taux de transmission varie de 0 à 10% et est en moyenne de 5% en Europe. En revanche, chez les femmes co-infectées par le VIH, le taux de transmission verticale de virus de l'hépatite C atteint 15 à 20% indépendamment de la transmission du VIH. En l'absence du VIH, le principal facteur influençant le risque de transmission mère-enfant du virus de l'hépatite virale C est la charge virale au moment de l'accouchement. De même, les génotypes viraux 1b et 3a sembleraient augmenter le risque de transmission verticale.

Si des cas de contamination in utero ont été exceptionnellement rapportés dans la littérature, la transmission se situerait en fait essentiellement au moment de l'accouchement par contact entre la circulation maternelle et fœtale [2, 26].

L'amniocentèse ne semble pas augmenter le risque de transmission materno-fœtale. Cependant, une seule étude a été réalisée, qui décrit 22 femmes, dont 16 infectées de façon chronique par le virus de l'hépatite C, ayant toutes subi une amniocentèse. Parmi les 16 femmes virémiques, on a décelé l'ARN du virus de l'hépatite C dans le liquide amniotique d'une seule patiente. Dans ce cas le placenta était antérieur. A la naissance, aucun des nouveau-nés ne s'est avéré séropositif pour le virus de l'hépatite C, y compris celui dont la mère avait un liquide amniotique infecté. Bien que rassurante, cette étude nous apprend peu de chose puisque le nombre attendu d'enfants séropositifs en dehors de toute amniocentèse était de un ou deux. L'amniocentèse chez les femmes infectées par l'hépatite C ne semble pas faire augmenter le risque de transmission verticale de façon importante, mais très peu d'études ont examiné cette possibilité. Avant toute amniocentèse, il faut confronter les bénéfices aux risques d'autant plus lorsqu'il y a un risque potentiel de transmission materno-fœtale et éviter tout passage transplacentaire de l'aiguille au cours de l'amniocentèse [13].

c) Pronostic obstétrical

L'accouchement est généralement à terme. Il serait le moment du risque de transmission materno fœtale maximum.

L'intérêt de la césarienne est controversé. En effet, si la césarienne programmée prévient bien le risque de transmission du VIH, elle ne semble pas prévenir efficacement la transmission du virus de l'hépatite C. En cas d'accouchement par voie vaginale, la durée du travail et notamment la durée de contact entre les deux circulations après rupture des membranes, ainsi que la réalisation de pH au scalp ou l'utilisation de forceps, pourraient favoriser la contamination du nouveau né. Mais la faible fréquence de transmission mère-enfant en dehors d'une infection par le VIH rend très difficile l'évaluation correcte des différents facteurs de risque potentiellement impliqués dans la transmission materno fœtale du virus de l'hépatite C [26].

d) Pronostic néonatal

➤ Transmission mère-enfant

A la naissance, l'enfant possède les anticorps anti-VHC de sa mère transmis passivement. Le titre d'anticorps diminue progressivement pour disparaître entre 6 et 12 mois. Une réascension des taux ou une réapparition des anticorps au-delà de 18 mois signe

habituellement une contamination de l'enfant. Sans attendre ce délai, le diagnostic de transmission mère-enfant peut être fait par la recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C par PCR chez l'enfant. En cas de transmission, l'ARN apparaît dans les trois premiers mois de vie mais peut disparaître de façon durable par la suite, témoignant d'une éradication spontanée du virus. De plus la virémie peut être fluctuante dans la première année de vie avec une négativation transitoire. Il est donc raisonnable d'attendre l'âge d'un an (voir 18 mois pour certains) avant de réaliser une PCR pour le diagnostic de l'infection virale C chez l'enfant. [2, 26].

➤ Allaitement maternel

Même si l'ARN du virus de l'hépatite C est retrouvé dans le colostrum et le lait maternel, c'est à des quantités infimes. La contamination de l'enfant par le lait maternel est exceptionnelle et souvent associée à une poussée évolutive de l'hépatite C chez la mère avec un ictère et une élévation de la virémie [26]. L'allaitement maternel n'est donc pas contre-indiqué en cas d'hépatite virale C. Il est cependant déconseillé lorsque l'hépatite C maternelle est symptomatique, en cas de co-infection VIH-VHC et devant l'apparition de plaies mamellaires sanguinolentes [14, 15, 16, 38].

Un traitement antiviral par ribavirine contre indique l'allaitement maternel, de même que les traitements de substitution (Subutex, Méthadone) à fortes doses.

➤ Devenir à long terme

Les conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite C chez l'enfant sont encore mal connues. Dans l'expérience des pédiatres de l'hôpital Kremlin Bicêtre, sur 44 enfants contaminés par le virus de l'hépatite C et suivis entre 2 et 10 ans, 40 % se sont débarrassés de leur virus. Chez les 60 % ayant conservé le virus, les transaminases étaient normales ou modérément augmentées. Lorsque des biopsies ont été réalisées, l'hépatite chronique était minime dans la majorité des cas avec un score moyen de fibrose à 1 après une durée moyenne d'infection de 10 ans. Dans cette série, sur la période observée, aucun cas d'hépatite chronique sévère ou de cirrhose n'a été décelé [2, 17, 18].

➤ Traitement de l'enfant

Le traitement des enfants infectés par le VHC consiste, en première intention, en un traitement par l'interféron alpha en monothérapie pendant 6 à 12 mois qui est contre-indiqué avant 3 ans [19]. La réponse au traitement est souvent meilleure que chez l'adulte du fait du faible temps d'exposition à l'infection et de l'absence de lésions hépatiques. En cas de non réponse à l'interféron alpha en monothérapie, il faut l'associer à la ribavirine, elle aussi contre-indiquée avant 3 ans.



### **III- RAPPELS SUR LA CHOLESTASE INTRA HEPATIQUE GRAVIDIQUE**

#### **1- Définition**

La cholestase intra hépatique gravidique est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques du troisième trimestre. Elle concerne une à cinq sur 1 000 naissances. Il s'agit d'une rétention de bile intracellulaire suite à un défaut d'excrétion de la bile au niveau des hépatocytes et des cellules épithéliales des canaux biliaires.

#### **2- Facteurs de risque**

La cause exacte de la cholestase gravidique est inconnue mais certains facteurs de risque ont pu être identifiés [10, 11, 12] :

- Des facteurs génétiques qui expliqueraient la survenue de cas familiaux et la prévalence élevée de la cholestase intra hépatique gravidique au Chili et en Scandinavie (mutation des gènes ABCB4 et ABCC2)
- Le rôle des œstrogènes et de la progestérone est aussi bien établi : ils diminuent le pouvoir solubilisant de la bile et ralentissent son débit. C'est pourquoi la cholestase gravidique disparaît dans le post partum et peut réapparaître sous contraception œstro-progestative et sa prévalence est augmentée en cas de grossesse multiple
- Un rôle exogène expliquerait la recrudescence des cholestases intra hépatiques gravidiques en hiver
- L'âge : comme toutes les pathologies obstétricales, la prévalence des cholestases intra hépatiques gravidiques augmente avec l'âge
- Une affection hépatique sous jacente comme l'hépatite C.

#### **3- Diagnostic**

Le diagnostic de la cholestase intra hépatique gravidique est fait à posteriori, dans le post partum, devant la disparition des symptômes.

##### a) Clinique

La cholestase intra hépatique gravidique se caractérise essentiellement par un prurit des extrémités à recrudescence nocturne évoluant vers un prurit généralisé, sans lésions dermatologiques associées. L'intensité du prurit n'est pas corrélée au pronostic fœtal.

Dans 20 à 75% des cas, un ictère apparaît 1 à 4 semaines après le prurit.

Dans 60% des cas on note la présence de télangiectasies ou d'érythèmes palmaires. Il existe parfois une stéatorrhée subclinique.

Toute cette symptomatologie disparaît en 1 à 2 jours après l'accouchement.

##### b) Biologie

- Cytolyse modérée : augmentation des transaminases
- Hyperbilirubinémie dans 25% des cas
- Diminution du temps de prothrombine (TP) par malabsorption de la vitamine K, le facteur V de Leiden restant normal

- Augmentation des acides biliaires sanguins, signe le plus spécifique de la CIH

Dans le cas d'une cholestase intra hépatique gravidique, la biologie se normalise 6 à 8 semaines après l'accouchement. Si la symptomatologie persiste dans le post partum, il faudra rechercher une cirrhose biliaire primitive.

#### c) Examens complémentaires

Un bilan étiologique est indispensable, afin d'éliminer d'autres pathologies. Il comprend :

- la recherche d'un médicament hépatotoxique pris dans les jours précédents le prurit,
- la recherche de lésions dermatologiques suspectes pouvant évoquer une pathologie dermatologique fréquente pendant la grossesse,
- une échographie hépatobiliaire (non essentielle au diagnostic),
- les sérologies virales : virus des hépatites A, B, et C, CMV, herpès,
- un bilan vasculo-rénal et une numération plaquettaire pour éliminer un HELLP syndrome,
- un ECBU car une infection urinaire est un facteur aggravant de la cholestase intra hépatique gravidique.

### **4- Pronostic maternel**

Le pronostic maternel est généralement bon. Le risque de décès est nul. Cependant, il existe un risque d'hémorragie de la délivrance en cas de diminution du TP, d'autant plus si la cholestase hépatique est précoce et sévère (ictère).

Les symptômes de la cholestase intra hépatique gravidique disparaissent dans le post partum.

Le risque de récurrence est non négligeable : 60% lors des grossesses ultérieures et sous contraception œstro-progestative [9, 11, 12].

### **5- Pronostic fœtal**

Alors que le pronostic maternel est relativement bon, le pronostic fœtal est plus réservé. En effet tous les accouchements ont lieu avant terme. Plus le prurit apparaît tôt et plus la prématurité est grande. Les complications fœtales sont proportionnelles au taux d'acides biliaires ( $>60\mu\text{mol/L}$ ) et non à l'intensité du prurit. Les morts fœtales in utero surviennent en général dans un contexte de liquide méconial et d'anomalie du rythme cardiaque fœtal le plus souvent après 37 semaines d'aménorrhées. Deux théories pourraient expliquer le risque de mort fœtale in utero. La première est que les acides biliaires traverseraient le placenta et seraient foetotoxiques entraînant une hypoxie fœtale et une émission méconiale. La seconde est que le méconium émis serait à l'origine de la vasoconstriction de la veine ombilicale et donc de l'hypoxie fœtale [9]. Dans les deux cas, le taux de acides biliaires est responsable du risque de mort fœtale in utero, c'est pourquoi il doit être régulièrement dosé et un taux élevé ( $>60\mu\text{mol/L}$ ) doit conduire à une hospitalisation pour surveillance fœtale voir même à l'interruption de la grossesse en fonction du rapport bénéfice/risque.

### **6- Traitement**

Actuellement, la prise en charge thérapeutique de la cholestase intra hépatique gravidique associe l'Atarax 25-50mg à l'acide ursodésoxycholique (Ursolvan® 600 mg [28]) qui fait

chuter le taux d'acides biliaires et améliore efficacement le prurit sans pour autant réduire de façon significative les complications périnatales [29].

- En cas de diminution significative du TP, une supplémentation par vitamine K est instaurée.

- Antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme si infection urinaire.

- Maturation pulmonaire par corticothérapie si CIH précoce

Le meilleur traitement de la cholestase intra hépatique gravidique reste l'accouchement dès 37 semaines d'aménorrhées pour réduire le risque de mort fœtale in utéro [9, 11, 12].

## 7- Conduite à tenir

➤ Hospitalisation à 36 SA ou avant si [29] :

- ictère
- grossesse gémellaire
- cholestase précoce avant 32 SA
- anomalie du TP
- anomalies fœtales (ERCF, échographie)
- autre(s) pathologie(s) obstétricale(s)
- antécédent de mort fœtale in utéro
- Acides biliaires > 60µmol/L.

➤ Bilan [29] :

- Bilan hépatique complet bihebdomadaire et acides biliaires hebdomadaires
- Sérologies virales
- Echographie obstétricale de référence pour apprécier la croissance, la vitalité fœtale et les dopplers puis tous les 15 jours
- Enregistrement du rythme cardiaque fœtal une fois par jour

➤ Mise sous traitement [29] :

- Ursolvan, Atarax, vitamine K en fonction de la symptomatologie clinique & biologique
- Antibiotique si infection urinaire
- Corticothérapie avant 34 SA

Si la situation est stable, le retour à domicile peut être envisagé avec sage femme à domicile deux fois par semaine (BU, ERCF, bilan hépatique), et une échographie obstétricale au SIG (suivi intensif de grossesse) tous les 15 jours [29, 39].

➤ Déclenchement à 37 SA ou avant si complication ou majoration du bilan biologique [29]

En cas de cholestase intra hépatique gravidique sévère précoce, il est possible d'apprécier la maturité pulmonaire fœtale par amniocentèse avant de décider d'un déclenchement [9, 11, 12].

➤ Contraception post natale

Un antécédent de cholestase intra hépatique gravidique n'est pas une contre-indication absolue à une contraception œstro-progestative. Celle-ci peut être reprise mais seulement après normalisation du bilan biologique, 6 à 8 semaines après l'accouchement et requiert une surveillance du bilan hépatique pour prévenir le risque de récurrence [9, 11, 12].

# **C- PARTIE II : ETUDE**

## **I- INTRODUCTION**

### **Influence de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la cholestase intra hépatique gravidique : une étude rétrospective au CHU de Nantes.**

En France, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de santé publique : 0.84% de la population a été un jour en contact avec le virus et il y a 221 386 porteurs chroniques du virus de l'hépatite C selon la dernière enquête publiée par l'INVS en décembre 2007. La prévalence des sujets virémiques est donc de 0,35%. Par extrapolation, on peut estimer que chaque année il y a entre 2500 et 3000 femmes enceintes infectées par le VHC (sur la base de 816500 naissance en 2007).

L'infection par le VHC est susceptible d'entraîner des complications à long terme. On estime que 80% des patients infectés développent une hépatite chronique. Parmi ceux-ci le risque d'évolution vers la cirrhose est d'environ 20%. Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de 3 à 5% par an chez les patients au stade de cirrhose. Chaque année, environ 3500 patients décèdent de complications de l'infection par le VHC. Les complications surviennent après 40 ans et le plus souvent après 50 ans. Elles ne touchent donc pas les femmes en âge de procréer.

La grossesse a des répercussions très faible sur l'évolution de l'hépatite chronique C. Le plus souvent on observe une légère diminution de l'activité des transaminases suivi parfois après l'accouchement d'un rebond qui semble sans gravité. La question des interactions éventuelles entre l'infection par le VHC d'une part et la survenue d'hépatopathie gravidique d'autre part a déjà été abordée. Certains auteurs ont rapporté une association entre l'infection par le VHC et la cholestase intra hépatique gravidique. Il s'agit de la plus fréquente des hépatopathies gravidiques qui concerne 1 à 5 grossesses sur 1 000. Elle survient au 3<sup>ème</sup> trimestre et se manifeste par un prurit associé à une augmentation des transaminases et des sels biliaires. Les signes clinique et biologique disparaissent dans le post partum.

Le lien entre l'infection par le VHC et la cholestase intra hépatique gravidique peut s'expliquer par la présence avant la grossesse de lésion hépatique (même minime) et l'imprégnation hormonale liée à la grossesse que serait le facteur déclenchant. Les données de la littérature sont limitées et aucune enquête sur cette association n'a été réalisée en France. Ce sont les raisons qui nous ont conduit à réaliser cette étude rétrospective dont l'objectif est d'étudier l'association entre l'infection par le VHC et la cholestase intra hépatique gravidique. Nous avons cherché à établir si l'infection par le virus C était associée à une augmentation de la fréquence ou une modification de l'évolution de la cholestase intra hépatique gravidique

Dans un premier temps, nous avons étudié un groupe de femmes enceintes infectées par le VHC. Dans un deuxième temps nous avons étudié un groupe de femmes qui ont développé une cholestase intra hépatique gravidique. Enfin nous nous sommes intéressés aux patientes qui appartenaient au deux groupes, c'est à dire les femmes enceintes infectées par le VHC qui ont développé une cholestase intra hépatique gravidique.

