

Foie et grossesse

MODULE 3

Olivier CHAZOUILLÈRES (1), Yannick BACQ (2)

(1) Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12 ; (2) Hépatogastroentérologie, Hôpital Trousseau, 37044 Tours Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

LE FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

HÉPATOPATHIES GRAVIDIQUES

- Grossesse intrahépatique
- Hyperemesis gravidarum
- Stéatose hépatique aiguë gravidique
- Lésions hépatiques de la pré-éclampsie
- Cholestase intrahépatique gravidique

HÉPATOPATHIES AIGUËS INTERCURRENTES

- Lithiase biliaire
- Hépatites virales
- Infection urinaire
- Hépatites médicamenteuses
- Syndrome de Budd-Chiari

HÉPATOPATHIES CHRONIQUES

- Hépatites virales
 - Virus de l'Hépatite B
 - Virus de l'Hépatite C
- Hépatopathies auto-immunes
 - Hépatite auto-immune
 - Maladies cholestatiques

CONCLUSION

Les hépatopathies observées au cours de la grossesse peuvent être classées en 3 groupes : a) les hépatopathies gravidiques qui sont liées à la grossesse de manière spécifique ; b) les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite au cours de la grossesse ; c) les hépatopathies chroniques qui peuvent être révélées par la grossesse ou plus souvent diagnostiquées fortuitement au cours de la grossesse.

Les hépatopathies dites gravidiques sont représentées par la grossesse intrahépatique, l'*hyperemesis gravidarum*, la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), les lésions hépatiques de la pré-éclampsie, et la cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) (tableau I). Elles ne doivent pas être méconnues, car certaines d'entre elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la mère ou de l'enfant. Avant de les aborder, il est utile de rappeler quelques modifications physiologiques liées à la grossesse [1].

Le foie au cours de la grossesse normale

Des vomissements sont fréquents en début de grossesse et sont considérés comme physiologiques lorsqu'ils ne déterminent

CONTENTS

Liver and pregnancy

Olivier CHAZOUILLÈRES, Yannick BACQ

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D84-D91)

LIVER IN NORMAL PREGNANCY

PREGNANCY-RELATED LIVER DISORDERS

- Intrahepatic pregnancy
- Hyperemesis gravidarum
- Acute fatty liver of pregnancy
- Preeclampsia-associated liver disorders
- Intrahepatic cholestasis of pregnancy

INTERCURRENT ACUTE LIVER DISEASES

- Biliary lithiasis
- Viral hepatitis
- Urinary infection
- Drug-induced liver disorders
- Budd-Chiari syndrome

CHRONIC LIVER DISEASES

- Viral hepatitis
 - Hepatitis B virus
 - Hepatitis C virus
- Auto-immune liver diseases
 - Auto-immune hepatitis
 - Cholestatic diseases

CONCLUSION

pas d'altération de l'état général ni d'anomalies biologiques. En revanche, des vomissements ou des nausées doivent être considérés comme pathologiques lorsqu'ils débutent après le 1^{er} trimestre ou en cas d'anomalies biologiques associées. Les angiomes stellaires et l'érythrose palmaire qui apparaissent au cours de la grossesse ne sont pas liés à une insuffisance

Tableau I. – Maladies hépatiques et grossesse.

Liver diseases and pregnancy.

Hépatites gravidiques spécifiques de la grossesse

- *Hyperemesis gravidarum*
- Cholestase intra-hépatique gravidique (CIG)
- Lésions hépatiques de la toxémie gravidique
- Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)
- Grossesse intra-hépatique

Hépatites aiguës intercurrentes non spécifiques

Hépatites chroniques

hépatocellulaire et disparaissent le plus souvent après l'accouchement.

La grossesse elle-même entraîne des modifications de certains tests hépatiques [2] (tableau II). L'activité sérique des phosphatases alcalines s'élève au 3^e trimestre, principalement du fait du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire. Les concentrations sériques des protéides totaux et de l'albumine diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution. L'activité sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) diminue modérément en fin de grossesse. La bilirubinémie diminue modérément dès le 1^{er} trimestre. L'activité sérique de la 5'nucléotidase est normale ou modérément augmentée. En revanche, d'autres tests hépatiques sont peu ou pas modifiés par la grossesse. L'activité sérique des aminotransférases (ou transaminases), en particulier de l'alanine aminotransférase (ALAT), reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique. Le taux de prothrombine (TP) qui est utilisé en routine pour évaluer le pronostic des hépatopathies n'est pas diminué au cours de la grossesse normale. Cependant, le taux de certains facteurs de la coagulation (I et VIII en particulier) est augmenté. Des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires ont également été décrites. Cependant, la concentration sérique des acides biliaires totaux, mesurée à jeun, n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse.

La concentration sérique du cholestérol total est normale ou diminuée au premier trimestre puis augmente progressivement jusqu'au troisième trimestre. Les concentrations sériques des triglycérides et des phospholipides sont augmentées au deuxième et au troisième trimestre.

À l'examen échographique, les voies biliaires intra- et extra-hépatiques ne sont pas modifiées au cours de la grossesse normale. La vidange vésiculaire est ralentie et un résidu vésiculaire persiste après le repas et tout au long de la journée. Le volume vésiculaire augmente dès le 1^{er} trimestre. Un sludge vésiculaire est observé chez environ 30 % des femmes enceintes. Il disparaît le plus souvent dans l'année qui suit l'accouchement. Il est inutile d'examiner systématiquement la vésicule biliaire à l'occasion des échographies obstétricales de surveillance, car une lithiase vésiculaire asymptomatique ne nécessite aucun traitement.

Tableau II. – Interprétation des tests hépatiques au cours de la grossesse.
Liver function tests in pregnancy.

