

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XIX
publié le 1^{er}.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1995*

HÉPATITES B ET C ET GROSSESSE

A. BONGAIN*

Nice

INTRODUCTION

Actuellement, les obstétriciens sont de plus en plus confrontés à la prise en charge de grossesses où les patientes présentent des infections virales. Si la conduite à tenir est claire pour l'hépatite B, il en est tout autrement pour l'hépatite C, essentiellement du fait de la jeunesse de sa découverte. Nous exposerons après des données générales sur les hépatites virales, l'hépatite B puis l'hépatite C avec un plan quasi similaire pour ces deux chapitres :

- description du virus ;
- épidémiologie, notamment chez la femme enceinte ;
- diagnostic et évolution ;
- évolution particulière en cours de grossesse ;
- la transmission materno-fœtale ;
- la prévention ;
- en pratique.

* Service de Gynécologie-Obstétrique - Hôpital Saint-Roch
BP 319 - 06006 NICE CEDEX

DONNÉES GÉNÉRALES SUR LES HÉPATITES VIRALES

Nous rappelons quelques données générales : la grande diversité biologique des virus des hépatites par leur appartenance à des familles différentes, leur taille, leur structure [le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN), tous les autres sont à acide ribonucléique (ARN)]; l'impossibilité pour le virus D (VHD) de se multiplier en l'absence du virus B ; une transmission oro-fécale pour les virus A (VHA) et E (VHE), parentérale et en particulier par le sang infecté pour les virus B, D, C ; la brièveté de la période de virémie et l'absence de risque de passage à la chronicité en ce qui concerne les hépatites A et E alors que les patients infectés par les autres virus peuvent être sources de contamination pendant de nombreuses années et sont exposés au risque d'une hépatite chronique, de l'apparition de cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (tableau I).

Diagnostic d'une hépatite virale

Il faut suspecter une hépatite devant un ictère, qui est un symptôme rare, ou le plus souvent, devant des signes cliniques prodromiques non spécifiques : asthénie, nausées, arthralgies, urticaire [21]. Plus rarement, les hépatites B et C peuvent donner des manifestations extra-hépatiques spectaculaires : périartérite noueuse, cryoglobulinémie, glomérulonéphrite, aplasie médullaire [14].

L'évocation clinique du diagnostic d'hépatite virale repose avant tout sur une mise en évidence d'un contexte épidémiologique favorisant. Bernuau [5, 6, 7] fait 4 recommandations devant toute hépatopathie aiguë chez une femme enceinte :

- le diagnostic étiologique doit toujours être obtenu rapidement ;
- certaines causes rares réclament des mesures thérapeutiques spécifiques et leur diagnostic est urgent ;
- en dehors de ces éventualités rares, l'interruption de l'administration de tous les médicaments est une nécessité absolue ;
- l'hospitalisation en hépatologie est nécessaire dès que le taux de prothrombine diminue à 50 % de sa valeur normale.

Il faut au préalable :

- affirmer la cytolyse : même sans ictère, une hépatite entraîne une cytolyse hépatique. L'hypertransaminasémie, presque toujours supérieure à 25 fois la normale, est sans valeur pronostique [6].

HÉPATITES B ET C ET GROSSESSE

*Tableau I.
Principales caractéristiques des virus A, B, C, D, E*

Virus	A	B	C	D	E
Famille	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Apparenté aux vironides	Caliciviridae
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Enveloppe	non	oui (Ag HBs)	oui	(oui) mais vient du VHB	non
Contamination	Orale, fécale, sexuelle	Sanguine, sexuelle, materno-fœtale	Sanguine, (sexuelle), (périnatale)	Parentérale, (sexuelle)	Orale, fécale
Période contaminante	2 à 3 semaines (précède ictere)	Tant qu' existe Ag HBs	Pour le savoir : PCR	Chronique	Incubation jusqu' à 8 semaines après le début
Incubation	2 à 3 semaines	2 à 3 mois	7 à 9 semaines	Co-infection ou surinfection VHB	4 à 5 semaines
Ictère	50 % des adultes 10 % des enfants	10 %	5 % voire moins	Cf. VHB	5 %
Risque transfusionnel	-	+	+	+	-
Hépatite fulminante	moins de 1/10000	0,05 à 0,1 % 80 % de décès	< 1 %	Cf. VHB	20 à 30 % 3e trimestre de grossesse
Hépatite chronique	0 (mais 7 % de rechutes)	10 % dont 20 % évoluent vers la cirrhose	Plus de 50 % dont 20 % évoluent vers la cirrhose	80 % si surinfection VHB	0
Thérapeutique antivirale	-	Vidarabine Interféron	Interféron	-	-
Prévention par vaccination	+	+	-	+	-

– évoquer une hépatite non virale, avant de se lancer dans les recherches des marqueurs sérologiques des hépatites virales. Au cours de la grossesse normale, l'activité sérique des transaminases reste dans les limites de la normale. Une hypertransaminasémie pendant la grossesse est toujours pathologique et traduit l'existence de lésions hépatiques ou biliaires sauf en cas de maladie musculaire où il existe alors une augmentation de la créatinine kinase [6]. Il faut savoir reconnaître les situations menaçant la vie de la mère et/ou du fœtus. Les principaux diagnostics d'hépatopathies qui surviennent en fin de grossesse sont les suivants [6] :

– une toxémie gravidique : les douleurs épigastriques ou sous-costales droites sont en rapport avec des lésions secondaires à des dépôts intravasculaires de fibrine périportaux entraînant des petits foyers de nécrose hépatocytaire ischémique, et plus rarement un hématome sous-capsulaire. Quand il existe une thrombopénie et des signes d'hémolyse intravasculaire associés, il faut évoquer un HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*), même dans les cas fréquents où, au début, il manque l'hypertension artérielle et la protéinurie ;

– la stéatose hépatique aiguë gravidique : elle est de 20 à 50 fois plus rare que les lésions hépatiques de la toxémie gravidique. Il faut l'évoquer devant des vomissements ou des nausées du 3^e trimestre, et l'ictère à bilirubine conjuguée n'apparaît qu'après au moins une semaine de symptômes ;

– la cholestase gravidique : de diagnostic aisé devant un prurit rapidement généralisé apparaissant dans la 2^e moitié de la grossesse. Les acides biliaires sériques sont presque toujours augmentés, ainsi que les transaminases avec un ictère à bilirubine conjuguée dans 20 à 30 % ; en revanche la gamma-glutamyl transférase (γ -GT) est toujours normale ;

– une hépatite herpétique : très rare, et à évoquer s'il existe une fièvre supérieure à 38,5°C, une forte hypertransaminémie entre 70 et 100 fois la normale, et parfois une leucopénie ;

– hépatopathies plus rares : syndrome de Budd-Chiari, une migration lithiasique dans la voie biliaire principale, hépatite médicamenteuse, un lymphome, une tuberculose, une congestion hépatique ou une lésion ischémique en rapport avec une cardiopathie, un rejet si patiente porteuse d'une allogreffe de foie.

Parfois il est découvert une hypertransaminasémie chez une patiente pauci ou asymptomatique comme un prurit discret, voire transitoire. Il peut s'agir d'une hépatite chronique B ou C mais aussi plus rarement d'une maladie de Wilson, d'un éthylisme chronique dissimulé.

La clinique et le bilan hépatique de base ne permettent pas de savoir quel est le virus en cause. La seule orientation est épidémiologique. L'interrogatoire recherche :

– un séjour récent à l'étranger ;

- la notion d'épidémie dans l'entourage ou la zone géographique ;
- les facteurs de risque : toxicomanie intraveineuse, partenaires multiples ou de pays d'endémie (Afrique, Asie du sud-est) ;

Mais le diagnostic étiologique d'hépatite virale aiguë repose avant tout sur les résultats des marqueurs sériques d'infection par les virus A, B, et D [50].