## II- METHODE

Afin de mesurer l'impact de l'hépatite virale C sur la cholestase intra hépatique gravidique, nous avons réalisé deux études descriptives rétrospectives à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, du premier janvier 1996 au trente et un décembre 2007.

La première étude concernait les femmes infectées par le virus de l'hépatite C.

Nous avons recueillis les données auprès du laboratoire de virologie du CHU de Nantes qui centralise les résultats de toutes les sérologies et PCR demandées par le CHU de Nantes.

Nous avons sélectionné les femmes nées entre 1956 et 1990 ayant entre 17 et 45 ans sur la période étudiée et qui avaient au moins deux tests de dépistages pour l'hépatite virale C positifs et/ou une PCR positive. Parmi ces femmes, nous avons recherché celles qui avaient accouché au CHU de Nantes via Clinicom, le logiciel de gestion des patients du CHU de Nantes.

Les patientes HCV+ ayant accouché au CHU de Nantes ainsi identifiées, nous avons commandé et étudié leurs dossiers obstétricaux aux archives centrales de la Chauvinière.

La deuxième étude concernait les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique pendant leur grossesse.

Nous avons relevé les données dans les cahiers d'accouchements de la maternité du CHU de Nantes de 1996 à 2007 inclus.

Les cholestases intra hépatiques gravidiques étaient définies par la conjugaison d'un prurit, d'une cytololyse hépatique et d'une augmentation des sels billiaires qui disparaissaient dans le post partum, sans aucune étiologie dermatologique retrouvée.

Elles avaient toutes une sérologie de l'hépatite virale C renseignée.

Les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique au CHU de Nantes ainsi identifiées, nous avons commandé et étudié leurs dossiers obstétricaux aux archives centrales de la Chauvinière.

En ce qui concerne la cytololyse hépatique et les acides biliaries, nous avons retenu les maximales.

Parmi les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique, les critères d'exclusions de cette étude étaient :

- les grossesses triples et plus (un dossier)
- les greffées hépatiques (un dossier)
- une sérologie d'hépatite C non renseignée (3 dossiers)
- un taux d'acides biliaries non renseigné (3 dossiers)

Pour l'interprétation des résultats, nous avons utilisé le logiciel *EpiData Analysis 2.0*. La description des variables qualitatives repose sur la moyenne et un écart type de la population. Les variables qualitatives sont représentées par des pourcentages avec un intervalle de confiance (IC) à 95% basé sur la loi normale ou la loi binomiale. Pour comparer les deux populations, les tests sont effectués avec un seuil de décision de  $p < 0,05$ . Les pourcentages sont comparés avec la loi de  $\chi^2$ . Quant aux moyennes, elles sont comparées avec le test de Student ou par une analyse de variance ANOVA lors d'une répartition normale ou avec les tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis lors d'une répartition anormale. Pour étudier le lien entre deux variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman est calculé ainsi que la pente de la droite de régression.

### III- RESULTATS

Parmi les 39 355 femmes ayant accouché au CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007, nous avons identifié :

- 130 femmes infectées par le virus de l'hépatite C (0,33 % HCV+)
- 136 patientes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique (0,35 % CIH+)

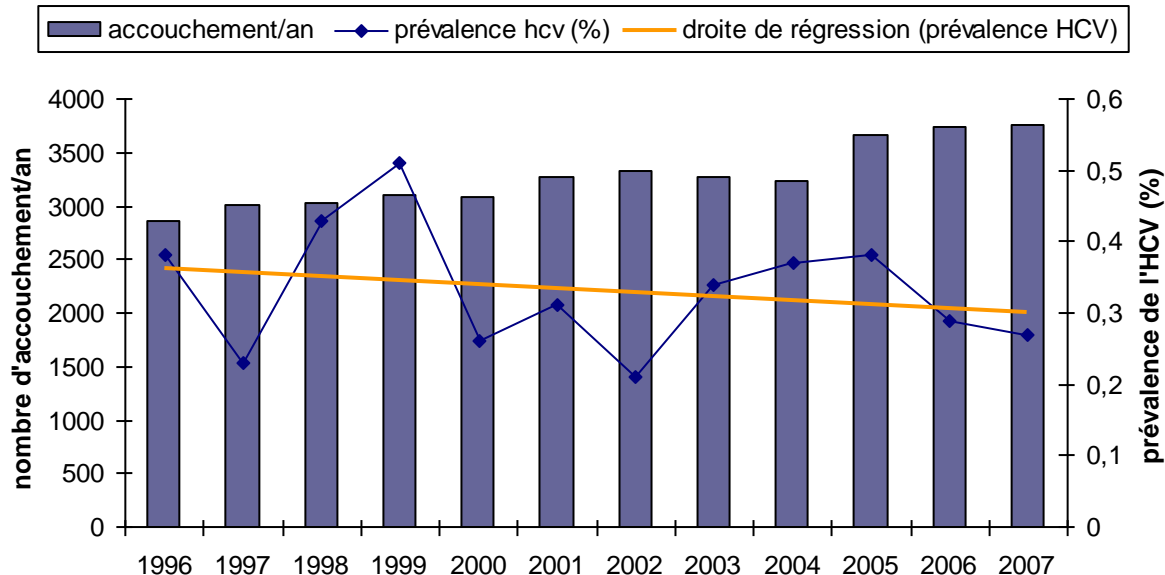
Parmi elles, 18 femmes qui étaient infectées par le virus de l'hépatite virale C, ont développé une cholestase intra hépatique gravidique.

#### 1- En ce qui concerne les femmes HCV+

##### 1.1. Prévalence

Parmi les 39 355 accouchées au CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007, 130 étaient infectées par le virus de l'hépatite C. En moyenne 11 HCV par an étaient diagnostiquées soit une prévalence annuelle moyenne de 0,30 %. Les femmes HCV+ diagnostiquées entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007 étaient réparties selon le graphique 1.

Graphique 1. Prévalence annuelle de l'hépatite virale C chez les femmes ayant accouché au CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007.



En jaune est tracée la droite de régression linéaire qui a pour équation  $y = -0,0055x + 0,376$  et comme coefficient de corrélation  $C = 0,03$ .

La prévalence de l'hépatite virale C restait donc relativement stable entre 1996 et 2007.

##### 1.2. Description de la population

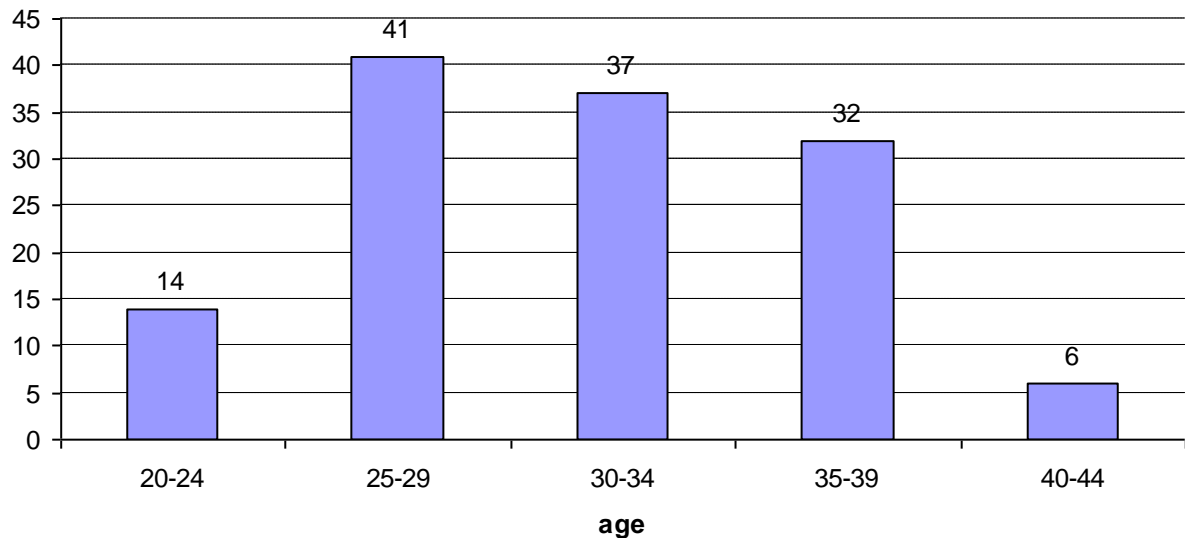
La population étudiée comprenait 130 patientes infectées par le VHC :

- 50 ont découvert leur séropositivité pendant leur grossesse (38,5 %).
- 94 étaient virémiques (sérologies et PCR positives) soit 72,3 %

- 36 étaient non virémiques (sérologies positives mais PCR négative) soit 27,7 %
- 7 femmes étaient co infectées par le VIH (5,4 %). Parmi elles, 5 étaient virémiques et 2 étaient non virémiques
- 1 femme était au stade cirrhose (score Métavir A2F4)

a) Age des femmes infectées par le virus de l'hépatite C

**Graphique 2. Répartition des femmes infectées par le VHC par classes d'âges**



Aucune des parturientes HCV+ n'avait moins de 20 ans.

La répartition de l'âge des femmes HCV+ était Gaussienne. Les femmes infectées par le virus de l'hépatite C avaient un âge moyen de 31,2 ans ( $\pm 5,3$ ).

*Remarque* : les pics observés entre 25 et 34 ans révèlent les transmissions par toxicomanie intra veineuse et le pic entre 35 et 39 ans les transmissions post transfusionnelles avant 1992.

b) Mode de transmission

Dans l'étude, on recensait :

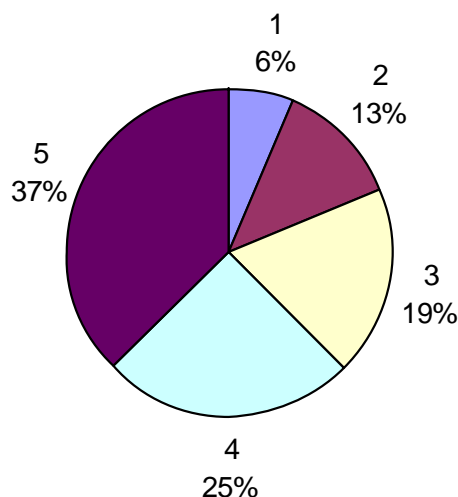
- 18 transmissions post transfusionnelles (13,8 %). Dont 11 antérieures à 1992, soit 61 % des transmissions post transfusionnelles. Dans notre étude, il n'y avait pas de génotype viral particulier contracté après transfusion.
  - 43 femmes sur 58 renseignées avaient des antécédents de toxicomanie., soit entre 33,3 % et 74,1 % des femmes infectées par le VHC avaient une histoire de toxicomanie.
  - 9 femmes infectées par le VHC travaillaient dans le domaine de la santé (6,9 %).
  - 17 femmes étaient tatouées
  - 2 femmes avaient un piercing
  - 17 femmes avaient un conjoint séropositif pour l'hépatite C
- } Noté de façon anecdotique dans les dossiers

c) Génotype

Le génotype du virus de l'hépatite C est déterminé par PCR. Il ne peut être déterminé que lorsque l'ARN viral est en quantité suffisante pour être détectable ( $>10^5$  génomes/mL), c'est-à-dire que le sujet est virémique. Sur les 94 femmes virémiques, 85 PCR génotypées ont été récupérées, réparties selon le Graphique 3.



**Graphique 3. Prévalence des génotypes du virus de l'hépatite C dans la population étudiée.**



*En ce qui concerne l'origine des patientes, les génotypes 1 et 3 se retrouvaient majoritairement chez les européennes et les génotypes 2 et 4 appartenaient de préférence aux africaines et aux européennes. Le génotype 6, quant à lui, était retrouvé chez une femme d'origine asiatique.*

### **1.3.Pronostic fœtal**

Sur le plan fœtal, il y avait 18 fœtus non eutrophes (soit 13,7 %). Les pathologies fœtales qui ont été retrouvées chez les fœtus de mère HCV+ sont résumées dans le tableau suivant.

<i>Pathologies fœtales</i>	<i>HCV+ (n=130)</i>	<i>HCV+ PCR+ (n=94)</i>
<i>RCIU</i>	8	5
<i>Macrosomie</i>	2	1
<i>Pieds bots</i>	2	1
<i>Pyélectasie</i>	1	1
<i>Malformation cardiaque</i>	1	1
<i>Fente labio palatine</i>	2	2

*Concernant la malformation cardiaque fœtale relevée, il s'agissait d'une tétralogie de Fallot associée à une trisomie 21.*

*On avait de plus une exencéphalie et une trisomie 13 ayant toutes deux justifié d'une interruption thérapeutique de grossesse.*

Les nouveau-nés de mères HCV+ virémiques n'avaient pas plus de pathologies que les nouveau-nés de mères HCV+ non virémiques (12,8% versus 16,7%  $p=0,28$   $RR=0,77 \pm (0,31-1,89)$  (Tableau I).

### **1.4.Pronostic maternel et obstétrical**

Sur le plan obstétrical, il y avait :

- 5 grossesses gémellaires dont trois obtenues par Fécondation In Vitro
- 1 fausse couche à 8 SA +2j
- 1 fausse couche tardive à 24 SA+6j (accouchement à domicile dans un contexte infectieux)
- 2 interruptions médicales de grossesses. L'une à 14 SA pour exencéphalie. L'autre à 32 SA suite à un foeticide sur le deuxième jumeau pour syndrome

polymalformatif dans le cadre d'une trisomie 13 (translocation retrouvée chez la mère).

- 73 grossesses présentaient une pathologie (soit 56,2 %)

a) Pathologies obstétricales

Les pathologies obstétricales qui ont été retrouvées chez les femmes HCV+ sont résumées dans le tableau suivant.

<i>Pathologies obstétricales</i>	<i>HCV+ (n=130)</i>	<i>HCV+ PCR+ (n=94)</i>
<i>Diabète gestationnel</i>	7	4
<i>MAP</i>	11	3
<i>RPM</i>	12	7
<i>Infection urinaire</i>	7 dont 1 PNA	6 dont 1 PNA
<i>Métrorragie T3</i>	6	5
<i>Oligoamnios</i>	1	1
<i>Hydramnios</i>	1	0
<i>HTA</i>	10	4
<i>HRP</i>	1	0
<i>Séroconversion de toxoplasmose</i>	1	0
<i>CIH</i>	18 (13,8 %)	14

Note : PNA=Pyélonéphrite aigue

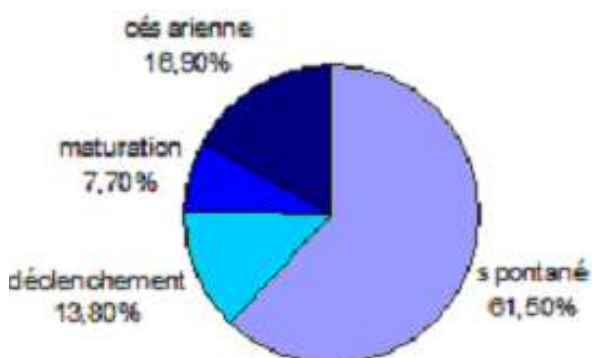
b) Amniocentèse

Dix neuf amniocentèses ont été réalisées parmi les 130 femmes infectées par le virus de l'hépatite C. 6 étaient réalisées chez des femmes HCV+ virémiques. Les amniocentèses étaient essentiellement réalisées pour âge maternel ou pour évaluer le degré de maturité pulmonaire notamment dans le cas d'une CIH.