Tests non modifiés par la grossesse :
Transaminases (ALAT, ASAT)
Taux de prothrombine
Concentration sérique des acides biliaires totaux (à jeun)
Tests modifiés par la grossesse* :
Phosphatases alcalines (augmentation au 3 ^e trimestre)
Bilirubinémie (diminution dès le 1 ^{er} trimestre)
GGT (diminution en fin de grossesse)
Albuminémie (diminution dès le 1 ^{er} trimestre)
5'nucléotidase (augmentation modérée)

* Diminution ou augmentation par rapport aux valeurs observées chez des femmes non enceintes.

Tableau III. – Principales circonstances de diagnostic d'une hépatopathie gravidique.

Signs and symptoms of liver diseases in pregnancy.

Prurit
Nausées ou vomissements
Hypertension artérielle et protéinurie
Douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit
Polyurie et polydipsie sans diabète sucré
Ictère
Thrombopénie

Hépatopathies gravidiques

Les principales circonstances et les éléments du diagnostic sont indiqués dans les tableaux III et IV.

Grossesse intra-hépatique

L'implantation extra-utérine d'une grossesse au niveau du foie est exceptionnelle. Le diagnostic est fait grâce à l'échographie ou l'examen tomographique [3]. L'interruption de la grossesse par laparotomie est recommandée en raison du risque de rupture.

Hyperemesis gravidarum

L'*hyperemesis gravidarum* correspond aux vomissements gravidiques incoercibles du premier trimestre. Ils entraînent un amaigrissement et des troubles électrolytiques qui motivent le plus souvent une hospitalisation. La prévalence de l'*hyperemesis gravidarum* est de 0,3 à 1 % des grossesses. La cause exacte de cette affection n'est pas connue et l'origine semble multifactorielle [4]. Il existe fréquemment des anomalies des tests hépatiques avec parfois une hypertransaminasémie importante (jusqu'à 50 fois la normale) et éventuellement un ictère. L'ictère disparaît après la correction des troubles hydroélectrolytiques et l'arrêt des vomissements. Des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke secondaires à une carence en vitamine B1 ont été observés. Le traitement comporte habituellement l'isolement, la correction des désordres hydroélectrolytiques, une nutrition parentérale com-

Tableau IV. – Principaux éléments du diagnostic d'une hépatopathie au cours de la grossesse.

Main diagnostic features of liver diseases in pregnancy.

Interrogatoire
Terme de la grossesse, antécédents de prurit au cours d'une grossesse ou d'une contraception orale, prises médicamenteuses, prurit, douleurs abdominales, nausées, vomissements.
Examen clinique
Température, pression artérielle, protéinurie, vésicules herpétiques sur la peau ou les muqueuses, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit.
Examens biologiques
Tests hépatiques de routine, créatininémie, uricémie, hémogramme avec plaquettes, TP ± Facteur V, sérologies des hépatites virales (A, B, C) et du cytomégalovirus, éventuellement mesure de la concentration sérique des acides biliaires totaux (non inscrite à la nomenclature).
Examen cyto bactériologique des urines
Echographie du foie et des voies biliaires
Contrôle des tests hépatiques à distance de l'accouchement

portant un apport de vitamine B1, et éventuellement un antiémétique ou une corticothérapie [5, 6].

Stéatose hépatique aiguë gravidique

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une maladie potentiellement mortelle du troisième trimestre (beaucoup plus rarement du deuxième trimestre) dont le pronostic a été radicalement transformé par le déclenchement précoce de l'accouchement [7]. À Los Angeles et à Santiago du Chili, la prévalence a été évaluée à un cas pour 6 659 et 15 900 grossesses respectivement [8, 9]. Elle pourrait être sous-estimée, puisque récemment, la prévalence a été évaluée à un cas pour 1 000 accouchements au Pays de Galles [10]. En France, la prévalence n'est pas connue mais il est clair que la stéatose hépatique aiguë gravidique est beaucoup plus rare que la cholestase intra-hépatique gravidique ou l'atteinte hépatique liée à la pré-éclampsie. Cette rareté ne doit pas faire méconnaître le diagnostic qui doit être facilement évoqué au cours du troisième trimestre.

La stéatose hépatique aiguë gravidique peut survenir chez une patiente ayant déjà eu plusieurs grossesses normales. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales en particulier épigastriques, ou une polyuro-polydipsie. L'ictère qui était autrefois quasi-constant peut actuellement être absent dans les formes diagnostiquées très précocement. Une hypertension artérielle ou une protéinurie sont fréquentes (jusqu'à 50 % des cas). En l'absence de traitement, la maladie peut évoluer vers une encéphalopathie hépatique.

L'activité sérique des aminotransférases est habituellement augmentée de façon modérée (≤ 10 N). La bilirubinémie est presque toujours augmentée. Dans les formes sévères, les taux de prothrombine, du facteur V, et du fibrinogène sont diminués et il peut exister une hypoglycémie. Une thrombopénie est fréquente, associée ou non à d'autres signes de coagulopathie de consommation. La thrombopénie peut révéler la maladie. Une insuffisance rénale, le plus souvent fonctionnelle, et une hyperuricémie sont également fréquentes.

L'échographie retrouve inconstamment un foie hyperéchogène. L'examen tomodensitométrique du foie peut être utile pour le diagnostic de stéatose en montrant une densité hépatique égale ou inférieure à celle de la rate. Dans ce cas, il est utile de refaire un examen tomodensitométrique quelques jours après l'accouchement, puis à distance de l'accouchement. La stéatose microvacuolaire liée à la grossesse est souvent hétérogène comme c'est le cas pour les stéatoses macrovacuolaires d'origine nutritionnelle [7].