Toutefois la recherche acharnée d'une cause médicamenteuse doit être faite, même devant le tableau d'hépatite virale aiguë le plus évident en apparence : recherche draconienne de la consommation récente de tout xénotique (médicaments, tisanes, toxiques) éventuellement hépatotoxiques [6].

L'hépatite aiguë est a priori soit une hépatite A, soit une hépatite B. L'hépatite C est exceptionnellement observée à son début et sa découverte est en général fortuite. L'hépatite E existe mais s'observe essentiellement chez les personnes de retour d'un pays d'endémie connue : Inde ou Maghreb. Il faut éliminer une hépatite A ou B avant d'évoquer une hépatite C et E car prescrire une recherche de tous les marqueurs possibles sans discrimination est une attitude coûteuse.

Les examens de débrouillage sont peu nombreux : transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, anticorps anti-VHA, anti-HBc, anti-HBs et Ag HBs. La recherche des Ac anti-VHC et anti-VHE sera réalisée dans un deuxième temps. Chez les toxicomanes par voie intraveineuse, il existe un risque de cumul et il faut rechercher d'emblée une co-infection par le VHB et le VHC.

Surveiller une hépatite aiguë

Maintes hépatites sont d'évolution bénigne avec une symptomatologie discrète et il est inutile de faire subir au patient un excès d'examens biologiques. Les seuls impératifs sont de ne pas manquer une évolution gravissime et identifier les passages à la chronicité.

L'évolution vers une hépatite fulminante est favorisée par la prise de médicaments à passage hépatique. Il faut les interrompre dès le diagnostic posé et interdire l'alcool.

Quelle surveillance biologique proposer au patient ?

Habituellement la décroissance des transaminases est surveillée mais il est inutile de le faire toutes les semaines car il n'indique en rien la gravité de l'affection. L'examen capital est en fait le taux de prothrombine. Sa diminution est un signe de gravité et fait craindre la survenue d'une hépatite fulminante. Inférieur à 30 %, il impose une hospitalisation en urgence.

Une diminution du taux nécessite une répétition : un taux à 80 % devra être recontrôlé 24 à 48 heures plus tard.

Le passage à la chronicité est le second risque. Le risque de 10 % pour les hépatites B passe à 80 % lorsque le virus D est associé. La persistance de l'Ag HBs après 6 mois d'évolution signe la chronicité. Plus spécifiquement pour l'hépatite C, le diagnostic à la phase aiguë est exceptionnel et survient plutôt à la phase chronique qui existe dans plus de 50 % des cas.

HÉPATITE B

1. Description du virus [82]

En 1965, Blumberg décrit pour la première fois l'antigène Australia chez un aborigène. En 1970, la particule de Dane fut décrite. Depuis, d'énormes progrès ont été réalisés sur la connaissance de la structure du virus de l'hépatite B (VHB). Deux types de particules sont présents dans le sérum d'un sujet infecté : d'une part des particules infectieuses complètes, appelées particules de Dane, et d'autre part des enveloppes de virus vides et non infectieuses qui prennent la forme de billes ou de bâtonnets.

Le VHB est un petit virus de 42 nm de diamètre, à ADN, appartenant à la famille des hépadnaviridæ. Il est constitué de deux parties :

- une enveloppe portant l'Ag HBs, ou antigène de surface ;
- une nucléocapside porteuse de l'Ag HBc et Ag HBe. L'Ag HBe renferme le génome qui est un brin d'ADN circulaire avec une structure particulière car bicaténaire sur seulement 50 à 85 %. Cet ADN a été cloné et séquencé. Il existe 4 régions codantes. Elles correspondent aux antigènes de surface (gènes S et pré-S), à la protéine de la nucléocapside (gène C), à l'ADN polymérase (gène B) et un gène X dont la fonction est imprécise.

L'Ag HBc est associé au core du virus. Il n'est pas décelé à l'état libre dans le sérum mais dans le noyau des hépatocytes infectés. L'Ag Hbe, produit modifié de la région pré-C et du gène C, est également présent dans le core du virus. Il n'est retrouvé dans le sérum que lorsqu'il existe de l'Ag HBs.

2. Épidémiologie

Le VHB est présent dans toutes les populations du globe mais à des fréquences très variables qui varient selon le mode de vie, les facteurs socio-

HÉPATITES B ET C ET GROSSESSE

économiques et génétiques. Ainsi il atteint 20 % de la population dans certains pays africains ou asiatiques contre 0,1 % en occident en moyenne et 0,3 % en France.

Des épidémies importantes n'ont lieu que dans certaines conditions. Le nombre des porteurs est estimé à 280 millions dans le monde (5 % de la population mondiale), avec une prédominance dans le sud-est asiatique. Les groupes à risques sont les toxicomanes par voie intraveineuse, les enfants nés de mères infectées, les partenaires sexuels multiples, les hémodialysés, les hémophiles, les polytransfusés, les voyageurs en pays d'endémie, les personnels de santé.

Le tableau II rassemble les différents taux de portage de marqueurs d'infection par le VHB chez la femme enceinte. Ils sont très variables selon les pays mais tous ces chiffres ne sont pas toujours comparables car proviennent de méthodologies différentes ; pour certains, recherche que de l'Ag HBs alors que d'autres recherchent d'autres marqueurs.

L'incidence annuelle des hépatites B aiguës symptomatiques en France métropolitaine est de 10 à 15 cas pour 100 000 habitants. Dans la tranche d'âge 20-30 ans, cette incidence est maximale, atteignant 20 à 30 cas pour 100 000 sujets [25].

*Tableau II.
Prévalence des portages des marqueurs du VHB ou du VHC
chez la femme enceinte.*

Pays ou ville	n	Hépatite B	Hépatite C	Références
Suède	755	8,3 %	0,8 %	86
Cameroun	384	84,6 %	6,8 %	52
Porto Rico	997	9,2 %	1,9 %	17
Italie	1142	14,4 %	2,4 %	59
France	432	7,4 %	0,47 %	71
Caracas	211	2 à 13 %	0 à 19 %	58
Philadelphie	599	0,8 %	4,3 %	73
Limoges	9570	0,54 %	–	60
Besançon	–	1,12 %	–	15
Bretagne	3112	0,39 à 0,54 %	–	57
Paris	6605	7,6 %	–	75
Créteil	2367	–	1 %	64
Taiwan	–	–	1,24 %	45
Italie du nord	5672	–	0,7 %	48
Dallas	1005	–	2,28 %	8

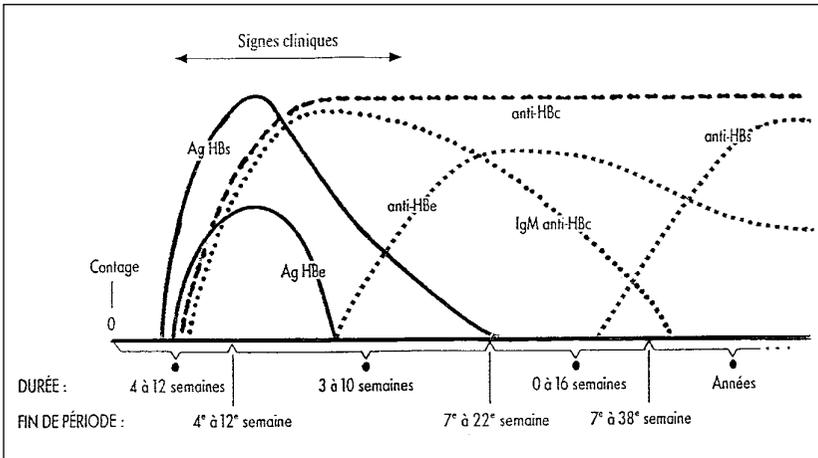
Dans les maternités françaises, la prévalence de l'Ag HBs est voisine de 1 %. Ce chiffre situe la France dans une situation intermédiaire entre le nord de l'Europe (prévalence de 0,1 %) et le sud (prévalence de 2 %). Parmi les 800000 naissances enregistrées, il naît chaque année, 8000 nouveau-nés de mère Ag HBs-positives, dont 2000 risquent d'être contaminés par le VHB. De plus, on estime à plus de 1000 le nombre d'hépatites B qui surviennent chaque année en cours de grossesse. Les femmes originaires de pays de forte endémie (Afrique, Asie) représentent environ les deux tiers des patientes Ag HBs-positives en région parisienne alors que la prévalence des femmes de métropole varie entre 0,7 et 0,9 %.