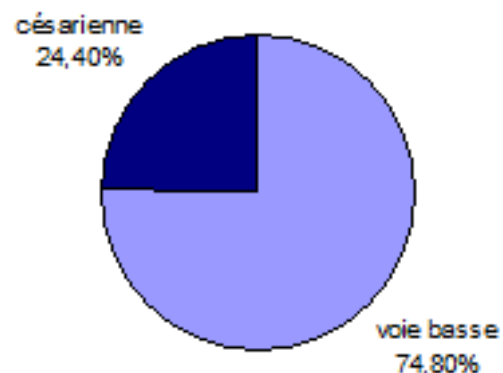
c) Issue obstétricale

On avait 24,4 % de césarienne parmi les femmes HCV+ (Graphique 4 et 5). Les accouchements survenaient à un terme moyen de 36,6 SA  $\pm$  4,6 (Graphique 6).

**Graphique 4. Mode de mise en travail des femmes HCV+ (n=130)**



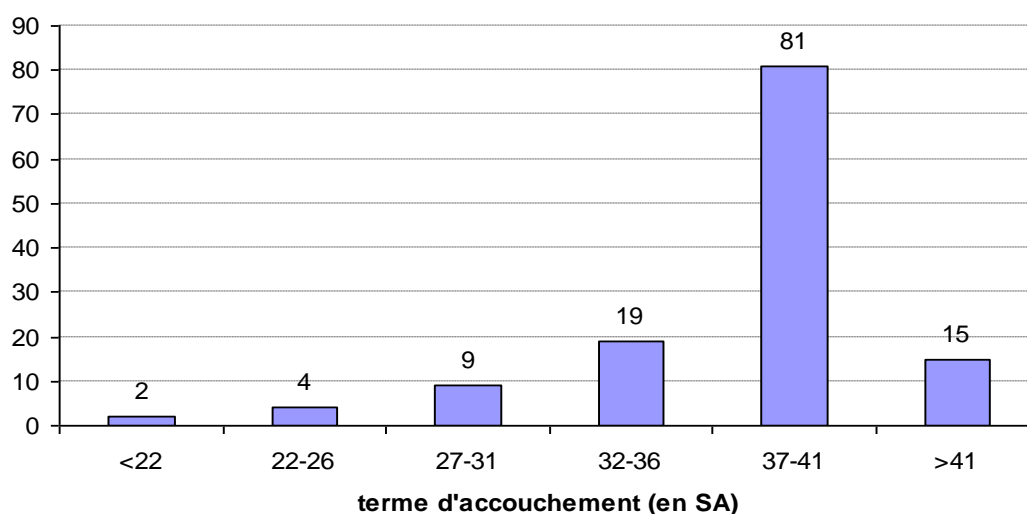
**Graphique 5. Voie d'accouchement des femmes HCV+ (n=131)**



Les indications de césarienne étaient :

- césarienne itérative (9)
- placenta praevia (2)
- Hématome rétro placentaire (1)
- Pré éclampsie (1)
- Retard de croissance in utero avec dopplers pathologiques (2)
- **Cholestase intra hépatique gravidique (5)**
- Siège (1)
- Grossesse gémellaire (2)
- VIH+ avec charge virale détectable (2)
- Suspicion d'infection materno fœtale (1)
- Angiomatose diffuse avec hémorragie vaginale et rectale (1)
- Césarienne en urgence au cours du travail (6)

Graphique 6. Terme d'accouchement des femmes HCV+



Les accouchements avant 22 SA concernaient : une fausse couche à 8 SA +2jours et une IMG à 14 SA pour exencéphalie.

### 1.5. Pronostic néonatal

Sur le plan néonatal, on avait 131 nouveau-nés vivants et viables (>22 SA et/ou >500 grammes).

#### a) Terme de naissance (Graphique 6)

- Le terme de naissance moyen était de  $36,6 \pm 4,6$  SA
- 96 nouveau-nés étaient nés à plus de 37 SA (73,3 %) dont 15 post terme (>41 SA)
- 35 étaient prématurés (26,7 %)
  - o 21 prématurés (entre [32-37 SA])
  - o 10 grands prématurés (entre [28-32 SA])
  - o 4 prématurissimes (<28 SA) dont deux sont décédés en période néonatale.

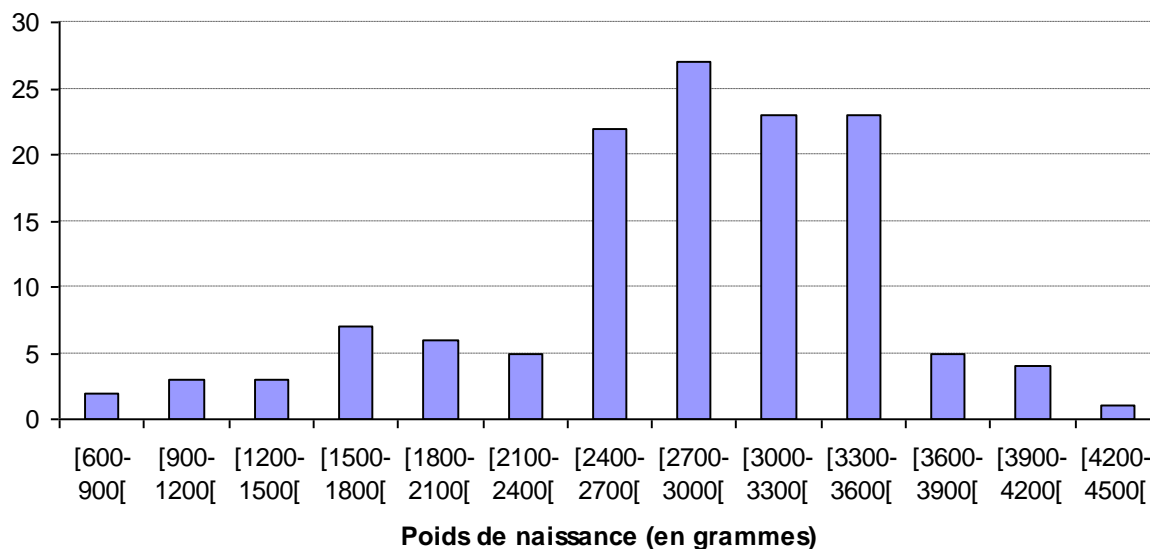
L'un était né à 25 SA de mère HCV+ PCR+. Il est décédé à deux jours de vie des séquelles de sa prématurité.

L'autre était né de mère HCV+ PCR- par césarienne en urgence à 24 SA pour hématome rétro placentaire. Il est décédé à dix sept jours de vie.

#### b) Poids de naissance

Les nouveau-nés vivants et viables des femmes HCV+ avaient un poids de naissance moyen de  $2788 \pm 667$  grammes (Graphique 7) et un score d'Apgar moyen de  $8,8 \pm 1,5$  à 5 minutes.

**Graphique 7. Poids de naissance des nouveau-nés de mères HCV+**



#### c) Allaitement maternel

29,8 % des nouveau-nés de mères HCV+ étaient allaités.

#### d) Transmission mère-enfant

La recherche de l'ARN du VHC chez l'enfant n'était demandée que lorsque la mère était virémique.

On a pu récupérer seulement 49 PCR de nouveau-nés sur les 94 demandées. Quatre étaient positives. Toutes quatre chez des nouveau-nés de mères non co infectés par le VIH. Il y avait deux génotypes 1a, un génotype 1b et un génotype 4.

Dans notre étude descriptive, le risque de transmission verticale était estimé à 8,2 % sur les 52,2 % enfants dépistés.

#### *L'amniocentèse augmente-t-elle le risque de transmission materno fœtale ?*

Dans la population étudiée, six amniocentèses ont été effectuées chez des femmes infectées par le VHC et virémiques. Un seul cas de transmission materno fœtale « faisant suite » à une amniocentèse a été relevé sur les quatre transmissions verticales recensées. L'amniocentèse était réalisée sur une grossesse gémellaire devant une tétralogie de Fallot sur le premier jumeau. Seul le premier jumeau avait une PCR positive. Dans la population étudiée, l'amniocentèse ne s'avérait donc pas être un facteur de risque significatif de transmission materno fœtale du virus de l'hépatite C ( $p=0,21$   $RR=2,25 \pm (0,34-14,86)$ ).

## 1.6.Cas de l'hépatite virale C chronique

Dans la population étudiée, sur les 130 femmes séropositives pour le virus de l'hépatite C, 94 étaient virémiques (PCR+). 36 femmes avaient une PCR négative malgré une sérologie positive.

Parmi les 94 femmes HCV+ PCR+, 23 ont eu une biopsie hépatique :

- 15 avaient une fibrose hépatique minime,
- 7 avaient une fibrose hépatique modérée
- 1 femme avait une cirrhose hépatique mixte d'origine alcoolique et virale (VHC) ayant nécessité une transplantation hépatique à distance (score Métavir A2F4).

La grossesse et l'accouchement de la femme cirrhotique se sont déroulés sans aucune particularité.

La question se posait de savoir si la virémie maternelle avait une incidence sur le déroulement de la grossesse (Tableau I).

**Tableau I. Comparaison du déroulement de la grossesse et de l'accouchement des femmes infectées par le virus de l'hépatite C virémiques (HCV+ PCR+) et non virémiques (HCV+ PCR-).**

Variables	HCV+ PCR+ (n=94)	HCV+ PCR- (n=36)	P	Risque Relatif ± (IC à 95%)
Age	31,8 (± 5,1)	29,6 (± 5,5)	P=0,61	
Gestité	3,0 (± 1,5)	2,3 (± 1,1)	P=0,04	
Parité	2,1 (± 1,0)	1,9 (± 0,8)	P=0,17	
Malformation fœtale	12/94 (12,8 %)	6/36 (16,7 %)	P=0,28	RR=0,77±(0,31-1,89)
Pathologie obstétricale				
- HTA	4/94 (4,3 %)	6/36 (16,7 %)	P=0,01	RR=0,25±(0,07-0,83)
- CIH	14/94 (14,9 %)	4/36 (11,1 %)	P=0,56	RR=1,34±(0,47-3,80)
Terme CIH (en SA)	33,0 (± 2,5)	35,5 (± 3,1)	P=0,83	
C - ASAT	0,6 (± 0,6)	0,6 (± 0,7)	P=0,50	
I - ALAT	0,7 (± 0,7)	0,7 (± 0,8)	P=0,74	
H - AB	20,5 (± 14,8)	15,4 (± 1,8)	P=0,13	
TMF	4/94 (11,4 %)	0	P=0,19	RR=inf ± (inf-inf)
Terme de naissance (en SA)	37,4 (± 3,6)	35,0 (± 6,4)	P<0,01	
Césarienne	22 /94 (23,4 %)	10/34(27,8%)	P=0,60	RR=0,84±(0,44-1,60)
Poids de naissance (en grammes)	2881 (±727)	2503 (± 794)	P<0,01	
Apgar moyen (J1+J2)	9,2 (± 1,3)	8,4 (± 1,1)	P<0,01	
Allaitement maternel	23/94 (24,5%)	16/37 (43,2%)	P=0,02	RR=0,53±(0,32-0,88)

Concernant les nouveau-nés, seuls les nouveau-nés vivants et viables étaient comptabilisés ainsi que les jumeaux soit :

- 94 nouveau-nés de mères HCV+ PCR+ (1 fausse couche, 1 interruption médicale de grossesse et 2 grossesses gémellaires),
- 37 nouveau-nés de mères HCV+ PCR- (1 fausse couche, 1 interruption médicale de grossesse et 3 grossesses gémellaires).

Que les femmes soient virémiques ou non, elles étaient semblables en âge ( $p=0,61$ ) et en parité ( $p=0,17$ ). Mais de gestité différente ( $p=0,04$ ), moindre chez les femmes HCV+ PCR- ( $2,3 \pm 1,1$  versus  $3,0 \pm 1,5$ ).

Le taux de malformations fœtales n'était pas significativement différent ( $p=0,23$ ).

Il y avait un risque accru d'hypertension artérielle gravidique chez les femmes HCV+ PCR- ( $16,7\%$  versus  $4,7\%$  avec  $p=0,01$  et  $RR=0,25 \pm (0,07-0,83)$ )

Il y avait chez les femmes HCV+ PCR- des complications graves de l'hypertension artérielle gravidique : une toxémie gravidique, deux RCIU sévères précoces avec arrêt de la croissance fœtale et dopplers pathologiques et un HRP à 24 SA.

Lorsqu'elles développaient une cholestase intra hépatique gravidique, quelles que soit la virémie maternelle, le terme d'apparition était semblable ( $33 \pm 2,5$  SA versus  $35,5 \pm 3,1$  SA,  $p=0,83$ ), la cytololyse hépatique et le taux d'acides biliaires étaient similaires et modérés ( $p>0,50$ ).

Il n'y avait pas plus de césarienne chez les femmes virémiques que chez les femmes non virémiques ( $p=0,60$ ).

Le terme de naissance, le poids de naissance et le score d'Apgar moyen, étaient significativement inférieurs chez les nouveau-nés de mère HCV+ PCR- ( $P<0,01$ ).

On a recensé deux décès néonataux, un dans chaque groupe.

Les cas de transmissions materno fœtales ne sont retrouvés que chez les femmes PCR+.

Les femmes non virémiques étaient significativement plus nombreuses à allaiter leur enfant ( $43,2\%$  versus  $24,5\%$  avec  $p=0,02$ ).

### **1.7. Traitement de l'HCV**

Cinq femmes avaient été traitées avant de débiter leur grossesse. Seules quatre des cinq femmes traitées avaient une PCR négative pendant leur grossesse.

Vingt femmes infectées par le virus de l'hépatite virale C sur 88 renseignées, ont été traitées dans le post partum par Interféron pégylé et ribavirine :

- 9 ont guéri

- 11 traitements ont échoué dont 4 avaient été arrêtés précocement suite à des altérations d'ordre psychiatrique.

## TABLEAU DESCRIPTIF RECAPITULATIF DES FEMMES HCV+

Tableau II. Grossesses et accouchements des femmes infectées par le virus de l'hépatite C (HCV+).