Dans certains cas, les examens d'imagerie ne permettent pas de confirmer le diagnostic. La biopsie hépatique est alors utile mais il nous semble préférable de la faire après l'accouchement. Les contre-indications habituelles de la biopsie hépatique doivent être respectées et, en cas de troubles de l'hémostase, la biopsie hépatique peut être effectuée par voie transveineuse dans un centre qui a une bonne expérience de cet examen. La principale lésion histologique est la stéatose microvésiculaire, qui laisse le noyau en place, au centre de l'hépatocyte. De rares foyers de nécrose hépatocytaire peuvent être trouvés mais il n'y a jamais de nécrose massive comme cela est observé dans les hépatites fulminantes [11]. La stéatose disparaît rapidement après l'accouchement. Une coloration spécifique des graisses (Oil Red O) peut être utile lorsque la stéatose est minime [7]. En pratique, il faut envoyer le prélèvement en anatomopathologie dans un tube sec sans fixateur.

Avant 1970, la stéatose hépatique aiguë gravidique était considérée comme une maladie le plus souvent mortelle pour la

mère et l'enfant. En effet, la mortalité maternelle était très élevée de l'ordre de 90 % pour les cas publiés. Le pronostic a été transformé par l'accouchement précoce [12]. Actuellement, le pronostic maternel est bon à condition qu'il n'y ait pas de retard au diagnostic. Le pronostic foetal est également amélioré par l'accouchement précoce.

La stéatose hépatique aiguë gravidique peut récidiver (rarement) lors des grossesses ultérieures et les patientes doivent en être informées. Les grossesses ultérieures sont l'objet d'une surveillance clinique et biologique (tests hépatiques et numération plaquettaire) au cours du troisième trimestre [7].

La physiopathologie de la stéatose hépatique aiguë gravidique n'est pas parfaitement caractérisée. Des associations à un déficit en *long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase* (LCHAD), une enzyme de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, ont été rapportées [13-15]. Dans ces cas, le fœtus était habituellement homozygote pour le déficit et les deux parents hétérozygotes. Ainsi, un déficit foetal de la bêta-oxydation des acides gras peut entraîner une stéatose aiguë chez la mère en fin de grossesse. Ces anomalies génétiques, décrites initialement aux États-Unis, n'ont pas été retrouvées dans une étude française [16] ni dans une étude récente américaine [17]. Ceci suggère qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique est voisine. En cas de déficit enzymatique au niveau de la bêta-oxydation, la maladie peut se révéler brutalement chez l'enfant après la naissance. En pratique, lorsqu'une femme est atteinte d'une stéatose aiguë au cours de la grossesse, il faut avertir les pédiatres afin de surveiller les enfants dès la naissance et de rechercher un déficit héréditaire de la bêta-oxydation des acides gras. Il est donc recommandé de dépister la principale mutation (G1528C) du gène codant pour la LCHAD par les techniques de biologie moléculaire chez l'enfant et les deux parents [18].

L'évacuation utérine précoce est le principal traitement de la stéatose hépatique aiguë gravidique. Dès que le diagnostic est fait, l'interruption de la grossesse doit être envisagée en urgence. De manière générale, si la patiente est en travail et qu'il n'y a pas de signes de souffrance foetale, l'accouchement peut être tenté par voie basse en surveillant soigneusement la mère et l'enfant. Lorsque le travail n'a pas débuté et que la maladie est peu sévère (absence de coagulopathie), un déclenchement peut être tenté. En revanche, lorsqu'il existe des signes de gravité, en particulier en cas de mort *in utero*, une césarienne en urgence est habituellement indiquée si le travail n'a pas débuté.

Dans les formes sévères, les complications infectieuses et hémorragiques qui sont actuellement la principale cause de mortalité doivent être prévenues. En cas de troubles de l'hémostase, une transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé doit être effectuée avant l'accouchement. Les patientes ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère doivent être surveillées dans un service de soins intensifs avant et après l'accouchement. La glycémie doit être surveillée et l'hypoglycémie traitée par une perfusion continue de sérum glucosé.

Lésions hépatiques de la pré-éclampsie

La pré-éclampsie ou pré-éclampsie-éclampsie ou encore toxémie gravidique est une maladie multisystémique du troisième trimestre, atteignant en particulier le système nerveux central, le rein, et le foie. Par définition, les deux principaux signes sont l'hypertension artérielle et la protéinurie. La pré-éclampsie est une complication relativement fréquente de la grossesse et s'observe chez 1 à 10 % des femmes. Elle est plus fréquente chez les nullipares et ne récidive pas systématiquement lors des grossesses ultérieures. On estime que les lésions hépatiques de la pré-éclampsie surviennent dans 2 à 5 % des grossesses avec

hypertension gravidique. Ces lésions sont secondaires à des dépôts intravasculaires de fibrine situés principalement au niveau des sinusoides périportaux. Elles sont initialement constituées de foyers de nécrose hépatocytaire, puis d'infarctus et d'hémorragies intra-hépatiques. Leur répartition dans le foie est hétérogène [19]. Ces lésions peuvent évoluer vers la formation d'un hématome intra-hépatique, le plus souvent sous capsulaire, et au niveau du lobe droit. La rupture de cet hématome est la principale complication de cette atteinte hépatique, le plus souvent due à un retard au diagnostic. Le diagnostic de ces lésions hépatiques peut être difficile lorsque l'hypertension artérielle est modérée. Des douleurs épigastriques typiquement en barre, ou de l'hypochondre droit, peuvent être révélatrices. L'ictère est rare à l'inverse de ce qui est observé dans la stéatose hépatique aiguë gravidique. Le diagnostic de l'hématome intra-hépatique repose habituellement sur l'échographie ou l'examen tomodensitométrique du foie, mais peut également être fait au cours de la laparotomie lors de la césarienne. Le syndrome HELLP (« hemolysis- elevated liver enzymes-low platelet count ») défini par l'association d'une hémolyse, d'une augmentation de l'activité des transaminases et d'une thrombopénie, survient chez 4 à 12 % des femmes ayant une pré-éclampsie sévère. Il s'agit d'un élément de mauvais pronostic qui justifie le transfert de la malade dans une unité spécialisée. L'extraction fœtale doit être, sauf cas particulier, rapidement envisagée [20-22]. Ce syndrome peut s'observer au décours de l'accouchement. Il s'agit d'une cause de calcifications hépatiques [23].