3. Diagnostic et évolution

La description du virus a permis de mettre en évidence différents antigènes (Ag) qui ont chacun une cinétique propre d'apparition et de neutralisation par des anticorps (Ac) spécifiques (figure 1).

Dans l'hépatite B aiguë, l'Ag HBs est le premier marqueur à apparaître, suivi par l'Ag HBe et l'Ac anti-HBc. En cas d'évolution favorable, l'Ag HBe disparaît et l'Ac anti-HBe apparaît. Puis de même, l'Ag HBs disparaît et l'Ac anti-HBs apparaît. Le statut sérologique du patient guéri est caractérisé par la présence d'Ac anti-HBs, anti-HBc et anti-HBe [83].

Figure 1.
Cinétique d'apparition des marqueurs du VHB.



Les différents marqueurs de l'hépatite B et leur signification [7] :

– l'Ag HBs signe la présence du virus chez la malade. Il est le premier à apparaître et peut persister des années chez les porteurs chroniques (sa présence plus de six mois constitue la définition de l'hépatite B chronique);

– l'Ag HBc n'est retrouvé que dans les hépatocytes. Il ne peut donc être mis en évidence dans le sang d'un malade;

– l'Ag HBe est présent pendant la phase multiplicative du virus. Sa présence chez un porteur chronique montre l'activité de l'infection et la grande contagiosité du patient. Ce marqueur est aujourd'hui parfois remplacé par la recherche de l'ADN viral, technique plus spécialisée mais plus fiable;

– l'Ac anti-HBc est le premier des anticorps à apparaître. Il est retrouvé presque en même temps que l'Ag HBs et il persiste pendant des années, souvent même toute la vie. Il s'agit donc du marqueur de choix pour mettre en évidence un contact avec le VHB. On peut doser soit l'Ac anti-HBc total qui mesure les IgG et les IgM, et qui a la cinétique d'apparition décrite plus haut; soit l'Ac anti-HBc IgM qui, mesurant uniquement les IgM, permet de mettre en évidence une infection récente;

– l'Ac anti-HBe apparaît à la disparition de l'Ag correspondant, signant l'arrêt de la réplication du virus. Dans les hépatites chroniques, il est parfois présent, parfois absent selon la forme clinique;

– l'Ac anti-HBs signe la guérison de l'hépatite B. Il existe une phase de latence entre la disparition de l'Ag HBs et l'apparition de l'Ac anti-HBs. Cette phase, appelée encore phase de fenêtre, peut être trompeuse puisque seul l'Ac anti-HBc y est présent.

Porteurs chroniques de VHB

Dans ce cas, il faut distinguer 2 situations selon qu'il existe ou non une réplication virale active qui traduit une infectivité et une évolutivité élevées. La réplication virale est attestée par la positivité de l'Ag HBe, la présence de l'ADN du VHB dans le sérum. En l'absence de réplication virale, l'ADN du VHB est absent du sérum et les Ac anti-HBe sont positifs.

La recherche de l'ADN du VHB viral dans le sérum peut se faire par 3 techniques :

– Le *dot blot hybridation test* : technique la plus ancienne et assez peu sensible (0,1 à 1 pg/ml ou 10^5 particules/ml). La plupart des patients Ag HBe positifs dont le sérum contient plus de 10^5 particules/ml sont positifs par ce test, et ceci est intéressant pour suivre l'évolution du taux de réplication sous traitement.

– L'hybridation spécifique avec amplification du signal : technique 60 à 100 fois plus sensible que la précédente.

– L'amplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) : 10000 fois plus sensible que le dot blot (10 particules/ml). L'ADN du VHB peut rester positif par PCR chez des patients dont l'hépatite chronique est guérie avec les autres marqueurs de répllication négatifs [49]. Donc, il ne semble pas raisonnable d'envisager un traitement antiviral chez des patients dont l'ADN du VHB n'est détectable que par PCR. L'avantage de cette technique est sa grande sensibilité mais avec des difficultés de standardisation et elle ne se fait pas en routine dans tous les laboratoires.

Spontanément, chez les malades porteurs chroniques du VHB, l'évolution se fait vers la perte des marqueurs de répllication virale (disparition de l'ADN du VHB) sérique et de l'Ag HBe à raison de 10 à 15 % de cas par an.

Quels marqueurs prescrire en pratique (tableau III)?

En fonction de ce que l'on cherche on sera amené à prescrire un panel de marqueurs différents :

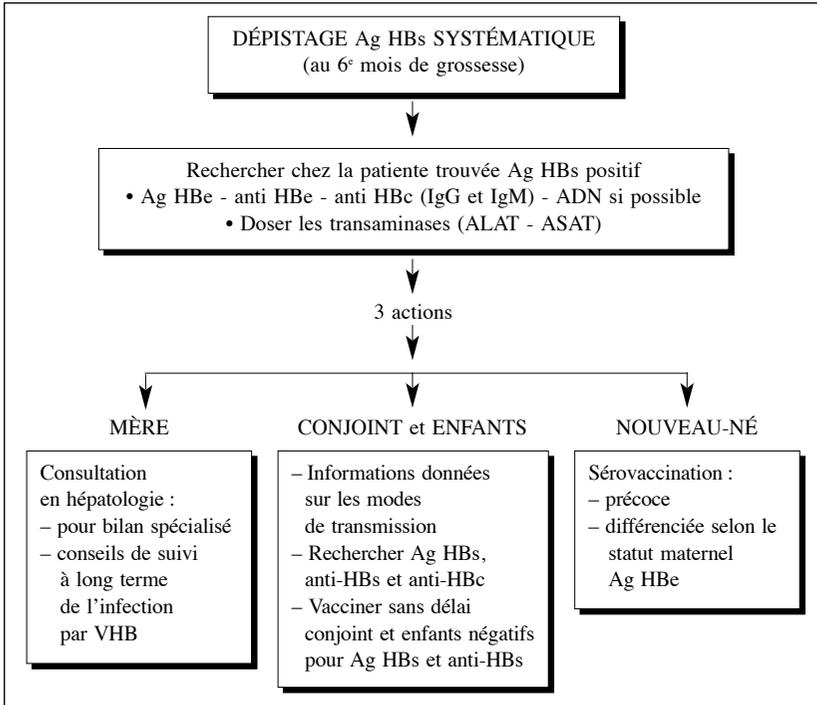
– identification d'une hépatite B aiguë : on recherche l'Ag HBs et l'Ac anti-HBc IgM. On peut également rechercher l'Ac anti-VHA IgM qui signerait une hépatite A en cours ;

– recherche d'un contact ancien ou récent avec le virus VHB : on recherche l'Ac anti-HBc total ;

*Tableau III.
Interprétation des marqueurs du VHB lors d'une recherche dans l'entourage d'un porteur de virus.*

	SGPT	Ag Hbs	Ac anti-Hbs	Ac anti-Hbc	Ag Hbe	Ac anti-Hbe
Hépatite aiguë début	+++	++	0	0	+	0
	+	+ (0)	0	++	+	0
	+ / N	+ / 0	0 / +	+	0	+
	N	0	+ (0)	+ (0)	0	+
Hépatite chronique	+	+	0	+	+	0
Porteur sain contagieux	N	+	0	+	+	0
	N	+	0	+	0	+
Vaccination (Ag Hbs)	N	0	+	0	0	0
(N = normal; Ac = anticorps; Ag = antigènes)						

Tableau IV
 Actions de prévention découlant de la mise en évidence d'une
 antigénémie HBs chez la femme enceinte [12].