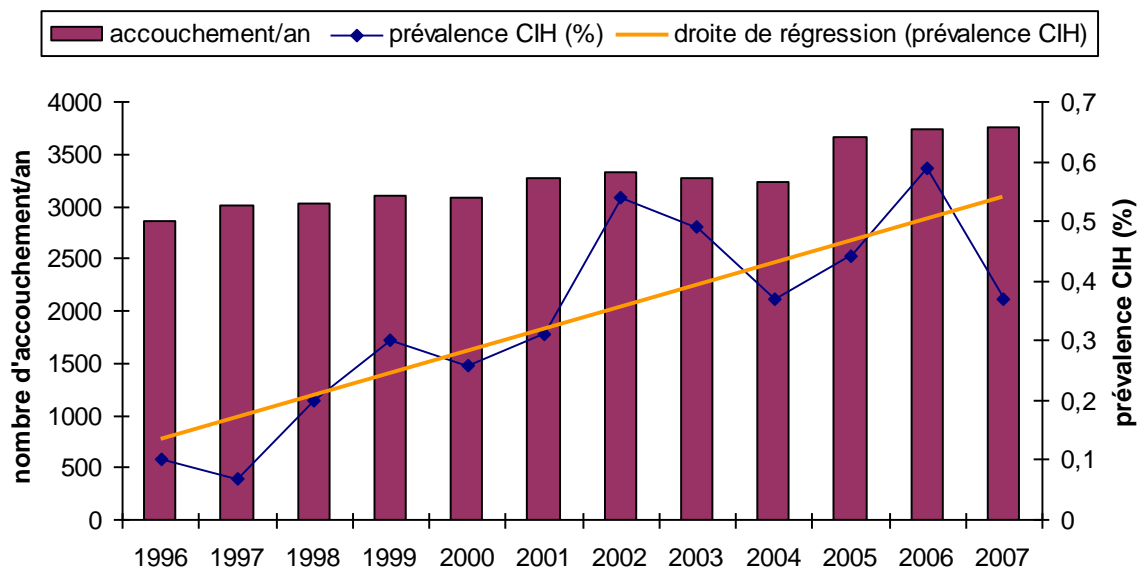
<b>Variabiles</b>	<b>HCV+ (n=130)</b>
Age (années)	31,2 (± 5,3)
Gestité	2,8 (± 1,4)
Parité	2,0 (± 0,9)
FIV	6/130 (4,6 %)
Grossesse Gémellaire	5/130 (3,9 %) dont 3 FIV
Malformation fœtale	18/133 (13,5 %)
Pathologies obstétricales (≠CIH)	
- HTA	10/130 (7,7 %)
- Autres	64/130 (49,2 %)
Terme de naissance (SA)	36,6 (± 4,6)
Mise en travail (W)	
- spontanée	61,5 %
- déclenchement	13,8 %
- maturation	7,7 %
- césarienne avant W	16,9 %
Anesthésie	
- pas d'anesthésie	37,7 %
- péridurale	40,8 %
- rachianesthésie	7,7 %
- anesthésie générale	13,8 %
Accouchement (J1+J2)	
- Voie basse	74,8 %
- Césarienne	24,4 %
Hémorragie de la délivrance	9/130 (6,9%)
Poids de naissance J1 + J2 (en grammes)	2788 (± 667)
Apgar (J1 + J2) < ou = 7	10/131 (7,6 %)
> 7	121/131 (92,4 %)
moyenne	8,8 (± 1,5)
Décès néonatal (J1 + J2)	2/131 (1,5 %)
Allaitement maternel	39/131 (29,8 %)

## 2- En ce qui concerne la cholestase intra hépatique gravidique

### 2.1. Prévalence

Parmi les 39 355 accouchées au CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007, 136 avaient développé une cholestase intra hépatique pendant leur grossesse. La répartition annuelle des CIH est indiquée par le Graphique 8.

**Graphique 8. Prévalence annuelle des CIH chez les accouchées du CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007.**



En jaune est tracée la droite de régression linéaire qui a pour équation  $y = 0,037x + 0,096$  et comme coefficient de corrélation  $C = 0,66$ .

La prévalence de la CIH augmentait entre 1996 et 2007.

### 2.2. Description de la population

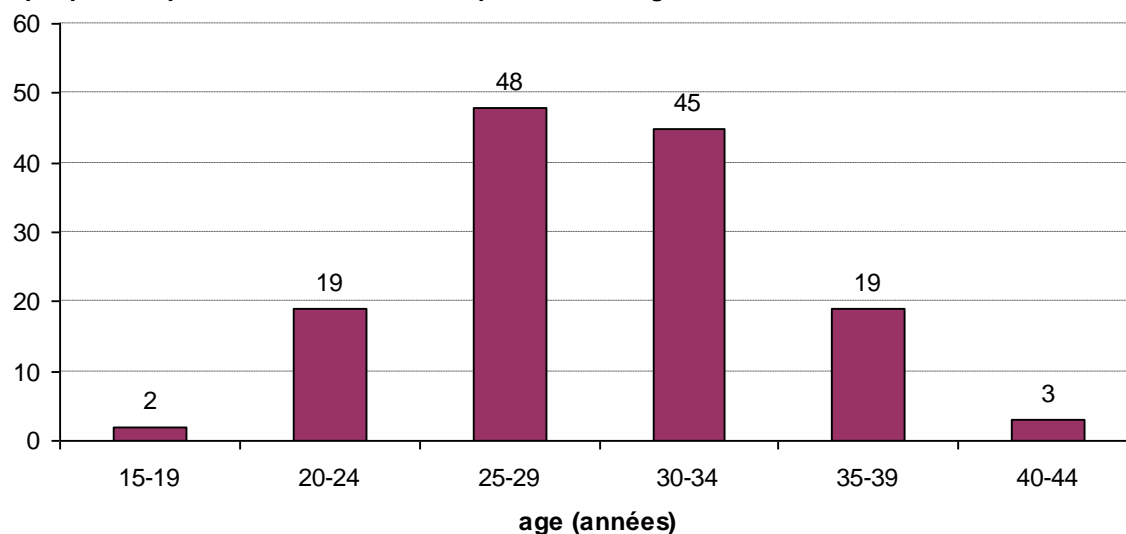
La population étudiée comprenait 136 femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique parmi les 39 355 accouchées au CHU de Nantes entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007 (0,35 %).

- 35 femmes avaient un antécédent personnel de CIH (25,7 %)
- Sur les 133 sérologies VIH demandées, aucune n'était positive
- 18 femmes CIH+ étaient par ailleurs infectées par le VHC (13,2 %) dont 14 avaient une PCR positive.



Age des femmes CIH+

Graphique 9. Répartition des femmes CIH+ par classes d'âges



La répartition de l'âge des femmes CIH+ était Gaussienne. Les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique avaient un âge moyen de 29,6 ans ( $\pm 4,9$ ).

### 2.3. Pronostic fœtal

Sur le plan fœtal, il y avait 12 fœtus non eutrophes (soit 8,8 %). Les pathologies fœtales qui ont été retrouvées chez les fœtus de mère CIH+ sont résumées dans le tableau suivant.

Pathologies fœtales	CIH+ (n=136)
RCIU	4
Macrosomie	3
Pieds bots	1
Pyélectasie	2
Malformation cardiaque	1

Concernant la malformation cardiaque fœtale, il s'agissait d'une Transposition des Gros Vaisseaux.

A noter : deux artères ombilicales uniques et un kyste thyroïdien en plus des malformations mentionnées ci-dessus.

### 2.4. Pronostic maternel et obstétrical

Sur le plan obstétrical, on avait :

- 15 grossesses gémellaires (10,9 %) dont sept obtenues par Fécondation In Vitro
- Aucune fausse couche ni interruption thérapeutique de grossesse
- 47 grossesses avaient une pathologie obstétricale en plus de la CIH (soit 34,6 %)

#### a) Manifestation et traitement de la CIH

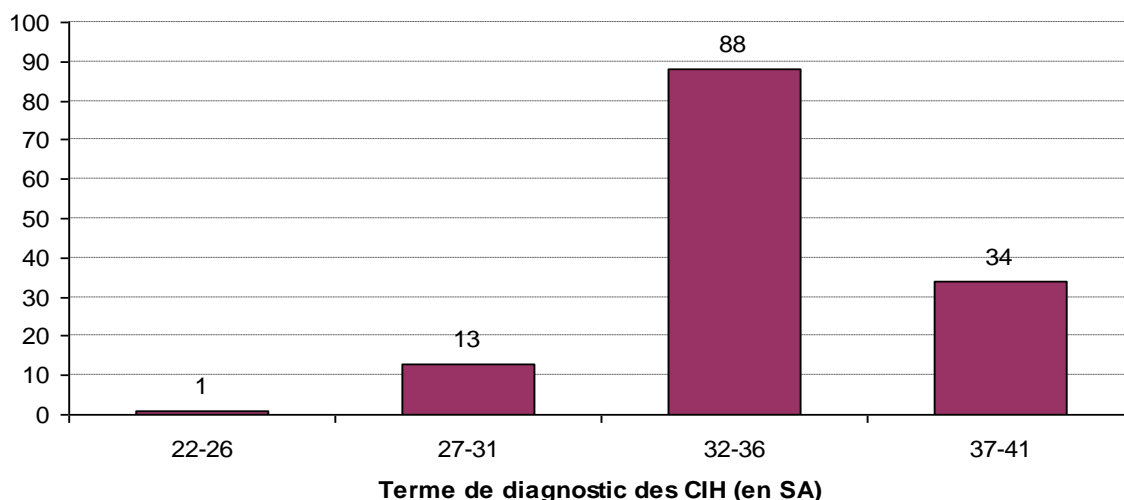
La cholestase intra hépatique gravidique se manifestait au troisième trimestre de la grossesse à un terme moyen de  $34,2 \pm 2,5$  SA (Graphique 10).

Les manifestations cliniques de la CIH étaient :

- un prurit insomniant pour 129 femmes
- une cytolysé hépatique 4 à 10 fois la normale
  - ASAT= $2,03 \pm 1,99$   $\mu\text{kat/L}$  (norme  $<0,5\mu\text{kat/L}$ )

- ALAT=3,32 ± 3,00 µkat/L (*norme <0,5µkat/L*)
  - des acides biliaires augmentés : 36,77 µmol/L ± 27,22 (*norme <6 µmol/L*)
- Tous les symptômes de la CIH disparaissaient dans le post partum.

**Graphique 10. Terme de diagnostic des CIH.**



Traitement : 45,6 % des femmes ayant développé une CIH ont été traitées par Ursolvan® dont 85,5 % avait une CIH apparue avant 37 SA.

Les femmes étaient traitées lorsqu'elles avaient une CIH précoce (33,5 SA ± 2,5 versus 35,3 SA ± 2,3 p=0,28), et/ou une cytolyse hépatique importante (ASAT 2,5 ± 2,3 versus 1,6 ± 1,6 p<0,01 / ALAT 4,2 ± 3,4 versus 2,6 ± 2,4 p=0,01), des acides biliaires très augmentés (41,3 ± 27,6 versus 32,8 ± 26,5 p=0,75).

Sept des femmes traitées étaient infectées par le virus de l'hépatite C.

Toutes les femmes traitées ont eu une amélioration de leur prurit et une diminution des transaminases et des acides biliaires.

Les femmes non traitées avaient souvent des CIH découvertes au 9ème mois de grossesse. Elles étaient alors maturées ou déclenchées sans traitement.

Que les femmes soient traitées ou non, leur terme d'accouchement n'était pas significativement différent (36,4 SA ± 2,0 versus 37,2 SA ± 1,5 p=0,30).

#### b) Pathologies obstétricales autres que la CIH

Les pathologies obstétricales qui étaient surajoutées à la CIH sont résumées dans le tableau suivant.

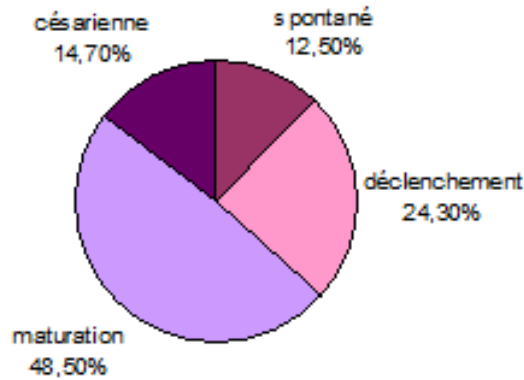
<i>Pathologies obstétricales</i>	<i>CIH+ (n=136)</i>
<i>Diabète gestationnel</i>	<i>15</i>
<i>MAP</i>	<i>10</i>
<i>RPM</i>	<i>2</i>
<i>Infection urinaire</i>	<i>3</i>
<i>Métrorragie T3</i>	<i>2</i>
<i>Oligoamnios</i>	<i>1</i>
<i>Hydramnios</i>	<i>1</i>
<i>HTA</i>	<i>9</i>
<i>Pré éclampsie</i>	<i>1</i>

*A noter : trois séroconversions (Cytomégalo virus, Parvo virus B19 et Herpès)*

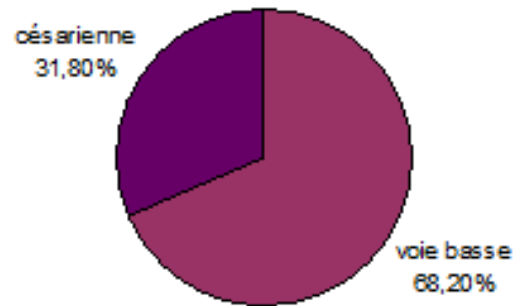
### c) Issue obstétricale

On avait 31,8 % de césariennes (Graphique 11 et 12). L'indication de la césarienne était généralement la CIH elle-même (47,6 % ou 20/42). Les accouchements survenaient à un terme moyen de 37 SA  $\pm$  1,6 (Graphique 13).

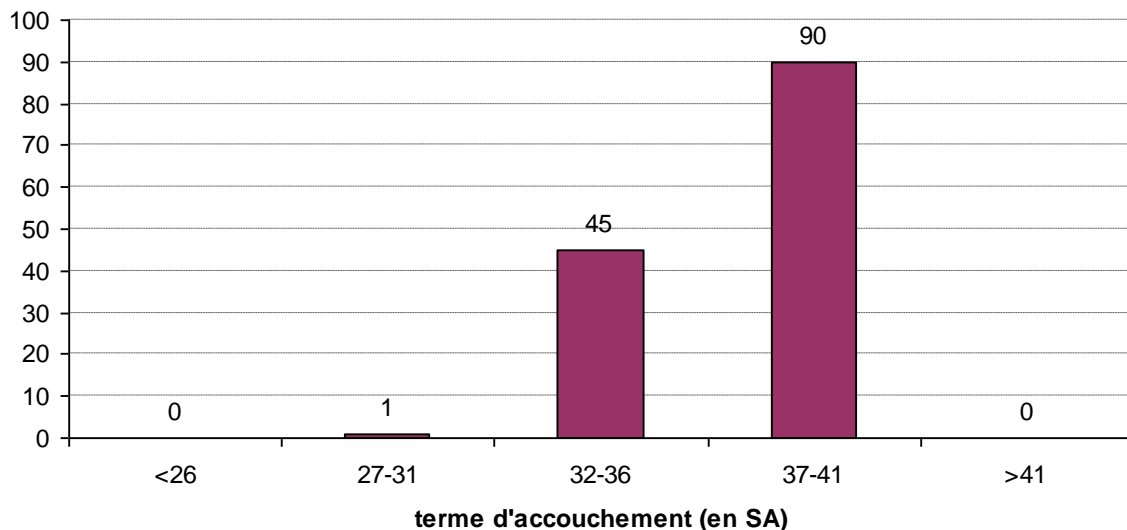
**Graphique 11. Mode de mise en travail des femmes CIH+**



**Graphique 12. Voie d'accouchement des femmes CIH+**



**Graphique 13. Terme d'accouchement des femmes CIH+**



## 2.5. Pronostic néonatal

Sur le plan néonatal, on avait 151 nouveau-nés.

Aucune mort in utero n'a été relevée, tous les nouveau-nés étaient vivants et viables (>22 SA et/ou >500 grammes)

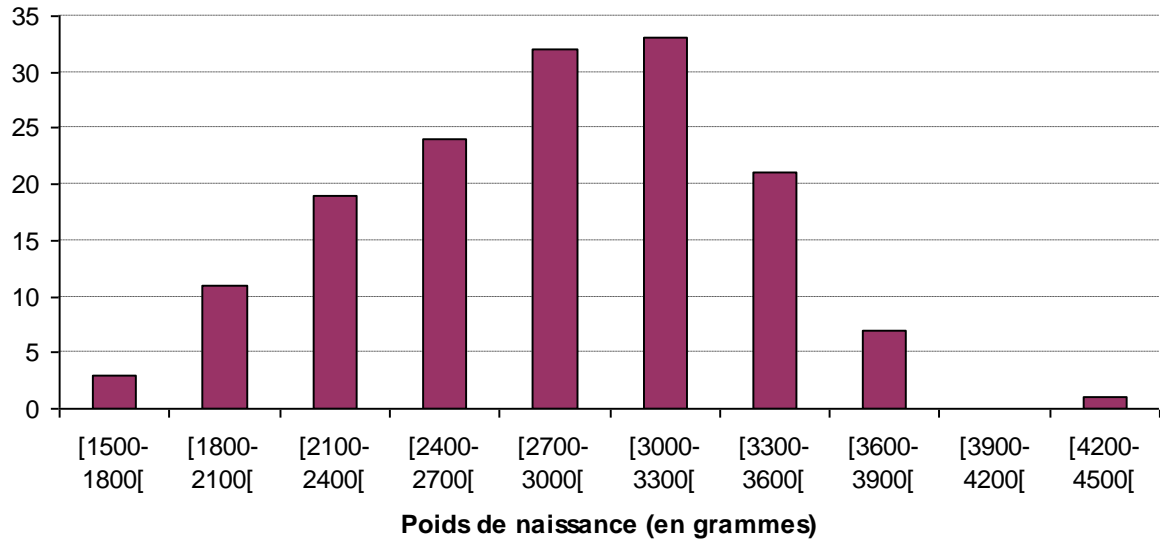
### a) Terme de naissance (Graphique 13)

- Le terme moyen de naissance était de 37  $\pm$  1,6 SA
- 90 nouveau-nés avaient plus de 37 SA (59,6%) et aucun n'était post terme (>41SA)
- 61 étaient prématurés (40,4 %).
  - o 59 prématurés (entre [32-37 SA ]) dont 14 des 15 grossesses gémellaires
  - o 2 grands prématurés (entre [28-32 SA ])

b) Poids de naissance

Les nouveau-nés des femmes CIH+ avaient un poids de naissance moyen de  $2831 \pm 477$  grammes (Graphique 14) et un score d'Apgar moyen de  $9,6 \pm 0,8$  à 5 minutes.

