

# L'hépatite C chez la femme en âge de procréer. Etat de la question

## *Hepatitis C in women planning a pregnancy : current opinions*

**Ph. Langlet<sup>1,2</sup>, L. Lasser<sup>1</sup> et B. Sidi<sup>1</sup>**

Services d'Hépatogastroentérologie, <sup>1</sup>C.H.U. Brugmann, <sup>2</sup>CHIREC, Site Edith Cavell

### RESUME

*L'hépatite chronique C est un problème de santé mondial. La transmission verticale pourrait constituer la principale source de contamination chez l'enfant et poser un problème de santé publique. L'hépatite C ne constitue pas une contre-indication à la grossesse, même si celle-ci pourrait induire une aggravation histologique. L'hépatite C ne semble pas modifier le devenir de la grossesse mais la transmission materno-fœtale est à prendre en considération surtout chez les co-infectées VHC-VIH chez qui une césarienne doit être systématiquement proposée. L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Est discuté dans cet article le dépistage de l'hépatite C chez la femme envisageant une grossesse, dépistage qui pourrait être proposé systématiquement.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 487-91*

### ABSTRACT

*Chronic hepatitis C (VHC) is a worldwide public health issue. The mother-to-child transmission could be the main cause of hepatitis C infection in children.*

*Despite the risk of histological injuries, chronic hepatitis C is not a contra-indication to pregnancy. In patients with VHC, there is no evidence that the outcome could be modified.*

*In co-infected patients (VIH-VHC), a caesarean should be proposed taking into account the significant risk of mother-to-child transmission. Breast-feeding is not contra-indicated.*

*Systematic screening of VHC, discussed in this article, could be proposed in woman planning a pregnancy.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 487-91*

**Key words :** *hepatitis C, pregnancy, mother-to-child transmission, screening*

### INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est considérée maintenant comme un problème de santé publique mondial<sup>1,2</sup>. La prévalence du VHC dans la population européenne est estimée à 3 % alors que l'hépatite C est devenue la principale cause d'hépatite chronique et d'hépatocarcinome dans notre pays<sup>3</sup>.

L'infection par le VHC, qui affecte environ 1 % des Belges<sup>4</sup>, s'est d'abord propagée par la voie sanguine et notamment les transfusions. Actuellement, la réalisation systématique des tests sérologiques chez les donneurs de sang a réduit considérablement ce mode de transmission. L'usage des drogues, les tatouages et le *piercing* constituent actuellement les principaux mode d'acquisition de VHC en général et en particulier chez la femme en âge de procréer.

Comme la fréquence du VHC chez la femme enceinte semble identique à la population générale (environ 1 %)<sup>5,6</sup>, la transmission verticale pourrait constituer la principale source de contamination chez l'enfant.

Cet article discute des problèmes posés par l'infection du VHC chez la femme qui envisage une grossesse.

### EFFET DE LA GROSSESSE SUR L'HEPATITE C

Bien que l'hépatite C ne constitue certainement pas une contre-indication à la grossesse, celle-ci pourrait induire une aggravation de l'hépatopathie en raison d'une augmentation de l'activité immune en *post-partum*.

Une étude française<sup>7</sup> comparant deux groupes appariés a montré que l'activité nécrotico-inflammatoire et l'évolution de la fibrose hépatique étaient plus importantes chez les patientes atteintes d'hépatite C qui avaient eu une grossesse récente.

Deux autres études<sup>8,9</sup> ont montré par contre une diminution du taux de transaminases pendant la grossesse avec normalisation des taux chez 77 % des patientes pendant la grossesse<sup>9</sup> alors que l'évolution de la charge virale était variable<sup>8,9</sup>. Une réascension des transaminases était cependant notée après la grossesse ce qui va dans le sens des observations histologiques.

La question de la persistance éventuelle de l'aggravation histologique constatée après la grossesse reste inconnue.

## **EFFETS DE L'HEPATITE C SUR LA GROSSESSE**

Les informations publiées sur le devenir des grossesses chez les patientes atteintes d'hépatite C sont limitées. Bien que dans deux études<sup>9,10</sup>, le taux de césariennes soit significativement supérieur dans le groupe VHC positif par rapport au groupe VHC négatif, des conclusions semblent difficiles à tirer vu l'existence d'autres facteurs de risque confondants (20 % de toxicomanie active dans le groupe VHC positif).

Aucune différence dans la taille de naissance, dans le score d'Apgar ou dans les complications obstétricales n'a été notée, sous réserve du pouvoir statistique limité étant donné le petit nombre de patientes évaluées<sup>9,10</sup>.