– recherche d'un portage chronique ou d'une hépatite B en cours (c'est par exemple le cas du dépistage chez la femme enceinte) : on recherche l'antigène HBs. S'il est positif, on entreprendra la vaccination de l'entourage après une éventuelle recherche d'un contact antérieur permettant de retrouver d'autres porteurs chroniques (tableau IV). La pratique systématique au 6^e mois de la recherche de l'Ag HBs chez la femme enceinte est d'identifier au meilleur rapport coût/sensibilité, un maximum de patientes risquant de transmettre le VHB à leur enfant. En effet, la réduction du coût de ce séroépistage requiert le choix d'un seul marqueur d'infectivité parmi les Ag HBs et HBe, l'Ac anti-HBc et l'ADN HVB. Le meilleur profil incluant coût, sensibilité, spécificité et faisabilité du test revient sans conteste à l'Ag HBs. Chez les patientes trouvées Ag HBs positif, un bilan complémentaire sérologique associé au dosage des transaminases permet une classification utile au stade de l'infection et du degré de contagion des patientes (tableaux III et IV).

– suivi d’une hépatite B : un dosage de l’Ag HBs sera effectué au bout de 3 mois pour surveiller sa négativation. Si nécessaire, on répétera ce dosage ainsi que celui des transaminases.

Si l’hépatite B est chronique, on effectuera un suivi de l’Ag HBe, des transaminases et éventuellement de l’ADN viral et une prise en charge thérapeutique pourra être mise en place par une équipe spécialisée ;

– suivi de vaccination : dans certains cas, comme chez les sujets immunodéprimés, il pourra être utile de vérifier après vaccination le titre d’anticorps protecteurs. On recherche alors uniquement les Ac protecteurs : Ac anti-HBs. Un sujet est considéré comme protégé à un instant donné s’il a plus de 10 mUI/ml. Wood [91] a montré que le risque de ne pas répondre à la vaccination est plus élevé dans certains groupes de professionnels de santé : sexe masculin, index de masse corporelle élevé, tabagisme, âge élevé ;

– détermination du statut d’un membre de l’entourage d’un porteur du virus : la confrontation entre antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et anticorps anti-HBc IgM permet de définir la situation du sujet vis-à-vis du virus de l’hépatite (tableau IV).

4. Évolution particulière en cours de grossesse

Hépatite B aiguë

Le retentissement maternel d’une hépatite aiguë varie selon l’âge gestationnel, la cause et la sévérité de l’hépatite. L’hépatite B aiguë paraît plus mal tolérée au 3^e trimestre [5]. Le risque majeur d’hépatite fulminante est faible, de l’ordre de 1 pour 1000 et n’est pas augmenté par la grossesse, de même que le risque d’évolution chronique. Les hépatites virales aiguës sont la cause la plus fréquente d’ictère au cours de la grossesse [7], surtout dans les 2 premiers trimestres.

Les formes symptomatiques débutent par des douleurs des membres, des articulations et du dos, un urticaire, une fièvre, des nausées, de prurit et des douleurs abdominales. Ces symptômes initiaux non spécifiques peuvent engendrer une prise médicamenteuse susceptible d’aggraver la maladie.

Toute hépatite virale aiguë est facteur de prématurité, essentiellement au 3^e trimestre [29]. L’augmentation de la mortalité fœtale et maternelle est surtout observée dans les hépatites aiguës du 3^e trimestre et dans les pays du Tiers Monde [33, 34] mais pas en Europe, ni en Amérique du Nord [1]. Le pronostic des hépatites B sévères ne paraît pas modifié par l’interruption de la grossesse [12]. Chez le fœtus et le nouveau-né, il n’a jamais été rapporté d’hépatite B aiguë durant la période périnatale (20 SA au 7^e jour de vie). Les enfants congénitalement infectés développent une infection chronique [12].

Hépatite B chronique

Il ne semble pas que les lésions d'hépatite chronique active s'aggravent durant la grossesse. Cependant, les séroréversions Ac anti-HBe/Ag HBe (absence des 2 marqueurs) sont plus fréquentes en cours de grossesse. Ensuite, dans les 6 mois qui suivent le post-partum, le taux de séroconversions Ag HBe/Ac anti-HBe s'accélère et, chez les plus virémiques, une élévation des transaminases peut être notée. Ceci connote un accroissement de la réplication virale mais on en ignore l'influence sur la fréquence des complications de l'infection chronique HVB [12].

Les grossesses survenant sur un terrain de cirrhose post-hépatitique s'accompagnent fréquemment de rupture de varices œsophagiennes et de décompensation hépatique. Pourtant, pour certains hépatologues, une cirrhose post-hépatitique équilibrée ne contre-indique pas la grossesse [27].

5. Transmission materno-fœtale

Il existe un risque élevé de transmission materno-fœtale (verticale) du VHB, notamment chez les femmes avec réplication virale. La contamination lors de l'accouchement est attribuée soit à la déglutition de liquide infecté maternel, soit aux microtransfusions sanguines lors du travail [90]. La transmission prénatale est discutée. Pour certains, elle semble favorisée par les menaces d'accouchement prématuré qui pourraient entraîner des faillies dans la barrière placentaire [44].

Pour un enfant contaminé avant 3 mois, le risque d'évolution chronique est de 90 à 100 % [5].

Lors d'une hépatite B aiguë, le risque de transmission verticale n'est que de 10 % lors du 1^{er} au 2^e trimestre alors que ce risque dépasse 60 % au 3^e trimestre ou dans les 2 premiers mois du post-partum [22].

Lors de l'accouchement, le risque de transmission verticale est parallèle à l'état de réplication virale, caractérisé par la présence d'ADN du VHB dans le sérum maternel [40]. Moins de 10 % quand le taux d'ADN est inférieur à 10 pg/ml et plus de 80 % quand les taux sont élevés [42]. Mulligan [51] résume les facteurs favorisant la transmission verticale (tableau V).

Quand l'Ac anti-HBs est présent avant le 6^e mois, le risque est pratiquement nul alors qu'il persiste si cet anticorps n'est pas encore présent au 3^e trimestre [7, 76]. Ainsi, chez les femmes porteuses d'une hépatite B chronique, le risque de transmission est très important (70 à 90 %), l'enfant développant alors le plus souvent une hépatite chronique dans 85 % [40].

Si la transmission verticale survient essentiellement pendant la période périnatale par le contact du nouveau-né avec le sang et les sécrétions lors du passage par la filière génitale lors de l'accouchement [55], la césarienne ne

Tableau V.

Facteurs favorisant la transmission materno-fœtale du VHB.

Facteurs épidémiologiques et cliniques

- Hépatite aiguë en fin de grossesse ou à l'accouchement
- Asiatique ou Africaine
- Membre de la fratrie plus âgé atteint
- Prématurité (?)

Facteurs immunologiques

- Taux maternels élevés d'Ag HBs et HBe
- Absence d'anticorps maternels anti-HBs et anti-HBe
- Taux maternels élevés d'Ac anti-HBc
- Taux élevés d'Ag HBs et HBe dans le sang du cordon
- Absence de prévention par immunoglobulines et vaccination

protège pas du risque [12, 40]. Elle peut se faire également lors du maternage. Le VHB peut être présent dans le lait mais n'est vraisemblablement pas transmis à l'enfant lors de l'allaitement.

Les amniocentèses chez les femmes porteuses d'Ag HBs et sans Ac anti-HBs ne semblent pas augmenter le risque de transmission verticale [36]. En revanche, il est retrouvé un cas de transmission après cordocentèse et les auteurs proposent une séroprophylaxie par des gammaglobulines spécifiques [94].

6. Prévention

La transmission du VHB découle des notions suivantes :

- la contamination est essentiellement par voie parentérale ;
- le potentiel infectieux du virus est élevé car la population de porteurs chroniques est importante. Dans notre pays, cette prévalence est faible de l'ordre de 0,3 % (200 000 à 300 000 personnes) ;
- la réplication virale est élevée chez les porteurs d'où une transmission peut se faire avec de très faibles quantités de sang et un contact bref ;
- le portage dure pendant de nombreuses années, multipliant les occasions de contagé ;
- le VHB existe dans de nombreux autres liquides biologiques que le sang : sécrétions génitales féminines, sperme, salive, larmes, sueur, urines, lait maternel, bile, selles.