**Graphique 14. Poids de naissance des nouveau-nés de mères CIH+**



c) Allaitement maternel

49,7 % des nouveau-nés de mères CIH+ étaient allaités.

## TABLEAU DESCRIPTIF RECAPITULATIF DES FEMMES CIH+

Tableau III. Grossesse et accouchement des femmes infectées par le virus de l'hépatite C (HCV+).

<b>Variabiles</b>	<b>CIH+ (n=136)</b>
Age (années)	29,6 (± 4,9)
Gestité	2,2 (± 1,2)
Parité	1,9 (± 1,00)
FIV	12/136 (8,8%)
Grossesse Gémellaire	15/136 (11,0%) dont 7 FIV
Malformations fœtales	12/136 (8,8%)
Pathologies obstétricales (≠CIH)	
- HTA	9/136 (6,6%)
- Autres	38/136 (27,9%)
CIH	
- Terme (SA)	34,2 ± 2,5
- ASAT (µkat/L)	2,03 ± 1,99
- ALAT (µkat/L)	3,32 ± 3,00
- Acides biliaires (µmol/L)	36,77 ± 27,22
Terme de naissance (SA)	37,0 (±1,6)
Mise en travail	
- spontanée	12,5%
- déclenchement	24,3%
- maturation	48,5%
- césarienne avant travail	14,7%
Anesthésie	
- pas d'anesthésie	15,4%
- péridurale	60,0%
- rachianesthésie	12,5%
- anesthésie générale	11,8%
Accouchement (J1+J2)	
- Voie basse	68,2%
- Césarienne	31,8%
Hémorragie de la délivrance	6/136 (4,4%)
Poids de naissance J1 + J2 (en grammes)	2831 ± 477
Apgar (J1 + J2) < ou = 7	2/151 (1,3%)
> 7	149/151(98,7 %)
moyenne	9,6 (± 0,8)
Décès néonatal (J1 + J2)	0
Allaitement maternel	75/151 (49,7%)

### 3- En ce qui concerne les femmes HCV+ ayant développé une CIH

#### 3.1. Prévalence de la cholestase chez les femmes HCV+

Entre le premier janvier 1996 et le 31 décembre 2007, 39 355 femmes ont accouché au CHU de Nantes :

- 130 femmes étaient infectées par le virus de l'hépatite C (0,33 %)
- 136 femmes ont développé une cholestase intra hépatique gravidique (0,30%) dont 18 étaient par ailleurs infectées par le VHC (13,8 %)

La prévalence de la CIH chez les femmes HCV+ était de 13,8 % alors qu'elle était de 0,30% chez les femmes HCV-. Il y avait donc quarante fois plus de CIH chez les femmes HCV+ que chez les femmes HCV-.

L'infection par le virus de l'hépatite C était associée à une augmentation du risque de cholestase intra hépatique gravidique ( $p < 0,01$  et  $RR = 49,35 \pm (29,01-74,03)$ ).

Si on se base sur la prévalence de l'hépatite virale C dans la population générale française (0,84 %) on peut estimer qu'il y avait 330 femmes HCV+ dans notre population (39 355 femmes). A partir de cette extrapolation, le risque relatif de CIH chez les femmes HCV+ serait :  $RR = 16,64 \pm (10,67-25,94)$  avec  $p \ll 0,01$ .

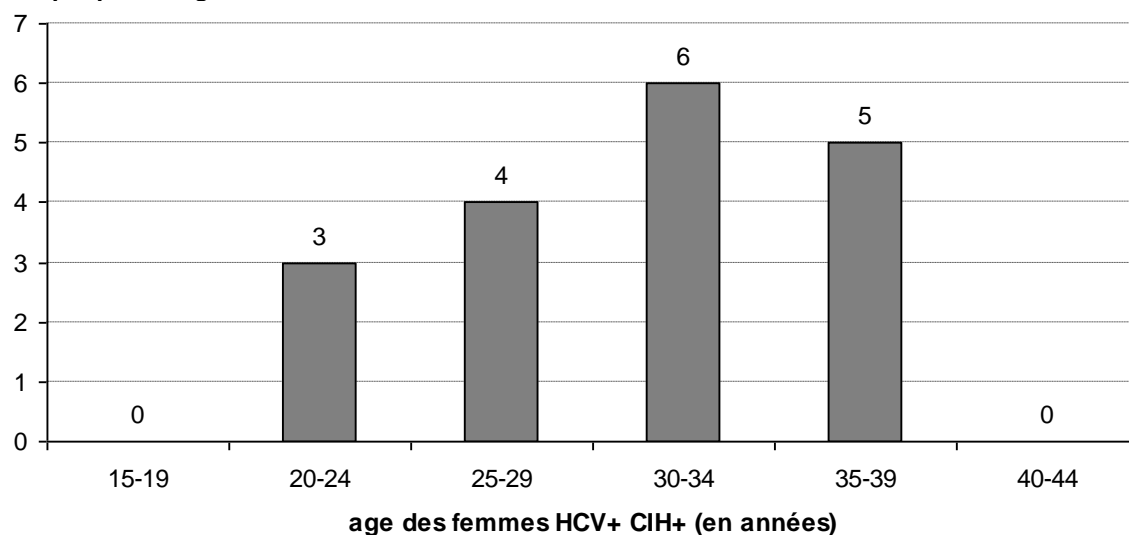
#### 3.2. Description des femmes HCV+ CIH+

On avait 18 femmes HCV+ CIH+. 14 d'entre elles étaient virémiques, 4 étaient non virémiques. Aucune n'était co infectée par le VIH.

Il y avait une grossesse gémellaire parmi les femmes HCV+ CIH+.

Age des femmes HCV+ CIH+

Graphique 15. Age des femmes HCV+ CIH+



La répartition de l'âge des femmes HCV+ CIH+ était Gaussienne. L'âge moyen des femmes HCV+ CIH+ était  $30,8 \pm 5,8$  ans.

### 3.3 Pronostic maternel et obstétrical

#### a) Manifestation de la CIH

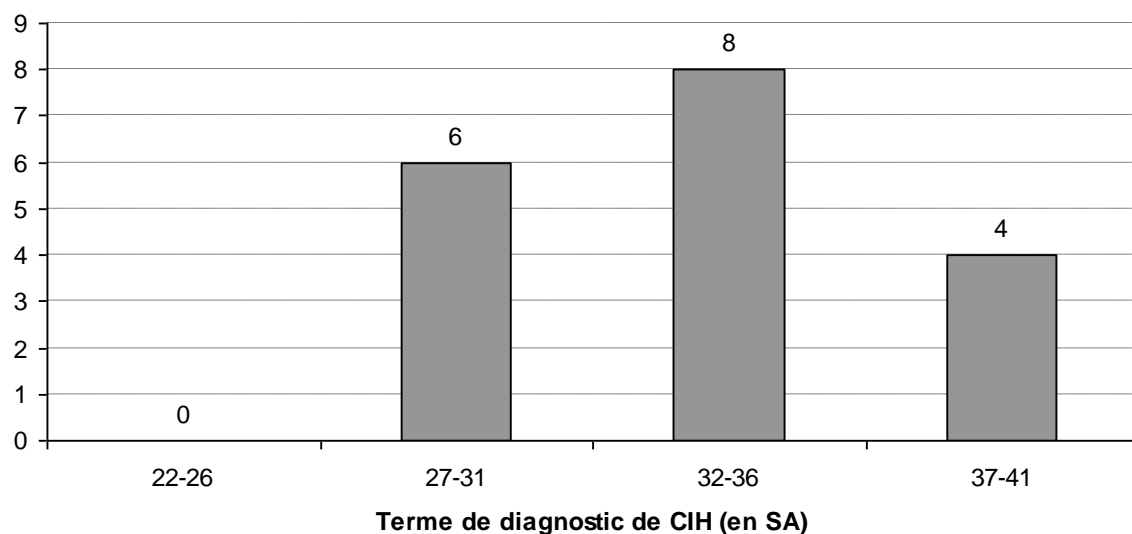
La cholestase intra hépatique gravidique se manifestait au troisième trimestre de la grossesse à un terme moyen de  $33,3 \pm 2,6$  SA (Graphique 16).

Les manifestations cliniques de la CIH étaient :

- un prurit insomniant
- une cytolysse hépatique 2 à 5 fois la normale
  - ASAT =  $1,2 \pm 0,9$   $\mu\text{kat/L}$  (norme  $<0,5$   $\mu\text{kat/L}$ )
  - ALAT =  $1,4 \pm 1,10$   $\mu\text{kat/L}$  (norme  $<0,5$   $\mu\text{kat/L}$ )
- des acides biliaires modérément augmentés :  $21,0$   $\mu\text{mol/L} \pm 13,6$  (norme  $<6$   $\mu\text{mol/L}$ )

Tous les symptômes de la CIH disparaissaient dans le post partum.

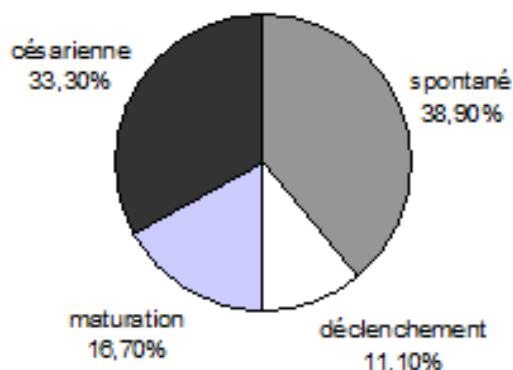
Graphique 16. Terme de diagnostic de la CIH



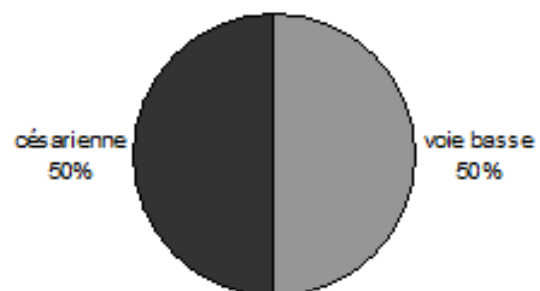
#### b) Issue obstétricale

On avait 50% de césariennes (Graphique 17 et 18). Les accouchements survenaient à un terme moyen de  $37,6$  SA  $\pm 1,5$ .

Graphique 17. Mode de mise en travail des femmes HCV+ CIH+



Graphique 18. Voie d'accouchement des femmes HCV+ CIH+



Concernant les femmes HCV+ CIH+, il y avait autant d'accouchements voie basse (9) que de césariennes (9).

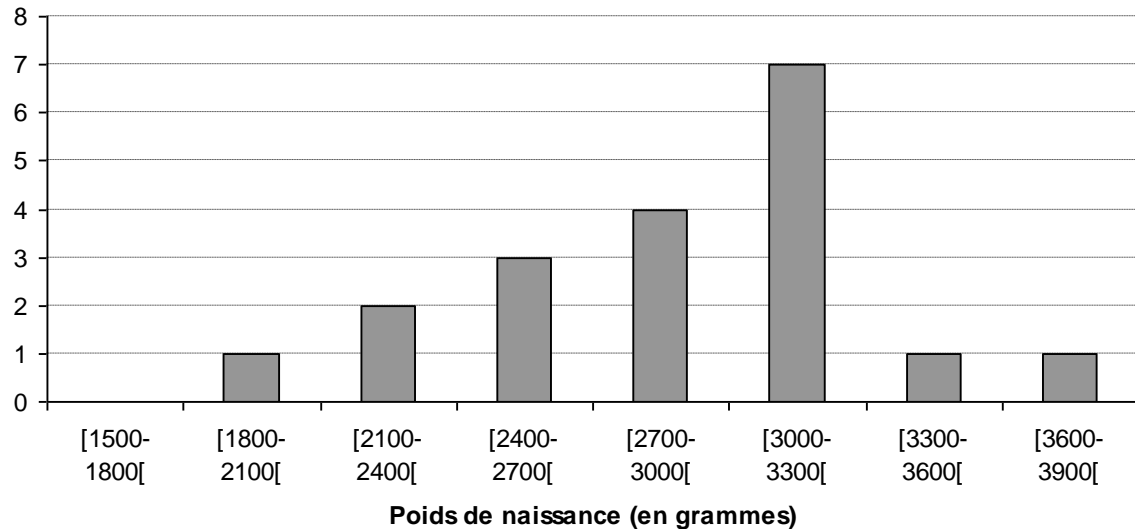
### 3.4 Pronostic néonatal

Il y avait trois accouchements entre [32-36 SA [et quinze entre [37-41 SA [.

Le poids de naissance moyen des nouveau-nés de mères HCV+ CIH+ était de  $2907 \pm 391$  grammes (Graphique 19).

Aucune transmission materno fœtale n'était à déplorer.

**Graphique 19. Poids de naissance des nouveau-nés de mères HCV+ CIH+**



### 3.5. Facteur de risque de CIH chez les femmes HCV+

Devant un risque de cholestase intra hépatique gravidique aussi prononcé chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite C, nous avons recherché des facteurs de ce risque, résumés dans le tableau IV.

**Tableau IV. Facteurs de risque de la cholestase intra hépatique gravidique chez les femmes atteintes de l'hépatite virale C.**

Variables	HCV+ CIH+ (N=18)	HCV+ CIH- (n=112)	P	Risque Relatif [IC 95%]
Age	30,8 ( $\pm$ 5,8)	31,2 ( $\pm$ 5,3)	P=0,91	
Gestité	2,2 ( $\pm$ 0,9)	2,9 ( $\pm$ 1,5)	P=0,03	
Parité	1,8 ( $\pm$ 0,8)	2,1 ( $\pm$ 0,9)	P=0,47	
Origine				
- Europe	14/18 (77,8%)	99/112 (88,4 %)	P=0,21	RR=0,88 $\pm$ (0,68-1,14)
- Autre	4/18 (22,2 %)	13/112 (11,6 %)		
ATCD transfusion <92	4/18 (22,2 %)	7/112 (6,4%)	P=0,03	RR=3,46 $\pm$ (1,13-10,63)
ATCD CIH	3/18 (16,7 %)	1/112 (0,9 %)	P<0,01	RR=18,67 $\pm$ (2,05-169,7)
Lésions hépatiques (score Métavir >A1F1)	7/8 (87,5 %)	18/23 (78,3%)	P=0,57	RR=1,12 $\pm$ (0,80-1,57)
PCR+	14/18 (77,8%)	80/112 (71,4%)	P=0,58	RR=1,09 $\pm$ (0,83-1,43)
- génotype 1	9	32	P=0,18	RR=1,93 $\pm$ (0,71-5,29)
- génotype non 1	5	39		

*Note : sur les 94 PCR+, seules 85 étaient génotypées.*

Les femmes HCV+ qu'elles aient développées ou non une CIH, étaient d'âge semblable (p=0,91). Leur parité et leur origine étaient similaires (respectivement p=0,47 et p=0,21).