Le traitement des lésions hépatiques de la pré-éclampsie repose sur le traitement médical de la pré-éclampsie associé le plus souvent à l'évacuation utérine. Les infarctus hépatiques et les hématomes non rompus guérissent habituellement sans séquelles. En revanche, le pronostic d'une rupture hépatique est sévère. Le traitement repose sur la correction du choc hémorragique et la laparotomie en urgence afin d'évacuer l'utérus et de faire l'hémostase de l'hémorragie hépatique [24]. La difficulté de la prise en charge et la gravité du pronostic à ce stade, soulignent l'importance d'un diagnostic précoce avant la rupture.

Le diagnostic différentiel entre une stéatose hépatique aiguë gravidique et une pré-éclampsie avec atteinte hépatique peut être difficile ce d'autant qu'il existe des formes de chevauchement [25]. En pratique, dans ce cas, le point important est d'envisager rapidement l'interruption de la grossesse.

Cholestase intra-hépatique gravidique

La cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) survient durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse et disparaît après l'accouchement. La prévalence de la CIG en France a été évaluée entre 2 et 7 pour mille accouchements. Elle est plus fréquente dans les pays scandinaves, et surtout en Bolivie et au Chili [26] et de manière générale en cas de grossesse gémellaire. La cholestase se révèle par un prurit, le plus souvent généralisé mais prédominant au niveau du tronc, de la paume des mains et de la plante des pieds. Le prurit est un symptôme très désagréable pour la mère fréquemment responsable de troubles du sommeil. Il disparaît habituellement dans les heures ou les jours qui suivent l'accouchement et ceci est un critère de diagnostic important de la CIG. Dans 10 % des cas environ, un ictère apparaît après le prurit.

L'examen clinique est normal en dehors des lésions cutanées de grattage. L'activité sérique de l'ALAT est le plus souvent augmentée et fréquemment supérieure à 10 fois (jusqu'à 30 fois) la valeur supérieure de la normale [27]. Ceci peut faire suspecter une hépatite virale aiguë qui est facilement éliminée par les sérologies spécifiques. La concentration sérique des acides biliaires est augmentée. Sa mesure est surtout utile pour le diagnostic lorsqu'il existe un prurit et que l'activité sérique des

transaminases est normale [28]. La concentration sérique des acides biliaires et l'activité sérique de l'ALAT diminuent rapidement après l'accouchement. Malgré la cholestase, l'activité sérique de la GGT est normale ou modérément augmentée. Les bilirubinémies totale et directe sont normales ou augmentées selon l'intensité de la cholestase. La numération plaquettaire est normale. Le TP est également le plus souvent normal mais peut diminuer en cas d'ictère ou chez les malades traitées par la cholestyramine. Dans ce cas, le taux du facteur V est normal et le TP se corrige quelques heures après l'administration de vitamine K par voie parentérale.

À l'examen échographique, les voies biliaires ne sont pas dilatées. La vésicule biliaire peut être lithiasique, ce d'autant que sa prévalence est plus élevée sur ce terrain. Cependant, la lithiase vésiculaire n'est habituellement pas responsable des symptômes.

Le pronostic maternel est toujours favorable. L'hémorragie de la délivrance par hypovitaminose K doit être prévenue par l'administration parentérale de vitamine K. En revanche, le pronostic fœtal est plus réservé et la mortalité périnatale est augmentée. Les principales complications sont la prématurité et la mort *in utero* brutale. Le taux de prématurité est de l'ordre de 20 à 40 % mais varie largement selon les études. La prématurité est également augmentée en raison de la fréquence des grossesses multiples. La mortalité *in utero* est d'environ 1 à 3 %. La souffrance fœtale pourrait être en rapport avec des microinfarctus placentaires. La CIG est donc une grossesse à risque qui nécessite une surveillance régulière maternelle (TP et tests hépatiques) et fœtale (enregistrement du rythme cardiaque fœtal). Bien qu'il ait été trouvé une relation entre la concentration sérique des acides biliaires et les signes de souffrance fœtale, l'utilité de la mesure de cette concentration pour l'évaluation du pronostic fœtal et la conduite à tenir obstétricale n'a pas été démontrée.