Cependant, dans toutes sécrétions, la concentration est de 100 à 1000 fois inférieure à celle du sang. Il n'a jamais été démontré une contamination par le lait, la bile ou les selles et on peut la négliger.

- Le virus est très résistant aux agents physico-chimiques. Il peut survivre pendant des années à température ambiante, pendant 4 heures à 60°C.

Il n'est pas totalement inactivé en 10 heures à 60°C. Il faut des moyens puissants pour le détruire : autoclave, chlore ou glutaraldéhyde.

Tous les facteurs de risque de portage chronique du VHB ne sont pas connus ou identifiables par l'interrogatoire des femmes enceintes [75] et, depuis le 14 février 1992, il y a obligation légale de dépister les femmes porteuses par un dosage d'Ag HBs au 6^e mois de grossesse et non au bilan de déclaration comme nous le constatons trop souvent.

La transmission néo-natale du VHB peut être prévenue avec une efficacité de 85 % des cas [12]. Cette vaccination des nouveau-nés de mères porteuses du VHB est un problème majeur et doit être développée à la fois dans les pays de forte et moyenne endémie et dans les pays occidentaux. Chez les nouveau-nés de mères porteuses du VHB et a fortiori quand il existe une multiplication virale [30], il faut proposer, outre la vaccination, une immunisation passive par l'administration d'Ac anti-HBs qui procure une protection immédiate [4, 16, 39, 76]. C'est une urgence néo-natale chez les enfants nés de mère Ag HBe positif. Il s'agit en effet de prévenir un risque très élevé d'infection dans une situation où la contamination s'est déjà produite (prévention post-contamination). Son but est de neutraliser les inoculats viraux circulants et de limiter la diffusion hépatocytaire du virus à partir des hépatocytes infectés. L'échec est d'autant moins fréquent que la sérovaccination est précoce, vigoureuse et soutenue. La prévention de l'infection transmise par les mères anti-HBe positif pose moins de problèmes. Son succès est assuré dans 100 % des cas moyennant un protocole qui peut être allégé (tableau VI). Cette pratique est coûteuse et des auteurs turcs ne l'appliquent que s'il y a simultanément dans le sang maternel la présence d'Ag HBs et Ag HBe [18].

La vaccination serait moins efficace chez les enfants infectés par le VIH [67], indépendamment du taux des lymphocytes CD4.

7. En pratique [12]

Durant la grossesse

– Ne prescrire en première intention que la recherche du seul Ag HBs. La prescription systématique d'autres marqueurs alourdirait considérablement le coût du programme sans avantage. En revanche, le bilan complet des marqueurs et le dosage des transaminases s'imposent dans un deuxième temps chez les femmes trouvées Ag HBs positif (Tableau IV).

– Remettre en cours de grossesse aux patientes Ag HBs positif un ordre d'injection d'immunoglobulines anti-HBs pour l'enfant, à présenter en salle de travail.

– Chez le fœtus de mère Ag HBs positif devant avoir une ponction de sang fœtal (pour des raisons indépendantes de l'infection par le VHB), prévoir

Tableau VI [12].

Protocole sérovaccinal chez le nouveau-né de mère Ag HBs positif.
Injecter Ig HBs et vaccin en deux points différents.

nouveau-né de mère Ag HBe positif			nouveau-né de mère Ag HBe négatif		
Âge	Traitement	Examens sérologiques	Âge	Traitement	Examens sérologiques
J1	Ig HBs 200 UI (2 ml IM) en salle de travail Vaccin VHB IM		J1	Ig HBs 100 UI (1 ml IM) en salle de travail Vaccin VHB IM	
	à J15 : Ag HBs*				
J30	Ig HBs 200 UI (2 ml IM) Vaccin VHB IM		J30	Vaccin VHB IM	
J60	Vaccin VHB IM		J60	Vaccin VHB IM	
	à 4 mois : Ag HBs* titre anti-HBs				
	↓				
	<ul style="list-style-type: none"> • Si titre anti-HBs entre 20 et 100 mU/ml : → vaccin VHB IM • Si titre anti-HBs inférieur à 20 mU/ml : → vaccin HBV IM et Ig HBs (50UI/kg); (à renouveler éventuellement à 7 et 10 mois selon les mêmes critères) 				
12 mois	Vaccin VHB IM	Ag HBs anti-HBs	12 mois	Vaccin VHB IM	Ag HBs anti-HBs
<p>* Ig HBs : Immunoglobulines anti-HBs. UI : unités internationales. Vaccin VHB : utiliser de préférence un vaccin dosé à 10 ou 20 mg de protéines vaccinales chez les enfants de mère Ag HBe positif. Titre anti-HBs : titre en mU/ml des Ac anti-HBs (passifs + actifs). Ag HBs : interrompre le traitement si l'enfant est Ag HBs positif à partir de J15. Les immunoglobulines anti-HBs doivent être injectées dans la fesse. Le vaccin est à injecter en intramusculaire dans le deltoïde ou la face antéro-externe de la cuisse.</p>					

l'injection de 50 UI d'immunoglobulines anti-HBs/kg de poids foetal (préparation à usage intraveineux) immédiatement après le prélèvement de sang.

– Envisager la mise en œuvre rapide d'une vaccination chez les conjoints et enfants négatifs pour l'antigène HBs et pour l'Ac anti-HBs (trois injections intramusculaires dans le deltoïde de 5 à 20 µg de protéine vaccinale à 0, 1 et 6 mois).

– Prévoir une consultation en hépatologie dans le post-partum (mères porteuses chroniques d'Ag HBs positif).

En salle de naissance

– Prescrire un séroépistage Ag HBs d'urgence chez les parturientes non séroépistées en cours de grossesse. Chez ces femmes, une séroprévalence Ag HBs élevée est généralement observée (il y a un lien indirect entre l'absence de suivi anténatal et le risque d'avoir acquis une infection HBV).

– Prélever à la seringue, avant la délivrance, 5 ml de sang cordonal dans la veine ombilicale après décontamination soigneuse du point de ponction (diagnostic différé d'une éventuelle infection congénitale par le VHB).

– Prélever du sang maternel pour examen d'une éventuelle modification du statut initial Ag HBe - Ac anti-HBe.

– Injecter au plus vite les immunoglobulines anti-HBs dans la fesse du nouveau-né (200 UI si la mère est Ag HBe positif, 100 UI si la mère est Ag HBe négatif).

En secteur néonatalogie

– Vaccination dans la région deltoïdienne ou la face antéro-externe de la cuisse. Vaccin dosé à 10 ou 20 μ g de protéine HBs vaccinale si la mère est Ag HBe positif. L'injection peut également être faite en salle de naissance.

– Contrôle éventuel des marqueurs du VHB (recherche Ag HBs et dosage des anti-HBs passifs) si l'examen du sang cordonal a laissé entrevoir une possible infection congénitale.

– Allaitement au sein : pas de contre-indication.

Après la sortie de maternité

– Chez les enfants de mères Ag HBe positif : rechercher l'Ag HBs à J15 (ou à J30 sur un prélèvement fait avant la deuxième injection sérovaccinale). Doser l'Ac anti-HBs ; renforcer la protection sérovaccinale si un bilan fait à quatre mois montre une concentration en Ac anti-HBs inférieure à 100 mU/ml.

– Chez tous les enfants, faire un bilan Ag HBs - Ac anti-HBs à l'occasion du rappel vaccinal à l'âge d'un an.

Prévention de la contamination professionnelle chez les personnes non vaccinées

En cas de piqûre ou de projection muqueuse accidentelles : dans les 24 heures, injection intramusculaire de 5 ml d'Ig anti-HBs dans la fesse et vaccination anti-HVB (20 μ g) dans le deltoïde. La vaccination sera à poursuivre (à 1 mois et 2 mois) selon les résultats de la sérologie HVB effectuée sur un prélèvement avant toute injection.