## **TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE DE L'HEPATITE C**

Des taux de transmission materno-fœtale du VHC variant entre 5 % et 36 % selon les différentes populations étudiées (co-infectées avec le VIH ou non), la charge virale et la méthode de détection de celle-ci<sup>11,12</sup> ont été rapportées.

Actuellement chez la patiente mono-infectée par le VHC, le taux de transmission materno-fœtale est de 4 à 6 %<sup>13,14</sup> ; le mécanisme exact de transmission restant inconnu.

Une série de facteurs tels que la charge virale, la co-infection VIH et la toxicomanie intraveineuse active augmentent le risque de transmission materno-fœtale.

La plupart des études<sup>15-17</sup> indiquent que, plus la charge virale de la maman est élevée, plus le risque de transmission au bébé est important. Un taux supérieur à 2,5 millions de copies/ml a été considéré comme élevé dans une étude<sup>17</sup> mais en général le risque de la transmission verticale augmente au-dessus de 1 million de copies/ml.

Les résultats contradictoires s'expliquent notamment par des différences dans les moments de

réalisation des tests biologiques au cours de la grossesse.

La co-infection avec le VIH est considérée comme un facteur favorisant la transmission du VHC aux nouveau-nés<sup>17-20</sup> motivant la réalisation d'une césarienne systématique pour diminuer la transmission materno-fœtale. Cependant l'utilisation active de drogues I.V. par la mère a été relatée comme un facteur indépendant de transmission materno-fœtale<sup>21</sup>.

Dans l'étude la plus récente, en analyse multivariée, l'utilisation de drogues I.V. mais pas la co-infection par le VIH-1 " *per se* " était un facteur de risque majeur pour une transmission verticale<sup>21</sup>.

Aucune étude bien conduite n'a pu mettre en évidence une augmentation du risque en fonction du génotype ni de l'activité de la maladie (qui est généralement diminuée pendant la grossesse).

Un rôle potentiel de transmission du virus lors de procédures invasives comme l'amniocentèse a été évoqué bien que l'ARN ait été trouvé dans le liquide amniotique chez seulement 1 des 16 patients virémiques dans les 4 premiers mois de la grossesse dans une étude prospective<sup>22</sup>.

D'une manière générale, en l'absence de données scientifiques claires, les procédures invasives comme l'amniocentèse et le monitoring fœtal par cathéter veineux sont cependant déconseillées.

## **LA PRESENCE D'UNE HEPATITE C DOIT-ELLE INFLUENCER LE MODE D'ACCOUCHEMENT ?**

Il a été proposé que la transmission verticale du VHC comme celle du VIH puisse apparaître au moment de la délivrance et que la réalisation d'une césarienne élective, avant la rupture des membranes et le travail pourrait réduire le risque de transmission en éliminant le contact direct avec les sécrétions vaginales et le sang infecté durant le passage dans le défilé gynécologique. Certaines études sont en faveur de cette hypothèse<sup>11,17,20</sup> alors que d'autres ne confirment pas ces informations<sup>8,10,18</sup>.

Les discordances sont liées au petit nombre de patientes dans les études, l'absence de distinction entre césariennes réalisées avant ou après la rupture, d'autres encore ne précisaient pas si le travail avait débuté et quelle était sa longueur.

Dans une méta-analyse reprenant 11 études avec au moins 10 paires mère-enfant pour l'évaluation de la transmission, aucune différence statistique n'était mise en évidence entre la délivrance vaginale (4,3 % de transmission) et la césarienne élective (3 %)<sup>23</sup>.

Actuellement, les informations scientifiques disponibles ne permettent pas de recommander, en routine, la réalisation de césarienne élective pour les patientes infectées par l'hépatite C en dehors de la co-

infection par le VIH.

Cet élément est important car il implique que nous ne disposons pas actuellement de moyen thérapeutique permettant d'exclure une transmission verticale du VHC chez la femme enceinte d'autant plus que les traitements antiviraux sont contre-indiqués pendant la grossesse.

### L'ALLAITEMENT MATERNEL EST-IL POSSIBLE ?

Le VHC a été détecté dans le colostrum alors que sa présence dans le lait maternel est controversée<sup>24,25</sup>.

Les études qui ont examiné les taux de transmission lors de l'allaitement n'ont trouvé aucune différence significative de transmission entre les enfants allaités par le sein et ceux par le biberon<sup>8</sup>.

L'allaitement n'est donc pas actuellement contre-indiqué chez la patiente souffrant d'hépatite chronique C, comme le recommande le " *Center for Disease Control and Prevention* " (CDC) ainsi que la conférence de consensus européenne sur l'hépatite C<sup>26,27</sup>.