La physiopathologie de la CIG est inconnue et probablement multifactorielle [26]. Les deux principaux facteurs sont génétiques et hormonaux. Les facteurs génétiques expliquent la survenue de cas familiaux et l'incidence particulièrement élevée de la CIG chez les indiennes Araucanos au Chili. Parmi les facteurs génétiques, des mutations du gène MDR3 (« multidrug resistance 3 ») pourraient jouer un rôle. La protéine MDR3, située au pôle canaliculaire des hépatocytes, permet la sécrétion des phospholipides dans la bile. Des mutations de MDR3 sont responsables de la cholestase intra-hépatique familiale progressive de type 3 (CIFP3), caractérisée par une augmentation de l'activité de la GGT [29] et de certaines formes de lithiase biliaire cholestérolique [30]. Il a été rapporté une mutation du gène MDR3 chez plusieurs membres d'une même famille, atteints de CIFP3 ou d'une cholestase au cours de la grossesse [31]. Dans cette famille, la mutation au niveau du gène MDR3 a été trouvée à l'état homozygote chez une personne atteinte de CIFP3 et à l'état hétérozygote chez 4 femmes atteintes de cholestase gravidique. Selon les auteurs, la présence de cette mutation à l'état hétérozygote pourrait être un facteur favorisant la survenue d'une cholestase au cours de la grossesse. De façon intéressante, une mutation hétérozygote de MDR3 a été rapportée chez une femme ayant présenté à différentes périodes de sa vie une lithiase biliaire et une probable CIFP3 [32]. D'autres mutations du gène MDR3 ont également été mises en évidence chez des malades atteints de cholestase gravidique sans notion de CIFP [33, 34]. Cependant, en France, les formes familiales sont rares et il est possible qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique durant la grossesse serait similaire mais dont la cause serait différente. En pratique, il semble intéressant de rechercher une mutation de MDR3 en cas de cholestase gravidique avec augmentation de l'activité de la GGT. Concernant les facteurs hormonaux, le rôle des estrogènes est bien établi chez les malades atteints de CIG [35]. Des anomalies du métabolisme de la progestérone ont également été mises en évidence chez ces

malades [36] et il a été montré qu'un traitement par la progestérone naturelle (Utrogestan®) prescrit durant la grossesse pouvait favoriser l'apparition d'une CIG [27, 37]. Les variations de fréquence de la maladie observées au cours du temps en particulier au cours des saisons, dans les pays Scandinaves et au Chili, suggèrent l'existence de facteurs exogènes. Ainsi, un déficit d'apport en sélénium pourrait favoriser la cholestase [38].

Le diagnostic différentiel entre une CIG et une hépatopathie cholestatique intercurrente est relativement facile. En l'absence d'ictère ou de fièvre, la cholestase est rarement liée à une pathologie lithiasique. En effet, bien que la lithiase biliaire soit plus fréquente au cours de la grossesse, elle se complique rarement. Une échographie du foie et des voies biliaires doit cependant être effectuée au moindre doute, en particulier en cas de fièvre, de douleurs, ou d'ictère. Elle doit être systématique lors du premier épisode. Une cholestase peut être uniquement liée à une infection urinaire, et inversement, une CIG peut être aggravée par une infection urinaire. Une infection urinaire doit donc être systématiquement dépistée et traitée. Une primo-infection à cytomégalovirus (CMV) durant la grossesse peut simuler une CIG lorsqu'elle se manifeste par un prurit et des anomalies des tests hépatiques. Le diagnostic repose habituellement sur la séroconversion anti-CMV. Cette séroconversion est plus facile à mettre en évidence si l'on dispose d'un sérum de référence prélevé en début de grossesse, par exemple pour une sérologie de la toxoplasmose, et conservé en sérothèque. Une hépatite médicamenteuse peut également être évoquée. De nombreux médicaments sont potentiellement hépatotoxiques par exemple la méthyl dopa utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle gravidique ou certaines phénothiazines parfois prescrites pour des vomissements [28].

Lorsqu'il existe un prurit durant la grossesse et que l'activité sérique de l'ALAT et la concentration sérique des acides biliaires sont normales, l'avis d'un dermatologue est nécessaire. En effet, certaines dermatoses prurigineuses de la grossesse nécessitent un traitement spécifique [39]. En l'absence de dermatose, il faut contrôler les tests hépatiques ultérieurement car les anomalies biologiques peuvent apparaître après le prurit [40].

Après l'accouchement, il est nécessaire de vérifier la normalisation des tests hépatiques. La persistance d'anomalies biologiques hépatiques 3 mois après l'accouchement doit faire rechercher une hépatopathie chronique. La cholestase récidive fréquemment lors d'une grossesse ultérieure ou plus rarement lors d'une contraception orale. En pratique, la CIG ne contre-indique pas une contraception orale faiblement dosée en œstrogènes mais il est préférable d'attendre la normalisation des tests hépatiques avant de la débiter. Il faut prévenir la malade du risque de récurrence et nous contrôlons habituellement les tests hépatiques après 3 mois de contraception.

L'objectif du traitement médical de la CIG est d'améliorer la tolérance du prurit et de diminuer la cholestase. La prise de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax®) le soir améliore la tolérance du prurit. La cholestyramine, à la dose de 8 à 16 grammes par jour, diminue l'absorption iléale des sels biliaires et accroît leur excrétion fécale. Le traitement doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée. L'action sur le prurit est instable. Chez les patientes ictériques ou traitées par la cholestyramine, il est utile de prévenir la carence en vitamine K, par exemple par une injection intramusculaire de 10 mg de vitamine K une fois par semaine. Plusieurs études ont montré que l'acide ursodésoxycholique (AUDC) était efficace chez les malades atteintes de CIG et que ce médicament était utile en cas de forme sévère [41-43]. Dans ces études cliniques il n'a pas été mis en évidence de toxicité de l'AUDC pour l'enfant. En France, selon l'AMM, l'AUDC peut être prescrit durant la grossesse dans des indications précises et validées. Compte tenu des données de la littérature, la cholestase gravidique est donc actuellement une

indication à l'AUDC, en particulier en cas de forme sévère, par exemple lorsque la cholestase débute avant la 34^e semaine d'aménorrhée, ou lorsqu'il existe un antécédent de mort *in utero*. La dose recommandée, atteinte progressivement est de 1 g/j en deux ou trois prises, jusqu'à l'accouchement. L'indication du traitement doit tenir compte du délai d'action de 1 ou 2 semaines de l'AUDC. Ainsi, il est probablement inutile de débiter le traitement en fin de grossesse si un déclenchement est envisagé dans les jours suivants. En effet, bien qu'il n'y ait pas de consensus universel, il est habituellement recommandé de déclencher l'accouchement avant le terme théorique, en particulier dans les formes sévères [44]. Ainsi, Rioseco et al. ont proposé de déclencher systématiquement l'accouchement à la 38^e semaine d'aménorrhée en l'absence d'ictère, et à 36 semaines d'aménorrhée, une fois que la maturité pulmonaire est atteinte, en cas d'ictère ou lorsque la bilirubinémie totale est supérieure à 30 µmol/L [45]. Le but de cette attitude systématique est de diminuer la fréquence de la mort *in utero* brutale, cette complication survenant le plus souvent en fin de grossesse [26]. Il faut noter que cette attitude systématique a été proposée avant l'utilisation de l'AUDC. De manière générale, les déclenchements systématiques avant l'obtention de la maturité pulmonaire ne sont habituellement pas justifiés. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.