Signalons que « toute personne qui dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépa-

tite B...». Article L10 (Journal officiel, 20 janvier 1991). Cette disposition s'applique également aux élèves et étudiants se préparant, au sein des mêmes établissements, à une profession de santé. La prise en charge des dépenses de vaccination est assurée par l'établissement employeur (professionnels) ou l'établissement d'inscription (élèves, étudiants).

HÉPATITE C

Le virus de l'hépatite C est de découverte beaucoup plus récente que le VHB et, malgré de nombreuses publications, il existe beaucoup moins d'éléments sur les risques d'une grossesse en cours d'hépatite C et sur les facteurs prédictifs de la transmission verticale. De plus le profil évolutif d'une hépatite C est beaucoup plus chaotique même si l'on sait le fort pourcentage d'évolution vers la chronicité.

1. Description du virus

La caractérisation du virus de l'hépatite C (VHC) date de 1988 [20]. La découverte du VHC est une conquête de la biologie moléculaire et plus particulièrement du génie génétique, sans avoir été au préalable cultivé, ni même observé. Sa détection reste indirecte et est basée sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre une protéine non structurale du virus. Cette limitation diagnostique correspond à une connaissance encore imparfaite du VHC [10, 82].

Il s'agit d'un petit virus de moins de 50 nm de diamètre, entouré d'une enveloppe lipidique, une capsid et un ARN monocaténaire de 10000 kilobases, dont la séquence le situe parmi les Flavivirus. Il est voisin entre autres des virus de la dengue et de la fièvre jaune. Il est responsable de 95 % des hépatites chroniques non-A, non-B.

Le génome du VHC comprend des gènes structuraux C, E1, E2/NS1 qui codent pour la capsid et les protéines d'enveloppes, et des gènes non structuraux : NS2 à NS5 qui codent pour différentes enzymes nécessaires à la réplication du virus. Le gène NS5 code pour l'ARN polymérase, essentielle pour la réplication virale.

La séquence de plusieurs virus a mis en évidence une variabilité assez importante du génome, en particulier dans les régions hypervariables E2/NS1. Par exemple, les souches américaines et japonaises ont des séquences nucléotidiques qui varient de 20 %. Il existe 6 génotypes dont 4 principaux en France

qui représentent plus de 85 % des cas étudiés [85]. Chaque génotype s'assortit de particularités épidémiologiques et cliniques. Il est décrit maintenant des sous-génotypes avec malheureusement deux nomenclatures différentes, japonaise et écossaise, qui n'aident pas à s'y retrouver. Chez un même sujet, le VHC mute et aboutira à l'existence de plusieurs souches appartenant à un même génotype au bout de quelques années.

2. Épidémiologie

L'hépatite C concerne essentiellement deux groupes à risques : les toxicomanes intraveineux et les polytransfusés. Le VHC étant responsable de 90 % des hépatites post-transfusionnelles, avant mars 1990, date du dépistage obligatoire des Ac anti-VHC chez les donneurs de sang, une proportion importante des hémophiles et des hémodialysés a été contaminée. Des études de prévalence chez les donneurs de sang indiquent que 0,7 % des donneurs ont un test Elisa positif, et que 0,5 % sont confirmés par RIBA (*recombinant immuno-blot assay*), qui est un test plus spécifique que l'Elisa. La prévalence probable dans la population française est de l'ordre de 1 %, voire davantage, ce qui constitue un groupe important de sujets porteurs potentiels, de l'ordre de 500000 à un million [47], voire jusqu'à 2 millions pour certains [3]. On estime que seulement 30000 cas en France ont été recensés. Avant le dépistage systématique chez les donneurs de sang débuté en mars 1990, 6 % des transfusions se compliquaient d'hépatite dont 91 % sont dues à VHC. Il a été calculé qu'environ 25000 personnes étaient infectées par an avant 1990 suite à des transfusions et l'hépatite C chronique sera un problème majeur de santé publique dans les années à venir [3]. Les différents taux de prévalence calculés dans des populations de femmes enceintes sont regroupés dans le tableau II. Le plus fort taux, 6,8 %, est retrouvé par une étude réalisée au Cameroun [52]. Dans les grandes villes nord-américaines, on retrouve des taux de 2,3 % à Dallas [8] et 4,3 % à Philadelphie [73]. Le taux est en fait d'autant plus important qu'il existe une forte concentration de toxicomanes, soit, pour la France, la région parisienne et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Au sein d'une population de 432 femmes consultant en gynécologie en 1992, Serfaty [71] retrouve une prévalence de 0,47 %. À Créteil [64], le taux est de 1 %. Aussel [2] recherche la prévalence de l'hépatite C chez les femmes enceintes d'origine étrangère vivant en France. La prévalence globale est de 1,47 % avec 0 % chez les Européennes ; 1,9 % chez les Nord-Africaines ; 1,78 % chez les Asiatiques du sud-est et 4,76 % chez les femmes d'Afrique centrale.

3. Diagnostic et évolution

L'histoire naturelle des hépatites C est en partie inconnue devant la rareté des études prospectives ayant suivi des sujets depuis le contage initial. Les auteurs rapportent le plus souvent des cas sélectionnés sur une durée inférieure à 10 ans avec des passages à la chronicité qui varient de 20 à 70 % selon les études [70, 98]. L'histoire naturelle est bien sûr dominée par le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire qui diffère considérablement d'un sujet à l'autre, probablement en rapport avec des génotypes différents.

Hépatite C aiguë

Les symptômes ne peuvent être distingués de ceux de l'hépatite A ou B. La période d'incubation varie de 5 à 12 semaines après le contage et est plus courte que celle de l'hépatite B, mais les extrêmes sont très larges de 2 à 26 semaines [70, 98].

La phase aiguë provoque souvent peu de symptômes et est habituellement moins sévère que l'hépatite A ou B. Le syndrome ictérique est très rare. Seuls 25 % des patients atteints d'hépatite C post-transfusionnelle ont développé un ictère et moins de 10 % une maladie sévère [81]. Il existe un lien entre l'intensité des symptômes initiaux et le risque évolutif vers la chronicité.

Au début, l'élévation des transaminases est moindre que dans les hépatites B et demeure le plus souvent inférieure à 10 fois la normale. Plusieurs profils d'élévation des transaminases peuvent être observés [98] :

- profil monophasique avec une augmentation rapide des transaminases, suivie d'une diminution rapide et un retour à la normale ;
- profil polyphasique avec fluctuation importante des valeurs au cours du temps ;
- profil en plateau avec des transaminases élevées de manière persistante sans fluctuation significative.

L'apparition des Ac anti-VHC est parfois retardée et le diagnostic repose alors sur l'exclusion des autres causes d'hépatites (cf. 1^{er} chapitre). L'élimination des principaux autres virus hépatotropes est basée sur les critères suivants :

- l'absence des IgM anti-VHA élimine le VHA ;
- l'absence de l'Ag HBs et l'IgM anti-HBc éliminent le VHB ;
- l'absence des Ac anti-CMV, de virémie, et de virurie éliminent le cytomégalovirus (CMV) ;
- la négativité du test de mononucléose infectieuse et l'absence des Ac anti-VCA éliminent le virus d'Epstein-Barr (VEB) ;
- il reste de rares hépatites aiguës dues au virus Herpès simplex (VHS).

Aucun critère clinique ou biologique clair ne permet de prédire l'évolution. Le passage à la chronicité devient probable lorsque l'augmentation des transaminases persiste au-delà de 6 mois [98].

Il est difficile de mettre en évidence la responsabilité du VHC dans les hépatites fulminantes du fait de la mortalité de cette affection, de l'apparition retardée des anticorps. Aucun cas d'hépatite fulminante non-A, non-B post-transfusionnelle n'a été prouvé avec certitude [9, 69, 92]. Une seule étude japonaise a retrouvé par PCR le génome du VHC chez un patient atteint d'une hépatite fulminante [93]. En France, les hépatites fulminantes C semblent être en fait des co-infections B et C [23].