Ni la virémie maternelle ni la fibrose hépatique (score Métavir) ni le génotype viral ne semblaient prédisposer au développement d'une CIH (respectivement  $p=0,58$ ,  $p=0,57$ ,  $p=0,18$ ).

Les femmes développant une cholestase intra hépatique gravidique étaient de gestité moindre que les femmes n'en ayant pas développé (2,2 versus 2,9 avec  $p=0,03$ ).

Un antécédent de cholestase intra hépatique gravidique, augmentait par vingt le risque de CIH (RR=18,67  $\pm$  (2,05-169,70)).

L'hépatite virale C post transfusionnelle antérieure à 1992 était un facteur de risque de CIH ( $p=0,03$  RR=3,46  $\pm$  (1,13-10,63)).

### 3.6. Critères de gravité de la cholestase intra hépatique gravidique

Les femmes HCV+ développant vraisemblablement plus de CIH que les femmes non contaminées par le VHC, nous avons recherché si les manifestations de la CIH étaient différentes en fonction de la sérologie maternelle du VHC (Tableau V). Pour cela nous avons constitué deux groupes de femmes. Dans un premier, les femmes infectées par le virus de l'hépatite C et ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique (HCV+ CIH+) soit 18 femmes. Dans un second, les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique et dont la sérologie du virus de l'hépatite C était négative (HCV- CIH+) c'est-à-dire 118 femmes.

**Tableau V. Manifestation clinique de la cholestase intra hépatique gravidique en fonction de la sérologie maternelle de l'hépatite virale C.**

Variables	CIH+ Sérologie HCV+ (n=18)	CIH+ Sérologie HCV- (n=118)	P	Odds Ratio [IC 95%]
Age	30,8 ( $\pm$ 5,4)	29,4 ( $\pm$ 4,8)	P=0,47	
Gestité	2,2 ( $\pm$ 0,9)	2,2 ( $\pm$ 1,2)	P=0,19	
Parité	1,8 ( $\pm$ 0,8)	1,9 ( $\pm$ 1,0)	P=0,24	
ATCD CIH	3/18 (16,7 %)	32/118 (27,1 %)	P=0,34	OR=0,54 $\pm$ (0,09-2,09)
Terme CIH	33,3 ( $\pm$ 2,6)	34,6 ( $\pm$ 2,4)	P=0,64	
ASAT ( $\mu$ kat/L)	1,2 ( $\pm$ 0,9)	2,2 ( $\pm$ 2,1)	P<0,01	
ALAT ( $\mu$ kat/L)	1,4 ( $\pm$ 1,1)	3,6 ( $\pm$ 3,1)	P<0,01	
Acides biliaires ( $\mu$ mol/L)	21,0 ( $\pm$ 13,6)	38,8 ( $\pm$ 27,9)	P<0,01	
Terme de naissance	37,6 ( $\pm$ 1,5)	36,6 ( $\pm$ 1,6)	P=0,63	
Césarienne	9/18 (50 %)	33/118 (28 %)	P=0,06	OR=0,39 $\pm$ (0,13-1,22)
Poids de naissance	2907 ( $\pm$ 391)	2917 ( $\pm$ 493)	P=0,24	
Apgar < ou = 7	1	1	P=0,70	OR=0,00 $\pm$ (0,00-255,67)
> 7	18	131		

*Il y avait une grossesse gémellaire chez les HCV+ CIH+ et 14 chez les HCV- CIH+.*

Les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique avaient un âge, une gestité et une parité similaires, qu'elles soient infectées ou non par le VHC ( $p>0,19$ ).

Un antécédent de CIH prédisposait à un risque de récurrence indépendamment du statut sérologique de la femme ( $p=0,34$ ).

Le terme moyen d'apparition de la CIH n'était pas significativement différent ( $p=0,64$ ) quelque soit le statut sérologique de la mère. En outre, les CIH étaient significativement

plus marquées chez les femmes non infectées par le virus de l'hépatite C (cytolyse hépatique et acides biliaires plus importants,  $p < 0,01$ ).

Les femmes CIH+ HCV+ avaient tendance à être davantage césarisées que les femmes CIH+ HCV- ( $p = 0,06$ ).

Quelque soit le statut sérologique de la mère, le terme de naissance, le poids et l'adaptation à la vie extra utérine des nouveau-nés étaient similaires ( $p > 0,24$ ).

### 3.7. Cas de l'hépatite virale C avec virémie maternelle persistante

Parmi les femmes ayant développé une cholestase intra hépatique gravidique, 14 avaient une PCR+ et 122 avaient une PCR- à la recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C.

La question se posait de savoir si le statut virologique de la patiente avait une incidence sur l'évolutivité de la cholestase intra hépatique gravidique (Tableau VI).

**Tableau VI. Manifestation clinique de la cholestase intra hépatique gravidique en fonction de la virémie maternelle.**

Variables	CIH+ PCR+ (n=14)	CIH+ PCR- (n=122)	P	Odds Ratio (IC à 95 %)
Age	31,6 (± 5,4)	29,4 (± 4,8)	P=0,55	
Gestité	2,4 (± 1,0)	2,2 (± 1,5)	P=0,42	
Parité	1,7 (± 0,7)	1,9 (± 1,0)	P=0,36	
Terme CIH	32,6 (± 2,4)	34,6 (± 1,6)	P=0,90	
- ASAT	1,2 (± 0,8)	2,1 (± 4,3)	P<0,01	
- ALAT	1,4 (± 1,2)	3,5 (± 3,1)	P<0,01	
- SB	21,9 (± 14,4)	34,8 (± 2,6)	P=0,01	
Terme de naissance	38,0 (± 1,1)	36,6 (± 1,6)	P=0,06	
Césarienne	8/14 (57,1 %)	34/122 (27,9%)	P=0,02	OR=3,42 ± (0,96-12,90)
Poids de naissance (en g)	2992 (±365)	2907 (± 491)	P=0,19	
Apgar moyen	9,9 (± 0,3)	9,9 (± 0,4)	P=0,98	

Les femmes ayant développé une CIH avaient sensiblement le même âge ( $p = 0,55$ ), la même gestité ( $p = 0,42$ ), et la même parité ( $p = 0,36$ ) quelle que soit leur PCR.

Le terme moyen d'apparition des CIH n'était pas significativement différent quel que soit la virémie maternelle. En outre, elles étaient significativement plus marquées chez les femmes non infectées par le virus de l'hépatite C (cytolyse hépatique et acides biliaires plus importants,  $p < 0,01$ ).

Les femmes PCR- avaient tendance à accoucher plus prématurément que les femmes PCR+ ( $p = 0,06$ ). Ces dernières étaient davantage césarisées que les femmes PCR- ( $p = 0,02$ ). Cependant, le poids de naissance et l'adaptation à la vie extra utérine des nouveau-nés étaient similaires ( $p > 0,19$ ).

## IV- DISCUSSION

Dans notre étude, il était difficile d'isoler un groupe témoin car la sérologie de l'hépatite C n'est pas systématique au cours de la grossesse. Elle est proposée devant un facteur de risque (antécédents de toxicomanie, tatouage, piercing ...) et est effectuée lors du bilan d'une pathologie obstétricale d'origine infectieuse ou hépatique (RCIU sévère précoce, hydramnios, suspicion d'hépatopathie...). Elle est également proposée aux femmes qui souhaitent allaiter et est obligatoire pour le lactarium qui gère majoritairement du lait de mère de nouveau-nés hospitalisés dans le cadre d'une prématurité révélatrice de pathologies gravidiques.

Dans ces conditions, la constitution d'un groupe témoin aurait été biaisée par une forte proportion de pathologies maternelles et obstétricales et non représentative de la population générale. C'est pourquoi nous n'avons pas isolé de groupe témoin.

L'absence d'un groupe témoin (femmes HCV-CIH-) ne nous permet pas de conclure mais seulement d'émettre des hypothèses que nous comparerons à la littérature.

### 1- En ce qui concerne les femmes infectées par le virus de l'hépatite C

Dans notre étude, la prévalence de l'hépatite virale C était de 0,33 %. Alors qu'elle était estimée à 0,84 % en France en 2004 (enquête nationale 2003-2004 auprès d'assurés sociaux du régime général de 18 à 80 ans) [24]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le dépistage de l'hépatite C n'est ni obligatoire ni systématique au cours de la grossesse et que 50 % des sujets infectés ignorent leur séropositivité. L'absence de sérologie du VHC systématique chez les accouchées du CHU de Nantes, constitue le biais principal de notre étude. Ayant connaissance de ce biais, nous ne pouvons décemment conclure, seulement émettre des présomptions que nous comparerons à la littérature.

38,5 % des femmes ont pris connaissance de leur statut sérologique au cours de leur grossesse, ce qui reflète les chiffres de l'OMS à savoir que 50 % des individus ignorent leur séropositivité pour l'hépatite virale C. Cette découverte était le plus souvent fortuite au cours d'un bilan pour le lactarium. La grossesse est donc le moment opportun pour procéder au dépistage ciblé de l'hépatite virale C afin de pouvoir prétendre à un traitement dans le post partum.

Le mode de transmission et la répartition génotypique de l'hépatite virale C illustrent les statistiques nationales.

Dans notre étude descriptive, les femmes infectées par le virus C semblent représentatives de la population générale en âge, gestité, parité mais aussi en mode de mise en travail, d'anesthésie, de voie et terme d'accouchement. Cependant, on observe un taux de pathologies obstétricales relativement important chez les femmes HCV+ (Tableau II). *Cette altération du pronostic obstétrical serait-elle imputable au virus de l'hépatite C ?*

- D'une part, les pathologies obstétricales observées (sauf la CIH) étaient plus fréquentes en l'absence de virémie maternelle. Le virus C ne serait donc pas responsable de l'altération du pronostic obstétrical, comme l'indique la littérature [20, 21, 24, 26] à l'exception d'une probable incidence sur le risque de cholestase intra hépatique gravidique [9, 10, 11, 12].

- D'autre part, la population étudiée provient du CHU de Nantes, maternité de niveau III qui centralise une forte proportion de pathologies obstétricales. Ceci pourrait expliquer pourquoi il y avait tant de pathologies obstétricales chez les femmes HCV+. Mais l'absence de groupe témoin ne nous permet pas de conclure sur l'innocuité du VHC pendant la grossesse, ni sur le plan obstétrical, ni sur le plan fœtal. Même si sur le plan fœtal, aucune pathologie n'était imputable au VHC comme le montre la littérature [2, 19, 20, 22].

En ce qui concerne le risque de transmission materno-fœtale, il n'intéressait que les nouveau-nés de mères virémiques et non co-infectées par le VIH. Il était estimé à 8,2 % dans notre étude, en accord avec la bibliographie qui estime le risque de transmission verticale entre un et 10 % en l'absence de co-infection avec le VIH [2, 26]. Aucune transmission verticale n'a été relevée chez des nouveau-nés de mère infectées par le virus C ayant développé une CIH.

Nous pouvons supposer que la CIH n'augmente pas le risque de transmission materno fœtale du virus de l'hépatite C. Cependant les cas de transmissions verticales sont trop peu nombreux dans notre population pour nous permettre de conclure. De plus, tous les nouveau-nés de mères virémiques n'ont pas bénéficié de recherches de l'ARN viral par PCR et celles réalisées n'étaient pas toujours récupérées.

Notons que l'amniocentèse ne s'avère pas être un facteur de risque surajouté de transmission verticale du virus de l'hépatite C, comme l'ont montré Davies & al [13]. Cependant la taille de notre population, comme celle de Davies, est insuffisante pour conclure. En présence de l'ARN du VHC, il faut confronter d'une part l'indication et le risque d'anomalies et d'autre part, la possibilité d'augmenter le risque de transmission materno fœtale. Elle est à éviter devant une co-infection avec le VIH. De même, il faudrait éviter le passage transplacentaire de l'aiguille [1, 13].

#### Cas des femmes HCV+ virémiques (Tableau I)

Dans notre étude, les grossesses des femmes non virémiques (HCV+ PCR-) étaient souvent plus compliquées que celles des femmes virémiques (HCV+ PCR+). On observait un risque accru d'hypertension artérielle gravidique chez les femmes qui avaient une PCR négative. Ce qui pourrait s'expliquer par leur gestité moindre. En effet, la primigestité est un facteur de risque d'hypertension artérielle gravidique. C'est pourquoi les femmes PCR-, qui avaient une gestité significativement inférieure aux femmes PCR+, auraient développé plus d'hypertension artérielle gravidique.

Le taux important d'hypertension artérielle gravidique chez les femmes PCR- pourrait expliquer que le terme de naissance soit plus prématuré dans ce groupe. En effet, les complications de l'hypertension artérielle gravidique nécessitent souvent une extraction fœtale urgente indépendamment du terme. Comme le taux de naissance prématuré est important chez les femmes HCV+ PCR- il apparaît normal que les nouveau-nés de mères HCV+ PCR- aient un poids de naissance et un score d'Apgar moyen significativement inférieurs aux nouveau-nés de mères HCV+ PCR-.

Dans notre étude, la virémie maternelle ne semblait influencer davantage le risque de cholestase intra hépatique gravidique comme l'ont montré Locatelli & al dans leur étude prospective [10].

L'allaitement maternel était beaucoup plus fréquent chez les mères qui avaient une PCR négative que chez les mères qui avaient une PCR positive.

Les conseils des soignants, le milieu socio culturel et la prise de traitements substitutifs expliqueraient que l'allaitement maternel soit moins fréquent chez les femmes virémiques.

En effet, l'allaitement maternel est souvent déconseillé aux femmes qui ont une virémie persistante [14, 15]. De plus le milieu socio culturel joue un rôle important dans le choix de l'allaitement et on retrouve chez les femmes HCV+ d'anciennes détenues et des ex-toxicomanes ayant communément moins recours à l'allaitement maternel. Notons que la substitution par Subutex ou Méthadone à forte dose peut contre indiquer l'allaitement maternel.

## **2- En ce qui concerne la cholestase intra hépatique gravidique**

On constate que la prévalence annuelle des CIH augmente (Graphique 8). Deux hypothèses pourraient expliquer cette augmentation :

- le développement du dépistage,
- l'accroissement des facteurs de risque (population immigrée, augmentation de l'âge maternel).

On observe beaucoup de pathologies obstétricales surajoutées chez les femmes CIH+. Comme pour les femmes HCV+, le lieu d'investigation pourrait être à l'origine de cette observation. Mais l'absence de groupe témoin ne nous permet pas de conclure.

Les femmes développant une cholestase intra hépatique gravidique semblent représentatives de la population générale en âge, gestité, parité (Tableau III). Cependant, nous avons observé quelques originalités chez les femmes CIH+ :

- Un taux de grossesses gémeillaires important.

La gémeillarité étant un facteur de risque de CIH, il apparait normal qu'il y ait une surreprésentation des grossesses gémeillaires chez les femmes CIH+.

*Autres originalités :*

- La maturation cervicale comme mode de mise en travail le plus fréquent,
- Un taux de césarienne important,
- Un terme d'accouchement moyen de 37 SA sans aucune naissance post-terme.

L'HAS recommande de déclencher ou de maturer les femmes ayant une cholestase intra hépatique gravidique à 37 SA ou devant des complications maternelles ou fœtales, car les sels biliaires augmentent avec le terme et peuvent mettre en jeu le pronostic fœtal. Les recommandations de l'HAS expliquent la fréquence des maturations cervicales, l'absence de naissance post terme et le taux important de césariennes. En effet, le risque de césarienne est inhérent à la mise en travail, il est communément plus important après un déclenchement ou une maturation cervicale.