Hépatopathies aiguës intercurrentes

Toutes les hépatopathies aiguës peuvent survenir de façon fortuite pendant la grossesse.

Lithiase biliaire

La lithiase biliaire est plus fréquente pendant la grossesse mais est rarement symptomatique. Des petits calculs vésiculaires apparus pendant la grossesse peuvent disparaître dans les mois qui suivent l'accouchement. Une cholécystite aiguë peut être révélée par des douleurs de l'hypochondre droit. Son diagnostic est facilité par l'échographie. Le traitement médical comprenant une antibiothérapie permet habituellement d'attendre le terme pour effectuer la cholécystectomie. Cependant, en cas de nécessité une cholécystectomie par coelioscopie peut être envisagée, en particulier au premier ou au deuxième trimestre [46].

Hépatites virales

Les hépatites virales sont la première cause d'ictère au cours de la grossesse. Le diagnostic d'une hépatite virale aiguë repose sur les mêmes arguments cliniques, épidémiologiques, et sérologiques qu'en dehors de la grossesse. Le pronostic maternel est peu ou non modifié par la grossesse en cas d'hépatite A, B, ou C. En revanche, en cas d'hépatite E, le risque d'hépatite fulminante est beaucoup plus élevée durant le troisième trimestre de la grossesse [47]. En France, l'hépatite E peut s'observer chez des patientes ayant voyagé récemment dans une zone d'endémie ou ayant été en contact avec des personnes revenant d'une zone d'endémie.

En cas d'hépatite virale B, le principal risque est la transmission périnatale du virus, qui doit être systématiquement prévenue par la sérovaccination du nouveau-né.

L'hépatite herpétique, due à Herpès Simplex Virus, est rare mais sévère au cours de la grossesse. Un traitement par aciclovir doit être débuté précocement [48]. Son diagnostic doit être évoqué devant une fièvre, une hypertransaminasémie importante, une leucopénie, et surtout la présence de vésicules sur la peau ou les muqueuses génitales.

Une hypertransaminasémie peut être liée à une primo-infection à cytomégalo-virus durant la grossesse. Le pronostic est surtout lié à l'atteinte foetale.

Infection urinaire

Une infection urinaire, même non fébrile, peut déterminer une cholestase transitoire ou aggraver une CIG [49]. Un examen cyto-bactériologique des urines doit donc être systématiquement effectué chez une femme enceinte ayant des anomalies des tests hépatiques.

Hépatites médicamenteuses

Bien que la fréquence des hépatopathies médicamenteuses soit probablement faible au cours de la grossesse, il est indispensable d'identifier toutes les prises médicamenteuses et d'évaluer leur imputabilité dans la survenue de l'hépatopathie. De nombreux médicaments sont potentiellement hépatotoxiques, par exemple la méthyl-dopa utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle gravidique [50] ou certaines phénothiazines parfois prescrites pour des vomissements [51].

Syndrome de Budd-Chiari

Des cas de syndrome de Budd-Chiari ont été observés durant le post-partum [52]. Il faut rechercher systématiquement une affection prothrombotique sous-jacente.

Hépatopathies chroniques

Les jeunes femmes atteintes d'hépatites chroniques ont le plus souvent un désir de grossesse, et sont parfois inquiètes du fait de leur méconnaissance sur le risque de la grossesse. En fait, la plupart des femmes atteintes d'hépatopathies chroniques peu sévères, en particulier virales, peuvent habituellement mener une grossesse à terme sans risque particulier. En revanche, la survenue d'une grossesse est rare chez les malades atteints d'une cirrhose sévère en raison de la diminution de la fertilité. En cas de varices œsophagiennes, la prévention des hémorragies repose très classiquement sur les bêta-bloquants et/ou la ligature endoscopique.

Lorsque l'hépatopathie est connue avant la grossesse, une surveillance de l'hépatopathie doit être instituée, ce qui nécessite une collaboration entre l'équipe obstétricale et un hépatologue. Certains traitements médicamenteux ne doivent pas être interrompus durant la grossesse en raison du risque de rechute lié à l'arrêt du traitement. C'est le cas par exemple d'un traitement immunosuppresseur prescrit pour une hépatite chronique auto-immune [53] ou de la D-pénicillamine utilisée comme chélateur du cuivre dans une maladie de Wilson [54]. D'autres médicaments, comme par exemple la ribavirine, sont formellement contre-indiqués durant la grossesse. Dans le cas de la ribavirine, il faut clairement informer la malade sur la nécessité d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et durant les 4 mois suivant son arrêt (tableau IV). Les jeunes femmes ayant bénéficié d'une transplantation hépatique peuvent mener une grossesse à terme. La grossesse doit être surveillée étroitement, en collaboration avec le centre de transplantation. Un délai d'au moins un an après la transplantation est recommandé. La fréquence de survenue d'une hypertension artérielle est accrue [55, 56].

L'hépatopathie chronique est parfois découverte de manière fortuite au cours de la grossesse. C'est surtout le cas des hépatites virales chroniques.