Hépatite C chronique

Cliniquement, l'hépatite C chronique est souvent asymptomatique, en particulier au début de son évolution. Un symptôme n'est observé que dans 25 à 40 % des cas. L'asthénie est le symptôme le plus fréquent ; plus rarement, hépatomégalie plus ou moins splénomégalie, angiomes stellaires, signes d'hypertension portale [70, 98]. En l'absence de symptômes, le diagnostic est souvent porté sur la découverte fortuite d'une élévation des transaminases et/ou de l'Ac anti-VHC.

Chez 70 % des patients, l'infection devient chronique après un délai de 6 mois avec 2 évolutions possibles : soit le sujet devient porteur asymptomatique du VHC dans 25 % des cas, soit il développe une hépatite chronique dans 75 % des cas.

Le portage asymptomatique est caractérisé par une normalité des transaminases à plusieurs reprises et de l'histologie hépatique lorsque la biopsie est effectuée. Dans l'hépatite chronique, les transaminases alanine-aminotransférases (ALAT ou SGPT) sont souvent plus augmentées que les transaminases aspartate-aminotransférases (ASAT ou SGOT). Dans plus de trois quarts des cas, les transaminases varient entre des périodes de valeurs normales encadrées de périodes de réactivation. Ces fluctuations des ALAT tendent à diminuer au cours de l'évolution et au stade de la cirrhose [35]. Parfois, malgré une virémie persistante, aucune hépatopathie n'apparaît [11]. L'histologie permet de distinguer les hépatites chroniques non ou peu actives (score de Knodell inférieur à 3 ou 5) des actives (score de Knodell supérieur à 5). L'hépatite chronique active peut devenir cirrhogène chez 20 % des malades après un délai variant de 10 à 30 ans et un carcinome hépatocellulaire complique la cirrhose dans 30 % des cas.

En cas de contamination par le VHC, le risque de cirrhose est de 5,25 % et celui d'un carcinome hépatocellulaire de 1,57 %.

Marqueurs sérologiques [7, 9, 13, 46, 95]

Les tests sérologiques sont des tests de détection des Ac dirigés contre différents Ag du VHC. Les tests actuellement disponibles sont des tests Elisa (dits de 2^e ou de 3^e génération). Ils sont très sensibles et spécifiques. Lors d'hépatite C aiguë, l'apparition des Ac anti-VHC est retardée malgré une virémie extrêmement précoce : les tests se positivent de 30 à 90 jours après le contage. Cependant, il n'est pas encore possible par ces tests usuels de différencier une infection passée d'une infection récente. Ainsi, il n'est pas possible de détecter en routine les IgM spécifiques d'une infection récente, ou de détecter l'Ag circulant.

En première intention, la technique Elisa sera réalisée. Si ce test est négatif, on peut considérer que le sujet est indemne d'infection à VHC hormis des cas particuliers : fenêtre entre l'exposition au VHC et la séro-conversion, patients immunodéficients. Si le test Elisa est positif, un test de confirmation doit être pratiqué dont de nombreux existent actuellement : RIBA 3 (Chiron, USA); Innolia (Innogenetics, Belgique); Matic (Abbott). Ces tests de validation sont des techniques d'*immunoblotting* permettant une étude analytique des Ac anti-VHC. Ces tests recherchent les Ac dirigés contre plusieurs peptides synthétisés par le VHC. Ils sont positifs s'il y a une réactivité vis-à-vis de 2 peptides au minimum. Un sérum réagissant avec un seul Ag est considéré comme indéterminé.

Un test RIBA indéterminé a une signification différente selon les cas. Chez les donneurs de sang, il correspond souvent à une situation non infectieuse. En revanche, lors d'immunodépression (transplantés ou porteurs du VIH), cette situation sérologique traduirait la persistance de la réplication virale.

La limitation de ces tests est l'impossibilité de mesurer la multiplication virale C. De plus la virémie C est très faible au cours de l'infection, de l'ordre de 10^5 particules/ml, alors que pour le VHB, elle est en moyenne de 10^7 à 10^8 particules/ml. Pour ces raisons, l'identification de l'ARN du VHC dans le sérum par les techniques d'hybridation standard s'est révélée difficile et la technique d'amplification génétique par PCR peut permettre d'affirmer l'existence d'une réplication virale, par exemple lors de RIBA indéterminé. La PCR permet une détection très sensible mais il faut avoir un laboratoire fiable avec des contrôles de qualité réguliers afin de diminuer au maximum les faux positifs et faux négatifs. C'est une technique à ne pas utiliser en routine mais comme une technique encore réservée à des laboratoires spécialisés bien qu'elle se généralise à l'heure actuelle.

Actuellement, il n'y a pas d'accord sur les indications de la PCR. Elle est utile :

– pour le diagnostic d'hépatite aiguë C car elle se positive très précocement (une semaine après contamination); en effet, même avec les tests Elisa de 3^e génération, la recherche des Ac anti-VHC sera en général positive entre 4 et 6 semaines après l'élévation des transaminases et la PCR sera demandée quand on suspecte le diagnostic et que l'on ne peut pas attendre la répétition des examens quelques semaines plus tard;

– hépatite chronique chez les sujets séronégatifs ou immunodéprimés. Il est bien établi que la recherche de l'ARN du VHC peut être positive malgré la négativité de la sérologie;

– en cas de RIBA indéterminé;

– dans le cadre de protocoles : étude des variations génétiques des souches, évaluation des trousse de détection des Ac, surveillance des essais thérapeutiques.

Selon les tests PCR, le résultat peut être qualitatif (test Amplicor®) et depuis peu, il est possible d'avoir une estimation quantitative (test Monitor®). Le test du DNA branché, moins sensible que la PCR ($3,5 \times 10^5$ génomes viraux/ml pour la limite de sensibilité contre 10 pour la PCR), peut donner également un résultat quantitatif.

La détection de l'ARN viral par PCR est considérée comme « l'étalon or » des méthodes de diagnostic de l'infection par VHC mais il reste cependant à déterminer la fréquence des faux positifs et faux négatifs.

Malgré l'absence de caractéristiques histologiques pathognomoniques de l'hépatite C, la biopsie hépatique peut aider à exclure d'autres hépatopathies.

4. Évolution particulière en cours de grossesse

De même que Bernau [5], nous n'avons pas retrouvé de données concernant le risque d'une hépatite C chronique. Il semblerait que l'activité de la maladie diminue avec une normalisation des transaminases dans la seconde moitié de la grossesse [26]. En post-partum, une rechute est fréquente. La diminution d'activité n'est pas due à une diminution de la réplication virale mais plutôt due à la relative immunodépression de la grossesse qui entraînerait une diminution des lésions hépatiques. Concernant l'influence de l'hépatite C chronique sur la grossesse, il n'y aurait pas d'effet délétère particulier, mais il est difficile de répondre avec certitude à cette question devant l'absence d'étude cas-témoin disponible.

5. Transmission materno-fœtale

Plus que le devenir de la grossesse, le risque de transmission materno-fœtale du VHC a fait l'objet de nombreuses publications mais il reste mal documenté et semble varier selon la population étudiée. Ce risque serait compris entre 0 et 10 % chez les enfants de mères virémiques, non co-infectées par le VIH [84].

Déjà en 1981, Tong [80] montre qu'une hépatite non-A, non-B post-transfusionnelle n'est transmise au nouveau-né que si elle est survenue au cours du dernier trimestre de la grossesse. Depuis, plus d'une dizaine d'études ont été entreprises pour tenter d'apprécier le taux de transmission materno-fœtale du VHC (tableau VII). Il ne faut retenir que les études les plus récentes qui diagnostiquent l'infection du nouveau-né par PCR ou par la persistance des Ac anti-VHC au-delà de 6 mois car il existe un passage des Ac maternels anti-VHC chez le fœtus et la sérologie peut-être positive à la naissance sans

Tableau VII.