Notons que les femmes traitées par Ursolvan® pour CIH sévère avaient un terme d'accouchement similaire aux femmes non traitées. Le traitement permettrait de diminuer les symptômes (prurit) et les acides biliaires, suffisamment pour gagner quelques semaines sur la prématurité sans mettre en jeu le pronostic fœtal.

### 3- En ce qui concerne les femmes HCV+ ayant développé une CIH

Dans notre étude rétrospective, on rencontrait chez les femmes infectées par le VHC, 13,8 % de CIH pour seulement 0,35 % chez les femmes non infectées, soit quarante fois plus de CIH chez les femmes HCV+ que chez les femmes HCV-.

Il existe cependant un biais non négligeable : le dépistage du virus de l'hépatite C n'étant pas systématique pendant la grossesse, toutes les femmes contaminées par le virus C n'ont pu être identifiées dans notre étude.

Néanmoins, l'écart observé est trop important pour être totalement dépendant de ce biais et nous fait fortement suspecter une incidence de l'hépatite virale C sur le développement d'une CIH.

Par ailleurs, une extrapolation utilisant les données nationales pour la prévalence de l'hépatite virale C (0,84 %) vient confirmer notre hypothèse préliminaire.

Or d'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), la prévalence de l'hépatite virale C, dans l'ouest de la France en 2005, était estimée à 0,34 %. Les données nationales surestimerait la prévalence de l'HCV dans notre région.

Même en utilisant les statistiques les plus pessimistes pour extrapoler, l'hépatite virale C s'avère être un facteur de risque significatif de cholestase intra hépatique gravidique.

On peut donc en conclure que l'hépatite virale C augmente fortement le risque de cholestase intra hépatique gravidique, comme l'ont montrés Paternoster [9], Locatelli [10] et Ropponen [11] dans leurs études respectives.

Pour Ropponen, la CIH était significativement plus fréquente chez les femmes HCV+ que chez les témoins ( $RR=3,5 \pm (1,6-7,6)$   $p<0,001$ ). Alors que chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite A ou B, cette différence n'était pas significative [11].

L'apparition d'une cholestase intra hépatique gravidique reste donc une indication à la recherche d'une hépatite virale C sous jacente.

On pourrait se demander si les symptômes observés (prurit, cytolyse hépatique, acides biliaires) n'étaient pas le reflet de l'inflammation hépatique sous jacente causée par le virus de l'hépatite C. Or, exceptée la cytolyse hépatique, les symptômes de la cholestase intra hépatique gravidique sont sensibles et spécifiques et disparaissent dans le post partum alors que le virus de l'hépatite C persistait. Les symptômes observés étaient donc imputables à la cholestase intra hépatique gravidique et non au virus de l'hépatite C.

Au niveau histologique, le virus de l'hépatite C est responsable d'une involution des hépatocytes et des cellules épithéliales des canaux biliaires (vacuolisation et irrégularités nucléaires). Le foie préalablement lésé par le virus de l'hépatite C deviendrait incapable de métaboliser les hormones de grossesse et ne pourrait plus éliminer correctement la bile créant ainsi une cholestase intra hépatique gravidique.

Au niveau physiopathologique, les cytokines activées par le VHC pourraient diminuer l'expression des gènes ABC des transporteurs hépatiques nécessaires à la conjugaison et à l'élimination de la bile [11]. De plus d'autres transporteurs hépatiques ABC sont inhibés in vitro par les œstrogènes et la progestérone [12]. Ainsi les cytokines activées par le VHC seraient responsables d'une diminution de l'expression génique des transporteurs hépatiques, inhibition sans doute accentuée par les hormones de grossesse au troisième

trimestre. La bile ne pouvant plus s'éliminer, une cholestase intra hépatique gravidique se développe.

Au niveau histologique et physiologique, les lésions hépatiques préalablement induites par le VHC, prédisposeraient au développement d'une CIH. Ce qui expliquerait pourquoi il y a plus de CIH chez les femmes HCV+.

Dans notre étude rétrospective, nous avons identifié deux facteurs de risque de cholestase intra hépatique gravidique chez les femmes contaminées par le VHC (Tableau IV) :

- Tout d'abord un antécédent de CIH à la grossesse précédente. Mais un antécédent de CIH expose à un risque de récurrence indépendamment du statut sérologique de la femme (Tableau V). Un antécédent de CIH n'est donc pas un facteur de risque de CIH chez les femmes contaminées par le VHC mais un facteur de risque pour toutes les femmes.

- Ensuite, nous avons constaté que les femmes contaminées par le VHC suite à une transfusion antérieure à 1992, étaient plus à risque de développer une CIH. Même si dans notre étude, la transfusion ne concerne aucun génotype viral en particulier, il est communément admis que les contaminations post transfusionnelles impliquent généralement le génotype 1b connu pour sa résistance aux traitements antiviraux [25]. Le génotype en question serait responsable d'une absence de réaction à l'interféron placentaire qui pondère l'activité virale pendant la grossesse ; rendant ainsi l'environnement favorable au développement d'une cholestase intra hépatique gravidique.

Paradoxalement, dans notre étude, aucun des génotypes viraux n'augmentaient significativement le risque de CIH.

Dans notre étude, seule la contamination post transfusionnelle antérieure à 1992 s'avérait être un facteur de risque de CIH. Il paraît donc judicieux de rechercher par l'anamnèse les antécédents de transfusion et leur date afin de dépister une séroconversion éventuelle. En cas d'hépatite virale C post transfusionnelle, il faudra être attentif au risque de CIH et réorienter la femme pour une prise en charge en hépatologie.

La virémie maternelle ne semble pas être un facteur de risque surajouté de CIH, comme l'ont montré Locatelli & al. La virémie maternelle ne semble pas non plus influencer la symptomatologie des CIH.

Les tableaux V et VI comparant, pour le premier les manifestations des CIH en fonction de la sérologie maternelle et pour le second, les manifestations de la CIH en fonction de la virémie maternelle, sont similaires. Mais dans notre étude, la majorité des femmes HCV+ développant une CIH avait une PCR positive, ce qui expliquerait pourquoi nos deux tableaux sont similaires.

*A contrario*, pour Paternoster & al, la virémie maternelle exposait à un risque supplémentaire de CIH [9].

Locatelli & al étudiaient 16 271 femmes alors que Paternoster & al en étudiaient 5 840. La différence de taille de l'échantillon pourrait être à l'origine de cette discordance.

En ce qui concerne notre étude, toutes les femmes de la période étudiée n'ayant pas été testées pour l'HCV, nous ne pouvons conclure.

Dans notre étude, le terme moyen d'apparition des CIH était légèrement inférieur chez les femmes infectées par le virus C. Ce qui était non significatif dans notre étude, l'était pour Locatelli & al ( $28,9 \pm 3,2$  SA versus  $34,3 \pm 3,5$  SA  $p < 0,001$ ) [10].

Dans l'étude de Locatelli, les femmes qui développaient une CIH précoce étaient souvent porteuses du VHC.

Il semblerait que les modifications cellulaires induites par le virus de l'hépatite C créent un environnement qui faciliterait une rétention biliaire intracellulaire et donc une cholestase intra hépatique à un âge gestationnel précoce.

La CIH est une complication obstétricale du troisième trimestre de la grossesse qui se caractérise par un prurit insomniant, une cytolysé hépatique et une augmentation des acides biliaires. Elle a habituellement peu de retentissements maternels mais peut être fatale au fœtus. Le taux d'acides biliaires est considéré comme un degré de sévérité de la CIH car il est corrélé au pronostic fœtal. D'une part, les acides biliaires peuvent traverser la barrière placentaire et s'avèrent foetotoxiques. D'autre part, un fœtus en souffrance émet son méconium qui pourrait être responsable d'une vaso constriction de la veine ombilicale et donc d'une hypoxie fœtale. Les acides biliaires et le méconium, indépendamment ou simultanément seraient responsables des hypoxies fœtales et des morts fœtales in utero observées dans la CIH [10].

Lors des cholestases intra hépatique gravidiques, la cytolysé hépatique était significativement moindre chez les femmes infectées par le VHC que chez celles non infectées (Tableau V).

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cette différence :

- D'une part, l'hypersécrétion d'œstradiol ou de progestérone agirait sur l'activité cytotoxique des cellules mononucléées, et l'hypercortisolémie favoriserait la diminution des transaminases et l'augmentation de la virémie pendant la grossesse [2].

- D'autre part, l'hémodilution et l'immunotolérance induite par la grossesse pourraient expliquer la diminution des enzymes hépatiques des femmes atteintes de l'hépatite virale C [2].

- Enfin, l'interféron placentaire pourrait agir comme son homologue antiviral expliquant ainsi la diminution des enzymes hépatiques pendant la grossesse [6, 9, 26].

Pour Locatelli & al, la cytolysé hépatique était certes moindre chez les femmes HCV+ mais non significative, alors que pour Paternoster & al qui étudiaient les CIH chez les femmes HCV+ en fonction de la virémie maternelle, la cytolysé hépatique était significativement moindre chez les femmes PCR+.

A priori même si le VHC prédispose au développement d'une cholestase intra hépatique gravidique, les manifestations biologiques de cette dernière sont modérées.

De même, le taux d'acides biliaires était significativement moindre chez les femmes HCV+ (Tableau V) et chez les femmes PCR+ (Tableau VI). Alors que pour Locatelli, le taux d'acides biliaires était supérieur mais non significatif chez les femmes HCV+ (17,4  $\mu\text{mol/L}$  versus 14,8  $\mu\text{mol/L}$   $p=0,8$ ) [10] ainsi que pour Paternoster, le taux d'acides biliaires était supérieur mais non significatif chez les femmes qui avaient une PCR positive (26,1  $\pm$  32,6  $\mu\text{mol/L}$  versus 19,7  $\pm$  29,7  $\mu\text{mol/L}$ ) [9].

Le taux d'acides biliaires étant corrélé au pronostic fœtal, il serait intéressant de faire une étude prospective pour déterminer la dynamique des acides biliaires chez les femmes HCV+ lorsqu'elles développent une CIH.

- Si lors d'une CIH, le taux d'acides biliaires est moindre chez les femmes HCV+, le pronostic fœtal serait bon et la surveillance de la grossesse resterait la même que lors d'une CIH « classique ».
- Si le taux d'acides biliaires s'avérait plus important chez les femmes HCV+, comme dans les études de Locatelli et de Paternoster, le pronostic fœtal serait plus réservé. Il serait alors raisonnable d'intensifier le monitoring des acides biliaires et la surveillance fœtale. Une interruption de la grossesse plus précoce pourrait être envisagée.

Une étude prospective nous permettrait de remettre à jour les protocoles de prise en charge de la CIH en fonction du statut sérologique de la mère.



En ce qui concerne les cholestases intra hépatiques gravidiques, le terme d'accouchement était similaire quelque soit le statut sérologique de la femme. Alors que pour Locatelli & al, le terme d'accouchement était significativement plus précoce chez les femmes HCV+ que chez les femmes HCV- ( $36,3 \pm 0,9$  SA versus  $37 \pm 1,6$  SA  $p=0,03$ ) [10].

Nous savons que plus la CIH est précoce plus la prématurité est grande. Dans l'étude de Locatelli, le terme d'apparition des CIH chez les femmes HCV+ étant plus précoce que chez les femmes HCV-, il paraît normal que le terme d'accouchement des femmes HCV+ soit plus prématuré.

*A contrario*, dans l'étude de Paternoster & al, qui étudiait la CIH chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite C et virémiques [9], le terme d'accouchement des femmes CIH+ était identique quelque soit la PCR maternelle.

En conclusion ; l'infection par le VHC prédisposerait au risque de CIH mais les formes de cholestases intra hépatiques gravidiques associées aux à l'hépatite virale C sont moins sévères.

L'apparition d'une cholestase intra hépatique au troisième trimestre de la grossesse doit donc nous faire rechercher le virus de l'hépatite C. Tout en poursuivant en parallèle, le dépistage de l'hépatite virale C en fonction des facteurs de risque.

Afin de valider les hypothèses préliminaires de notre étude rétrospective, il pourrait être intéressant de faire une étude prospective sur une dizaine d'années. Sur cette période, il faudrait proposer un dépistage du virus de l'hépatite C à toutes les femmes désireuses d'accoucher au CHU de Nantes pour isoler trois groupes de patientes :

- les femmes HCV+
- les femmes développant une CIH
- un groupe témoins de femmes HCV- CIH-

et de suivre à distance tous les nouveau-nés de mère HCV+.

Une étude prospective nous permettrait de valider les hypothèses de notre étude. Mais aussi d'analyser la dynamique des acides biliaires chez les femmes HCV+ développant une cholestase intra hépatique gravidique et d'évaluer la répercussion fœtale et néonatale de l'hépatite virale C.

#### **4- Rôle de la sage femme et CAT**

Idéalement, la femme ayant connaissance de sa séropositivité pour le VHC, devrait bénéficier d'une consultation prénatale avec un obstétricien et un hépatologue, au cours de laquelle on l'informerait des risques de l'hépatite C sur la grossesse et notamment le risque de transmission materno fœtale. La conférence de consensus française de 2002 sur l'hépatite C, propose d'ailleurs la possibilité de traiter les femmes ayant un désir de grossesse, indépendamment des lésions histologiques, avec l'objectif d'éradiquer le virus et d'éliminer tout risque ultérieur de transmission à l'enfant [26].

##### a) dépistage

Les compétences des sages femmes leur permettent de suivre les grossesses.

La prévalence de l'hépatite virale C augmentant rapidement chez les femmes en âge de procréer, les sages femmes risquent d'être de plus en plus confrontées au VHC.

Lors des consultations prénatales, la sage femme doit dépister par l'anamnèse les facteurs de risque de l'hépatite virale C (transfusion avant 1992, toxicomanie, piercing, tatouage, population carcérale, origine Africaine ou Asiatique, altération de l'état général, fatigue, ATCD de CIH...) afin de proposer à bon escient un test de dépistage avec le consentement éclairé de la patiente.

Dans la mesure où à peine 50 % de la population infectée par le VHC se sait porteuse du virus, la grossesse offre une bonne occasion pour identifier les nouveaux cas au moyen de l'évaluation des risques et du dépistage ciblé.

De plus, la sage femme, dans le cadre d'une collaboration avec l'obstétricien, participera au dépistage de l'hépatite virale C pendant la grossesse devant une élévation des transaminases, une hépatopathie ou une pathologie maternelle ou fœtale pouvant être d'origine infectieuse (malformation fœtale, retard de croissance in utero précoce sévère, hyperthermie maternelle, hydramnios...). En effet, comme le montre Locatelli, Paternoster et notre étude, l'hépatite virale C a tendance à augmenter le risque de cholestase intra hépatique gravidique. Elle doit par conséquent être recherchée lors du diagnostic de cholestase intra hépatique gravidique.

Le dépistage positif de l'hépatite virale C chez une patiente sera alors confirmé par un second dépistage et/ou une PCR et conduira à une réorientation de la patiente en hépatologie. Il semblerait judicieux de proposer le dépistage du VHC au conjoint et aux enfants des grossesses précédentes.

La sage femme a un rôle de dépistage mais aussi d'information fondé sur l'évidence scientifique et portant sur des questions aussi complexes que les conséquences sur la grossesse, en particulier la transmission verticale et la thérapie. La sage femme a un rôle d'éducation et de support psychologique des patientes identifiées et de leur famille pendant et après la grossesse [1].

#### b) Soins pendant la grossesse

Il est du rôle de la sage femme de prodiguer des conseils d'équilibre alimentaire et d'abstinence alcoolique aux femmes enceintes d'autant plus si elles ont une pathologie hépatique chronique sous jacente [1, 27].

La sage femme participera au suivi des grossesses des femmes HCV+ en collaboration avec l'obstétricien et l'hépatologue.