Hépatites virales

VIRUS DE L'HÉPATITE B

En France, le dépistage de l'antigène HBs est obligatoire au sixième mois de grossesse. Cette recherche doit être effectuée chez toutes les femmes enceintes, y compris celles qui ont été vaccinées contre le virus de l'hépatite B. Afin de prévenir la transmission périnatale, il faut sérovacciner, dès la naissance, tous les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs, quel que soit le niveau de la réplication virale du VHB. La sérovaccination, débutée dès la naissance, comporte une injection intramusculaire de gammaglobulines spécifiques anti-HBs (par exemple 200 UI), associée à la première injection vaccinale en intramusculaire dans un site différent. Une deuxième injection de gammaglobulines est habituellement effectuée à l'âge d'un mois en même temps que la deuxième injection vaccinale. Les injections ultérieures de vaccin doivent être faites selon le schéma vaccinal recommandé, par exemple au sixième mois dans le protocole à 3 injections (0-1-6 mois) ou au douzième mois dans le protocole à 4 injections (0-1-2-12 mois) qui était classiquement utilisé pour ces nouveau-nés à haut risque. Lorsque le nouveau-né est correctement sérovacciné, l'allaitement n'est pas contre-indiqué. Un contrôle de la sérologie virale B peut être effectué chez l'enfant après l'âge d'un an.

Le nouveau-né d'une mère infectée par le virus de l'hépatite Delta doit recevoir la même protection sérovaccinale que pour le VHB.

L'indication d'un traitement antiviral chez la mère sera discutée après l'accouchement.

VIRUS DE L'HÉPATITE C

Le dépistage de l'infection par le VHC n'est pas systématique au cours de la grossesse. Un test sérologique de dépistage peut être proposé, comme en dehors de la grossesse, en cas de facteur de risque reconnu, en particulier en cas d'antécédents de prise de drogue par voie intraveineuse ou nasale. La séropositivité anti-VHC est parfois mise en évidence par le lactarium. La cholestase gravidique serait plus fréquente chez les femmes infectées par le VHC [57].

En cas d'hépatite chronique virale C, l'activité sérique des transaminases diminue et souvent se normalise durant la grossesse. Cependant, l'ARN du virus de l'hépatite C reste détectable dans le sérum [58, 59]. Après l'accouchement, il est fréquent d'observer un phénomène de rebond sur l'activité sérique de l'ALAT.

À long terme, les conséquences de la grossesse sur l'histoire naturelle de l'hépatite C ne sont pas connues, ce d'autant que ces jeunes femmes peuvent bénéficier d'un traitement antiviral après la grossesse. De manière générale, la grossesse n'est donc pas déconseillée chez les jeunes femmes atteintes d'hépatite chronique virale C.

Il faut informer la mère du risque de transmission mère-enfant. Dans les études récentes, chez des mères séronégatives pour le VIH, ce risque de transmission du VHC variait de 0 à 10 % [58, 60]. Ce risque paraît plus élevé chez les mères co-infectées par le VIH. Il n'y a pas de risque de transmission lorsque l'ARN du VHC recherché par PCR est absent du sérum en fin de grossesse. Le rôle de l'allaitement dans la transmission mère-enfant du VHC n'a pas été démontré et actuellement l'allaitement n'est pas contre-indiqué [61]. L'infection par le VHC peut être mise en évidence chez l'enfant par la recherche de l'ARN du VHC par PCR à l'âge de 3 mois, ou par la persistance d'une sérologie positive après l'âge de 18 mois. En pratique, il est habituellement proposé à la mère d'attendre l'âge de 18 mois pour faire réaliser la prise de sang à son enfant. Si la sérologie

anti-VHC est encore positive, l'infection par le VHC doit être confirmée par la recherche de l'ARN du VHC par PCR. Le sérum doit être stocké de manière à pouvoir effectuer la PCR sur le même prélèvement. Si la sérologie est négative, on peut considérer que l'enfant n'est pas infecté par le VHC.

HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES

Au cours de la grossesse il existe une modification de l'équilibre de la réponse immunitaire Th1/Th2 en faveur de Th2. C'est la raison pour laquelle une maladie telle que la polyarthrite rhumatoïde, au cours de laquelle l'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, s'améliore pendant la grossesse (avec possible rebond pendant le post-partum) ; à l'inverse, la myasthénie, maladie dépendante de l'immunité humorale, s'aggrave clairement pendant la grossesse. Concernant les hépatopathies auto-immunes, la grossesse n'entraîne pas de modifications aussi caricaturales.

HÉPATITE AUTO-IMMUNE

La grossesse peut être associée à une rémission spontanée de l'hépatite auto-immune (HAI), mais la maladie peut également se révéler pendant la grossesse ou durant le post-partum. Les principales données proviennent d'une série récente ayant rapporté 35 grossesses chez 18 femmes atteintes d'HAI (avec cirrhose dans 7 cas) [53]. Deux femmes décédèrent (l'une pendant la grossesse par hypertension artérielle pulmonaire d'origine embolique, et l'autre 6 mois après l'accouchement par rupture de varices œsophagiennes). Il y eut 2 décès fœtaux après un accouchement prématuré. Un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur avait été administré au cours de 22 grossesses. Parmi les 31 naissances seuls 2 cas de malformations furent observés chez des enfants (dont la mère n'avait pas reçu d'azathioprine). Des poussées d'hépatites survinrent au cours de 4 grossesses (12,5 %), et également 4 fois durant le post-partum (12,5 %). Il n'existait aucun élément prédictif de ces poussées. Les principales conclusions de cette étude étaient les suivantes : a) une surveillance étroite (mensuelle par exemple) des transaminases est nécessaire pendant la grossesse et le post-partum, b) si un traitement ayant permis le contrôle de la maladie est en cours, il est prudent de le poursuivre pendant la grossesse, c) le traitement par azathioprine peut être poursuivi pendant la grossesse.