### UN DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DU VHC CHEZ LA FEMME QUI DESIRE UNE GROSSESSE EST-IL JUSTIFIE ?

Malgré la morbidité, la mortalité et les coûts économiques et sociaux considérables de l'hépatite C, la question d'un dépistage systématique de toutes les femmes enceintes ou envisageant une grossesse reste sans réponse claire.

En l'absence de données scientifiques sur le rôle préventif de la césarienne électorale dans la transmission verticale et compte tenu des contre-indications actuelles des traitements antiviraux chez la femme enceinte, un dépistage systématique de la femme enceinte est difficilement justifiable selon la plupart des collègues d'obstétriciens et pédiatres<sup>14,28</sup>. Il n'est actuellement pas recommandé par les différentes conférences de consensus.

Un dépistage ciblé chez la femme enceinte en fonction des facteurs de risque (Tableau) est par contre recommandé par certaines équipes locales ou autorités nationales<sup>14,30</sup>. Ce dépistage ciblé est en fait identique à celui recommandé dans la population générale en partant du fait que la prévalence est identique et qu'un dépistage systématique chez la femme enceinte n'est probablement pas coût-efficace. Le risque de fausses sérologies positives et l'impact psychologique potentiellement négatif associé chez la femme enceinte sont d'autres facteurs défavorables au dépistage systématique.

Cependant, le dépistage ciblé n'identifie qu'une minorité (24 %) des patientes atteintes d'hépatite C alors que lors d'un dépistage systématique, 98 % des patientes souhaitaient que ce dépistage leur soit

**Tableau : Arguments en faveur du dépistage sérologique du VHC chez la femme enceinte<sup>14,30</sup>.**

- Positivité VIH connue.
- Antécédent ou consommation active de drogues I.V.
- Antécédent ou consommation active de drogues I.V. chez le partenaire sexuel.
- Origine d'une région à haute endémicité (Asie, Afrique, Europe de l'Est et du Sud, Moyen-Orient).
- Transfusions de sang ou dérivés avant 1990.
- Hémodialyse en cours ou dans les antécédents.
- Histoire de *piercing* ou tatouage.
- Incarcération dans l'anamnèse.
- Elévation des transaminases.
- Histoire de fécondation *in vitro* d'un donneur anonyme.

proposé et plus de 90 % y participaient<sup>29</sup>.

Identifier les patientes asymptomatiques avec une maladie chronique potentiellement mortelle qui peut être guérie actuellement chez 60-80 % d'entre elles par interféron pegylé et ribavirine après la grossesse, est un concept important car l'éradication virologique est d'autant plus grande que la personne est jeune<sup>31</sup>.

De plus, même si la transmission materno-fœtale ne peut être prévenue, le diagnostic a des implications importantes pour la vie de tous les jours (consommation minimale d'alcool, éviter le surpoids, les médicaments hépatotoxiques), la santé publique et la décision de traitement.

Ce diagnostic permet aussi d'envisager un traitement ultérieur chez la patiente et éventuellement chez son enfant infecté avant les complications à long terme de cirrhose et d'hépatocarcinome. Il permet également au personnel soignant de prendre les précautions adéquates afin de diminuer le risque de contamination professionnelle.

Pour ces raisons et en l'absence de données claires sur l'utilité d'un dépistage systématique<sup>29</sup>, nous pensons personnellement qu'un dépistage systématique de l'hépatite C chez la femme enceinte pourrait tout autant se justifier que le dépistage ciblé.

Il serait encore plus utile de proposer un dépistage de l'hépatite C chez la femme qui envisage dans les trois ans une grossesse car son diagnostic pourrait lui permettre de décider d'un traitement antiviral avec, en cas de guérison, une absence de risque de transmission verticale. En pratique, nous préconisons un dépistage systématique chez la femme qui envisage une grossesse ou à défaut pendant la grossesse, ce qui est réalisé par bon nombre des gynécologues de nos institutions.

Des études plus robustes sur la prévalence de l'hépatite C chez la femme envisageant une grossesse, de coût-efficacité et d'évaluation de l'utilité d'un dépistage systématique avant la grossesse sont requises mais semblent difficiles à réaliser en pratique.

Une étude prospective concernant la fréquence, les caractéristiques du VHC chez la femme enceinte

sera initiée afin de répondre à certaines des questions posées.

Bien que la réalisation d'études randomisées soit peu probable, des études à plus large échelle clarifiant le rôle préventif de la césarienne dans la transmission verticale sont également souhaitables avant de recommander universellement un dépistage systématique.