Lorsqu'une femme est contaminée par le VHC, il faudrait déterminer l'immunité pour les hépatites virales A et B afin d'offrir l'immunité qu'il convient. Et éviter, de part la vaccination, qu'une seconde infection virale ne vienne fragiliser davantage le foie.

*- Le vaccin de l'hépatite B est un antigène de surface. Comme tous les vaccins antiviraux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. Cependant, le vaccin contre l'hépatite B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus [28].*

*- Le vaccin de l'hépatite A est un virus inactivé. En l'absence de données, il est préférable de ne pas utiliser ce vaccin pendant la grossesse sauf en situation de risque de contamination important [28].*

Il serait donc préférable d'attendre le post partum pour procéder à la vaccination.

Sachant que 30 à 50 % des personnes infectées par le VHC sont co-infectées par le VIH, il paraît judicieux de proposer une sérologie du VIH au patients HCV+.

Chez les femmes HCV+, il faudrait évaluer la fonction hépatique à chaque trimestre de la grossesse afin de déterminer des valeurs de référence liées aux anomalies hépatiques fonctionnelles du VHC pour pouvoir les différencier des complications de la grossesse (CIH, HELLP syndrome) [1].

Il faudrait demander une PCR et un génotype, pour déterminer la charge virale et le risque potentiel de transmission materno fœtale. Résultats qui serviront par la suite dans le cadre d'une prise en charge en hépatologie et d'un traitement antiviral dans le post partum.

L'hépatite virale C n'est à priori pas une contre indication à l'amniocentèse [1, 13]. Celle-ci doit cependant être prudente. En présence de l'ARN du VHC, il faut soupeser d'une part l'indication et le risque d'anomalies et d'autre part, la possibilité d'augmenter le risque de transmission materno fœtale. Elle est à éviter devant une co-infection avec le VIH et il faut éviter le passage transplacentaire de l'aiguille.

En ce qui concerne la surveillance de la grossesse des femmes HCV+, la littérature ne suggère pas d'augmentation de la morbidité ni de la mortalité maternelle et fœtale [2, 24]. La surveillance de la grossesse des femmes HCV+ serait donc une surveillance normale sur le plan maternel, fœtal et échographique en l'absence d'autres facteurs contributifs.

On restera cependant attentif au risque de CIH qui est plus élevé chez les femmes HCV+ et d'apparition plus précoce pour certains auteurs [9, 10, 11, 12].

On recherchera, dès le deuxième trimestre de grossesse, et à chaque consultation mensuelle, un prurit insomniant évocateur d'une CIH, devant lequel on fera un dosage des acides biliaires et un bilan hépatique que l'on comparera aux valeurs de référence du début de la grossesse.

Réciproquement, chez les femmes développant une CIH, on recherchera systématiquement une hépatite virale C sous jacente.

Dans le cas où la cholestase intra hépatique gravidique présumée est associée à une hépatite virale C, la prise en charge serait la même que la CIH seule [29]. La sage femme participe à la prise en charge des grossesses pathologiques.

- Hospitalisation en grossesse à haut risque à 36 SA (ou avant si CIH précoce avant 32 SA, ATCD MIU, taux d'acides biliaires > 60µmol/L, grossesse gémellaire, autres pathologies maternelles ou fœtales)
- Bilan hépatique deux fois par semaine
- ERCF quotidien et échographie fœtale tous les 15 jours
- Corticothérapie en fonction du terme
- Traitement par Ursolvan, Atarax, Vitamine K en fonction de la symptomatologie clinique & biologique
- Dosage des acides biliaires hebdomadaire

Actuellement, l'HAS recommande le dosage des acides biliaires hebdomadaire en cas de CIH. Cependant, devant la discordance concernant la dynamique des acides biliaires chez les femmes HCV+, il serait raisonnable de procéder à un dosage des acides biliaires deux fois par semaine et en fonction des résultats une induction du travail dès 36 SA pourrait être envisagée.

### c) Soins à l'accouchement

Il n'y a pas d'évidence suffisamment concluante pour recommander une césarienne prophylactique systématique.

L'infection par le VHC ne constitue pas une indication pour déclencher le travail à elle seule. Les femmes infectées par le VHC devraient donc pouvoir accoucher spontanément par voie basse sauf contre indication de nature obstétricale [1, 24].

A l'accouchement, la sage femme devra se protéger à l'aide d'une double paire de gants, d'une casaque et d'une paire de lunettes.

Afin de limiter la transmission materno fœtale, il semblerait raisonnable de maintenir l'intégrité des membranes aussi longtemps que possible pour éviter l'exposition du fœtus à des sécrétions cervico-vaginales pouvant être infectées et d'éviter tous gestes invasifs pendant le travail (pH au scalp, pose de tocographie interne...). Avant l'accouchement, il semblerait judicieux de pratiquer une détersion vaginale à la Bétadine scrub®. La possibilité d'une épisiotomie devrait aussi être envisagée avec prudence [1].

### d) Soins du post partum

En ce qui concerne la contraception des femmes HCV+, il faut leur recommander l'usage de méthodes barrières pour prévenir le risque de contamination sexuelle des partenaires. Avant d'envisager une contraception hormonale, il faudra évaluer soigneusement l'étendue des lésions hépatiques et informer la patiente sur les risques de contaminations sexuelles [1].

Si la femme HCV+ a développé une cholestase intra hépatique gravidique, on attendra la visite post natale et la normalisation du bilan hépatique pour réintroduire une contraception hormonale. La CIH n'est pas une contre indication absolue à la contraception hormonale, mais on restera vigilant quant au risque de récurrence sous contraceptif.

En fonction de l'immunité maternelle pour les hépatites A et B, on proposera une vaccination afin d'éviter qu'une seconde infection virale ne vienne fragiliser davantage le foie. L'allaitement ne contre indique pas la vaccination contre les hépatites A et B [28].

Il faudra poursuivre les conseils d'hygiène alimentaire et d'abstinence alcoolique et réorienter la femme en hépatologie, pour évaluer l'étendue des lésions et la possibilité d'un traitement antiviral.

### e) Soins du nouveau-né

Il n'est pas nécessaire d'isoler le nouveau-né de sa mère. Mais il semblerait raisonnable de lui prodiguer un bain bétadiné à la naissance.

Même si l'ARN du virus de l'hépatite C est retrouvé dans le colostrum et le lait maternel, l'hépatite virale C maternelle, en l'absence de co-infection par le VIH et de traitement par ribavirine®, ne constitue pas une contre indication à l'allaitement maternel [14, 15, 18, 39].

On proposera un dépistage de l'ARN du VHC aux nouveau-nés de mères virémiques à partir de 2-3 mois, à confirmer à un an [2, 26]. Lorsque la PCR revient positive, on surveillera l'enfant à l'aide d'un bilan hépatique annuel. Aucun traitement ne sera envisagé avant 3 ans.

Une immunisation rapide contre l'hépatite B et la vaccination contre l'hépatite A sera prévue vers un an [1].

## D- CONCLUSION

La grossesse est un moment privilégié pour faire le point sur les conduites à risque et les sérologies de la femme à l'aide d'un dépistage ciblé.

Notre étude comparative nous a permis de mettre à jour un lien vraisemblable entre l'hépatite virale C et la cholestase intra hépatique gravidique. Elle suggère que l'hépatite virale C augmente le risque de cholestase intra hépatique gravidique.

Par conséquent, notre étude confirme que le développement d'une cholestase intra hépatique au troisième trimestre de la grossesse doit faire rechercher une hépatite virale C sous jacente.

Les cholestases intra hépatiques gravidiques des femmes infectées par le VHC étaient de manifestations biologiques plus modérées que celles des femmes non infectées. Mais l'évolution des acides biliaires chez les femmes HCV+ qui développent une cholestase intra hépatique gravidique, reste à explorer pour évaluer sa répercussion sur le pronostic fœtal.

Pour cela, une étude prospective avec une sérologie de l'hépatite C systématique chez les femmes enceintes, serait intéressante pour apprécier objectivement l'interaction entre l'hépatite virale C et la cholestase intra hépatique gravidique.

La sage femme a un rôle de dépistage, d'information, d'éducation et de support psychologique aux patientes identifiées et à leur famille, pendant la grossesse et dans le post partum. Elle participe à la prise en charge des grossesses des femmes infectées par le virus de l'hépatite C en collaboration avec l'obstétricien et l'hépatologue.

# BIBLIOGRAPHIE

## Articles

1. BOUCHER M et al. Sur les soins de santé en reproduction pour les femmes vivant avec l'hépatite C. Journal SOGC 2000, n°96, p : 30-56.
2. ALRIC L, COSTEDOAT N, PIETTE J.C. Hépatite C et grossesse. Revue Médecine Interne, 2002, Vol 23, p. 283-291.
3. GRACE L. Hepatitis C in pregnancy. Current Gastroenterology Reports, 2005, Vol 7, p. 45-49.
4. ZIOL et al. Fibroscan elastometrie. Hepatology 2005, Vol 41, p. 48-54.
5. CASTERA et al. Fibroscan elastometrie. Gastroenterology 2005, Vol 128, p.343-350.
6. PATERNOSTER DM, SANTAROSSA C, GRELLA P. Viral Load in HCV RNA-Positive Pregnant Women. The American Journal of Gastroenterologie, 2001, Vol 96, p.2751-2757.
7. FONTAINE H, NALPAS B, CARNOT F. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case contrl study. Lancet 2000, Vol 356, p. 1328-1329.
8. TROTTER JF, ZYGMUNT AJ. Conception and pregnancy During Interferon-alpha Therapy for Chronic Hepatitis C. J Clin Gastroenterol, 2001, Vol 32, P.76-78.
9. PATERNOSTER DM, FABRIS F. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, Vol 81, p. 99-103.
10. LOCATELLI A, RONCAGLIA N. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1999, Vol 106, p. 498-500.
11. ROPPONEN A, SUND R, RIIKONEN S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy as an Indicator of Liver and Biliary Diseases: a population-Based Study. Hepatology, April 2006, p. 723-728.
12. BEUERS. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: a Heterogeneous Group of Pregnancy-related disorder? Hepatology, 2006, Vol 43, p. 647-649.
13. DAVIES G, WILSON RD. L'amniocentèse chez les femmes infectées par l'hépatite B, l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience humaine. Journal Obstet Gynaecol Can 2003, n°123, p. 149-152.
14. VOYER M, NOBRE R, MAGNY JF. Allaitement au sein et virus de l'hépatite C : mise en examen nécessaire. Arch Pédiatrie 2001, Vol 8, p. 66-77.
15. ZIMMERMANN R, PERUCCHINI D, FAUCHERE JC. Hepatitis C virus in breast milk. The Lancet, 1995, Vol 345, p.928.
16. MAST E. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. Advances in experimental medicine and biology, 2005, p. 211-216.

17. MOK J, PEMBREY L, TOVO PA. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur ? Arch Dis Child Foetal Neonatal ed 2005, Vol 90, p. 156-160.
18. ROBERT EA, YEUNG L. Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection. Hepatology, 2002, Vol 36, p.106-113.
19. PEMBREY L, NEWELL ML, TOVO PA. The management of HCV infected pregnant women and their children: European pediatric HCV network. Journal of Hepatology, 2005, n°43, p. 515-525.
20. JAIN S, GOHARKHAY N, SAADE G. Hepatitis C in Pregnancy. American journal of perinatology, 2007, Vol 24, p. 251-256.
21. GRANGE JD. Hépatite C : informations et conseils sur la grossesse. Gastroentérologie Clinique Biologie. Paris : Masson, 2001, Vol 25, p.799-801.
22. HADZIC N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2001, Vol 84, p. 201-204

### **Mémoire**

23. HOREL, Sophie. Hépatite C et grossesse à propos de 37 cas répertoriés. Mémoire Sage Femme : Méd. : Nantes, 1994.

### **Livres**

24. Hépatites virales : dépistage, prévention, traitement. Paris : ed INSERM, 1997, 266p.
25. SALSE A. Contribution à la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique : informer c'est bien, éduquer c'est mieux. Paris : ed Alinéa, 2006, p. 19-27.
26. PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Hépatite C. Paris : ed EDK, 2004, p. 419-429.
27. GOURNAY J, RICHOU C. Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie. Gastroentérologie Clinique et Biologie. Paris : ed Masson, 2002, p. 60-75.
28. VIDAL 2006. URSOLVAN® p.2187. Vaccin ENGERIX B® p. 2192-2193. Vaccin HAVRIX® p.2195. VIRAFERONPEG p. 2265-2268.
29. Protocoles en Gynécologie-Obstétrique, Service de Gynécologie-Obstétrique, Médecine fœtale et de la Reproduction. CHU Nantes. Ed 2006. p. 28.
30. BAILY F, BOTTE C, CIRIBILLI JM. Hépatites virales. Progrès en hépatogastroentérologie 9. Lassay les Châteaux : ed doin, 1993, 187 p.
31. MARCELLIN P, LAURENCEAU T. Cent questions sur l'hépatite C. Paris : Frison-Roche, 2003, 4<sup>e</sup> éd, 148 p.
32. Hépatite C : dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. INPES, 2007, 55p.

33. Hépatite C : du dépistage au traitement, questions et réponses à l'usage des patients. INPES, 2007, 73p.

### **Sources électroniques**

34. BOIVIN, Annie. Assemblage in vitro de la nucléocapside du virus de l'hépatite C. Th : Biologie. : Laval : 2006. Format html. Disponible sur : [archimede.bibl.ulaval](http://archimede.bibl.ulaval).
35. Dépistage de l'hépatite C 2000 – Population à dépister et modalités de dépistage – Recommandation du comité d'expert réuni par l'ANAES. Format PDF. Disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
36. Conférence de consensus 2002 : Traitement de l'hépatite virale C. Format PDF. Disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
37. Programme nationale de lutte contre l'hépatite C, 1998, Direction générale de la Santé et direction des hôpitaux. Format HTML. Disponible sur [www.affection.org](http://www.affection.org).
38. BHOLA K, McGUIRE W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? Departement of Paediatrics and Child Health, Australian National University Medical School, Camberra, Australia, 2006. Format texte. Disponible sur: [www.archdischild.com](http://www.archdischild.com).
39. Cholestase gravidique : prise en charge 2007. Compte rendu du 4<sup>e</sup> congrès de Gynécologie Obstétrique et reproduction de la Côte d'Azur du 13 et 15 septembre 2007. Format PDF. Disponible sur : [www.gynazur-2007.com](http://www.gynazur-2007.com).



# ANNEXES

*Questionnaire EpiData*

**HEPATITE C ET GROSSESSE : Influence de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la cholestase intra hépatique gravidique  
- Etude rétrospective au CHU de Nantes -**

**Résumé**

Le but de notre étude était de déterminer l'interaction entre l'hépatite virale C (VHC) et la cholestase intra hépatique gravidique (CIH).

*Méthode* : nous avons réalisé une étude rétrospective à la maternité du CHU de Nantes, du premier janvier 1996 au 31 décembre 2007.

*Résultats* : Sur les 39 355 accouchées, nous avons identifié 130 femmes VHC(+) et 136 CIH (0,35%) dont 18 avaient une sérologie VHC(+)(13,8 %). Les femmes infectées par le VHC développaient davantage de CIH que les femmes non infectées ( $p < 0,01$ ), avec un risque relatif  $RR = 49,35 \pm (29,01-74,03)$ . Parmi les femmes qui développaient une CIH, celles VHC(+) avait des transaminases et une concentration sanguine des acides biliaires significativement moins élevés que les femmes VHC(-).

*Conclusion* : Les résultats suggèrent que l'infection par le VHC prédisposerait au risque de CIH mais que l'expression biologique des CIH des femmes VHC(+) est moins sévère que celle des femmes non infectées.

*Mots clés* : virus de l'hépatite C, hépatite virale C, hépatite C chronique, cholestase intra hépatique gravidique, hépatopathie gravidique.