MALADIES CHOLESTATIQUES

Classiquement la cirrhose biliaire primitive (CBP) est aggravée ou révélée par la grossesse en raison de l'effet cholestatique des stéroïdes sexuels. Cependant, une quasi-normalisation des tests hépatiques a été rapportée chez des femmes enceintes ayant une CBP traitée par AUDC [62]. Cette amélioration pourrait être due à la combinaison de l'effet anticholestatique de l'AUDC et de la baisse de l'immunité cellulaire. Chez les femmes ayant une cholangite sclérosante primitive, la maladie peut devenir plus symptomatique pendant la grossesse, sans détérioration franche des tests hépatiques [63].

Conclusion

Le pronostic des hépatopathies gravidiques est lié à la précocité du diagnostic. La survenue d'une hépatopathie doit donc être facilement évoquée au cours de la grossesse et confirmée rapidement par un dosage des transaminases. La mise en évidence d'une augmentation de l'activité des transaminases doit toujours être considérée comme pathologique. La prise en charge des femmes enceintes ayant une hépatopathie (gravidique, aiguë intercurrente ou chronique) nécessite une collaboration régulière entre l'équipe obstétricale et l'hépatologue. Cette

collaboration est nécessaire pour progresser dans la connaissance de la physiopathologie et du traitement de ces maladies.

RÉFÉRENCES

1. Bacq Y, Zarka O. Le foie au cours de la grossesse normale. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:767-74.
2. Bacq Y, Zarka O, Brechot J-F, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver Function tests in normal pregnancy : a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-4.
3. Harris GJ, Al-Jurf AS, Yuh WTC, Abu-Yousef MM. Intrahepatic pregnancy. A unique opportunity for evaluation with sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *JAMA* 1989;261:902-4.
4. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:835-49.
5. Riely CA. Practice guidelines. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1728-32.
6. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum : a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:921-4.
7. Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:109-15.
8. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure : a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-95.
9. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, et al. Acute fatty liver of pregnancy : a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994;35:101-6.
10. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876-80.
11. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy. A clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.
12. Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983;24:340-4.
13. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339-45.
14. Sims H, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:841-5.
15. Ibdah JA, Bennet MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
16. Mansouri A, Fromenty B, Durand F, Degott C, Bernuau J, Pessayre D. Assessment of the prevalence of genetic metabolic defects in acute fatty liver of pregnancy. *J Hepatol* 1996;25:781.
17. Maitra A, Domiati-Saad R, Yost N, Cunningham G, Rogers BB, Bennett MJ. Absence of the G1528C (E474Q) mutation in the alpha-subunit of the mitochondrial trifunctional protein in women with acute fatty liver of pregnancy. *Pediatr Res* 2002;51:658-61.
18. Ibdah JA, Yang ZY, Bennet MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;71:182-9.
19. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1138-44.
20. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome : a review of diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1998;22:118-33.

21. Curtis WM, Weinstein L. A review of HELLP syndrome. *J Perinatol* 1999;9:38-43.
22. Pottecher T. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie (texte court). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:121-32.
23. Costentin L, Zafrani E-S, Dhumeaux D, Mallat A. Constitution rapide de calcifications intra-hépatiques au décours d'un syndrome HELLP. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:802-3.
24. Ralston SJ, Schwaitzberg SD. Liver hematoma and rupture in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:141-8.
25. Bacq Y, Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy : the hepatologist's view. *The Gastroenterologist* 1993;1:257-64.
26. Bacq Y, Sapey T. Cholestase intrahépatique gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:705-13.
27. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic Hépatopathies of pregnancy : a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.
28. Bacq Y. Hépatopathies au cours de la grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:791-8.
29. Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, Cresteil D, Dumont M, Erlinger S, et al. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996;23:904-8.
30. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.
31. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.
32. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;124:1037-42.
33. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donalson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy : evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000;9:1209-17.
34. Gendrot C, Bacq Y, Brechet MC, Lansac J, Andres C. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003;40:32.
35. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.
36. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000;32:94-106.
37. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, et al. Effets de la progestérone naturelle micronisée sur le foie au cours du troisième trimestre de la grossesse. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:165-9.
38. Reyes H, Baez ME, Gonzales MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542-9.
39. Estève E. Conduite à tenir devant un prurit de la femme enceinte. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:634-8.
40. Kenyon AP, Nelson Piercy C, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women obstetric cholestasis : a longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1190-2.
41. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy : a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8.
42. Rodrigues CMP, Marin JGG, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999;45:446-52.
43. Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy : effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-8.
44. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.
45. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5.
46. Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surg Endosc* 1996;10:511-5.
47. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hep* 1997;4:51-4.
48. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML, et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991;100:239-4.
49. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy : Lessons from Chile. *Hepatology* 1982;2:87-96.
50. Picaud A, Walter P, de Préville G, Nicolas P. Hépatite toxique mortelle au cours de la grossesse. Discussion du rôle de la méthyllopa. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990;19:192-6.
51. Lewis JH. Drug hepatotoxicity in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:883-91.
52. Khuroo MS, Datta DV. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med* 1980;68:113-21.
53. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
54. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000;31:531-2.
55. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients : Course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:896-902.
56. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:671-85.
57. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:498-500.
58. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Coluci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
59. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32:293-9.
60. Grangé JD, Antoine JM, Amiot X. Virus de l'hépatite C et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1033-9.
61. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;31(suppl. 1) : 3-7.
62. Chazouillères O, Poupon R, Bonnand AM, Poupon RE. Pregnancy and ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment induce remission of primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology* 1998;28:545A.
63. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R, Broomé U. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996;16:326-30.