Une anamnèse des facteurs de risque de l'hépatite C par le gynécologue et/ou le médecin traitant est indispensable à réaliser avant toute grossesse. L'information de la patiente sur la fréquence de l'hépatite C, le risque faible mais réel de transmission au bébé et sur le libre choix de dépistage systématique (notamment lors de la réalisation des autres sérologies) et de traitement éventuel de cette affection avant la grossesse, semble selon nous nécessaire compte tenu des avancées thérapeutiques.

## CONCLUSIONS

La prévalence de l'hépatite C chez la femme enceinte semble comparable à la population générale et constitue donc un problème de santé publique compte tenu des complications potentielles à long terme chez la femme et éventuellement chez l'enfant infecté. Bien que ni la grossesse ni l'allaitement ne soient contre-indiqués chez la patiente avec une hépatite C, il existe un risque de transmission verticale d'environ 5 % qui ne peut être prévenu par la césarienne électorale de manière claire actuellement en dehors de la co-infection VIH.

Un dépistage systématique avant la grossesse présente certains avantages compte tenu des limites du dépistage ciblé chez la femme enceinte et des contre-indications du traitement antiviral pendant la grossesse. Des études à plus large échelle, afin de clarifier le rôle de la césarienne électorale dans la prévention de la transmission ainsi que le développement d'autres antiviraux non contre-indiqués chez la femme enceinte, sont nécessaires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. WHO consultation group : Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1999 ; 6 : 35-47
2. Di Bisceglie AM : Hepatitis C. *Lancet* 1998 ; 351 : 351-5
3. Henrion J, De Maeght S, Deltenre P *et al* : Impact of hepatitis C virus infection on the aetiology of cirrhosis and hepatocarcinoma in three affiliated hospitals in southern Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002 ; 65 : 80-2
4. Van Damme P, Thyssen A, Van Loock F : Epidemiology of hepatitis C in Belgium : present and future. *Acta Gastroenterol Belg* 2002 ; 65 : 78-9
5. Marcellin P, Bernuau J, Martinot-Peignoux M *et al* : Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV1 negative pregnant women and their children. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 2151-5
6. Abergel A, Nicot T, Grangé JD *et al* : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV). *Hepatology* 1995 ; 22 : 348
7. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S : Effect of pregnancy on chronic hepatitis C : a case-control study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1328-9
8. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E : Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000 ; 31 : 751-5
9. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J *et al* : Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 ; 32 : 293-9
10. Hillemanns P, Dannecker C, Kimmig R, Hasbargen U : Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 543-7
11. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N *et al* : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 744-50
12. Resti M, Azzari C, Mannelli F *et al* : Mother to child transmission of hepatitis C virus : prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998 ; 317 : 437-41
13. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW : Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997 ; 315 : 333-7
14. Roberts EA, Yeung L : Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002 ; 36 : 106-11
15. Ceci O, Margiotta M, Marelllo F *et al* : Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women : a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 33 : 570-5
16. Lin HH, Kao JH, Hsu HY *et al* : Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 638-41
17. Okamoto M, Nagata I, Murakami J *et al* : Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 1511-4
18. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH *et al* : Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 355-9
19. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S *et al* : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995 ; 345 : 289-91
20. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT *et al* : Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000 ; 356 : 904-7
21. Resti M, Azzari C, Galli L *et al* : Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission : results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 567-72
22. Delamare C, Carbonne B, Heim N *et al* : Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid : a prospective study. *J Hepatology* 1999 ; 31 : 416-20
23. Yeung LT, King SM, Roberts EA : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001 ; 34 : 223-9

24. Ruiz-Extremera A, Salmeron J, Torres C *et al* : Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women : the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 511-6
25. Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R : Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1327-9
26. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998 ; 47 (RR-19) : 1-39
27. International consensus conference on hepatitis C : Conclusions. Organized under the auspices of the European Association for the Study of the Liver (EASL). *Ann Med Interne (Paris)* 1999 ; 150 : 449-53
28. Giles M, Hellard M, Sasadeusz J : Hepatitis C and pregnancy : An update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003 ; 43 : 290-3
29. Hutchinson SJ, Goldberg DJ, King M *et al* : Hepatitis C virus among childbearing women in Scotland : prevalence, deprivation, and diagnosis. *Gut* 2004 ; 53 : 593-8
30. Department of Health : Hepatitis C strategy for England. London, Department of Health, 2002
31. Poynard T : Treatment of hepatitis C virus : the first decade. *Semin Liver Dis* 2004 ; 24 (Suppl 2) : 19-24

**Correspondance et tirés à part :**

Ph. LANGLET  
C.H.U. Brugmann  
Service d'Hépatogastroentérologie  
Place A. Van Gehuchten 4  
1020 Bruxelles

Travail reçu le 18 février 2005 ; accepté dans sa version définitive le 3 juin 2005.