Résumé des études portant sur la transmission materno-fœtale du VHC avec calcul du taux de transmission materno-fœtale du VHC.

Année	Population étudiée	Taux	Réf.
1990	7 NN avec séroconversion VHC	–	61
1990	8 enfants nés de mère VHC + 5 ont fait une hépatite C aiguë	62,5 %	88
1990	13 enfants de mère VHC + : 0 infecté 12 enfants de mère VHC et VIH + : 11 infectés	0 % 92 %	24
1991	17 toxicomanes VHC + : 9 enfants RIBA + Rapport avec co-infection par VIH	53 %	87
1991	10 mères VHC + : 8 enfants HVC ARN +	80 %	79
1994	11 mères VHC + : 2 enfants HVC ARN +	18 %	53
1994	15 mères VHC + : 1 enfant HVC ARN +	6,6 %	43
1993	4 mères VHC + : 2 enfants HVC ARN +	50 %	78
1993	sang du cordon : 4 HVC ARN + / 10 sang périphérique : 0 HVC ARN + / 20 lait maternel : aucun échantillon positif en PCR	0 %	37
1993	17 mères VHC + : 18 enfants HVC ARN – idem dans 5 membres de la fratrie plus âgée	0 %	65
1993	4 enfants PCR + / 66; pas de relation avec co-infection par VIH	6 %	38
1992	21 enfants issus de 14 mères 1 seul est PCR + ; 2 avec virémie passagère	14 %	89
1992	21 mères RIBA + : 24 enfants Elisa + ; 1 PCR positive sur sang du cordon mais 0 sur sang périphérique	0 %	62
1990	1 enfant Elisa + / 42	2,3 %	66

que l'enfant soit infecté. Les résultats de ces études, d'une part, et la rareté de l'infection VHC chez le nourrisson et le jeune enfant, d'autre part, laissent penser que la transmission mère-enfant est rare. Les études les plus récentes avec étude de la virémie par PCR et un suivi suffisamment prolongé pendant 18 à 24 mois de l'enfant sont compatibles avec une transmission verticale négligeable, voire nulle [62, 65]. Mais le risque serait d'autant plus élevé que la virémie maternelle est élevée [43]. Malheureusement, comme pour l'étude de la transmission sexuelle, ces études manquent de puissance devant les faibles effectifs et les niveaux différents de virémie maternelle. Plusieurs auteurs ont rapporté un taux de transmission plus important (entre 5 et 18 %) si la mère est co-infectée par le VIH [24, 66]. L'immunodéficience induite par le VIH favoriserait la réplication du VHC avec une virémie plus importante favorisant le passage.

Si un passage semble exister, il n'y a pas assez d'éléments permettant de dater ce passage : transmission intra-utérine, ou périnatale, voire postnatale [62].

Une recherche du VHC par PCR dans la salive et le lait maternel a montré la présence de VHC dans la salive dans 5 échantillons sur 10 et dans aucun échantillon de lait [54]. A l'inverse, Zimmerman [99] retrouve 2 échantillons de lait positifs en PCR sur 20 et il semble que le VHC puisse être présent dans le lait à partir d'une certaine virémie.

6. Autres transmissions non transfusionnelles [17, 31, 32, 43, 55, 63, 68]

Le risque transfusionnel résiduel

Le mode de transmission principal du VHC est la voie sanguine. Si le dépistage sérologique des dons de sang garantit actuellement une réduction importante du risque transfusionnel, ce risque n'est pas encore nul mais est difficilement quantifiable.

Transmission sexuelle

La transmission sexuelle semble exister mais n'est pas précisément quantifiée. Cette voie paraît marginale par rapport à la voie parentérale et il convient aussi de distinguer la transmission hétérosexuelle de la transmission chez les homosexuels masculins. Il n'existe que très peu d'études prospectives de couples dont un des partenaires est infecté, et portent sur de petits échantillons et des périodes courtes. Le risque de transmission hétérosexuelle du VHC varie de 0 à 15 % selon les études en fonction de la population étudiée, de l'origine géographique des sujets et des tests sérologiques étudiés. Dans les études les plus récentes, le risque est voisin

de 2 à 3 % après une année de vie commune. Si le risque est moindre que pour le VHB, il augmenterait avec la durée de la relation, l'importance de la charge virale du partenaire infecté et le type viral impliqué (risque plus élevé en Asie où prédomine le VHC de type II par rapport à l'Europe et aux États-Unis où prédomine le type I). Il existerait également un risque plus élevé si la maladie du partenaire infecté est à un stade plus avancé. Le VHC a été isolé par PCR à partir du sang des règles [72].

Transmission familiale non sexuelle

La transmission horizontale intrafamiliale, le rôle des objets de toilette partagés, sont, comme pour le virus B, évoqués mais non démontrés. Le risque varie de 0 à 9 % selon les études en fonction de la population étudiée. Ce risque est indépendant du sexe, et semble plus élevé dans les tranches d'âge supérieures, probablement en raison de l'ancienneté du contact. Dans la plupart des cas, le mode de contamination reste inconnu : percutané par coupure ou blessure, ou transmission par la salive.

Hépatite professionnelle

La réalité du risque professionnel est documentée par la fréquence de l'hépatite C comme cause de maladie professionnelle chez le personnel de soins : 46 % des cas d'hépatite professionnelle déclarés à l'Assistance Publique chez le personnel de soins. Le risque de transmission est estimé à 3 %, et jusqu'à 10 % lorsque le patient est porteur de l'ARN du VHC. Ce taux est situé entre celui très élevé du VHB, 7 à 30 %, et celui plus faible du VIH, 0,3 %. L'utilisation préventive, après exposition percutanée à du sang de patients infectés par le VHC, de gammaglobulines et/ou d'interféron est discutée mais n'a jamais fait l'objet d'évaluation publiée.

7. En pratique

La prévention de la transmission du virus C est rendue difficile par l'absence des vaccins disponibles et par le fait qu'au moins un tiers des patients ne présente aucun des facteurs de risques connus. D'autre part, malgré l'abondance de la littérature sur ce sujet, il persiste de nombreuses imprécisions et contradictions. Des études prospectives complémentaires sur de grands échantillons avec des techniques virologiques validées comprenant le génotypage du VHC sont indispensables. Dans l'état actuel des connaissances, il est difficile d'élaborer des recommandations pour réduire la transmission non parentérale, en particulier pour les couples dont un des partenaires est infecté. Il semble toutefois inutile de recommander l'usage

du préservatif chez les partenaires hétérosexuels de sujets infectés par le VHC, en l'absence bien sûr de co-infection par le VIH.

L'obstétricien peut être confronté à la découverte d'une hépatite C en cours de grossesse ou la prise en charge d'une femme déjà infectée. Pour les gastro-entérologues, la grossesse n'est pas une contre-indication dans la mesure où d'une part la plupart des femmes qui tombent enceintes ne sont pas à un stade avancé de la maladie, avec des transaminases peu ou pas augmentées, et que d'autre part la grossesse ne semble pas avoir d'effet délétère sur l'hépatite C et inversement.

Le risque de transmission verticale semble faible selon les travaux disponibles à ce jour, et ce risque ne doit pas conduire à des interruptions médicales de grossesse comme nous avons pu avoir la demande. D'ailleurs, une infection par le VHC n'est pas une contre-indication à la prise en charge d'une infertilité.

Le dépistage de l'infection par le VHC doit être réservé aux groupes à risques : toxicomanes par voie intraveineuse, antécédent de transfusions, infection par le VHB et/ou VIH, femme de pays de plus forte prévalence (Afrique noire, Asie du sud-est). En cas de découverte d'une infection par le VHC chez une femme enceinte, il faut se contenter d'effectuer une sérologie chez le conjoint. Chez les nouveau-nés, il faut conseiller une surveillance systématique des Ac anti-VHC et des transaminases dans un intérêt tant individuel qu'épidémiologique. Leur persistance au delà de 6 mois doit faire craindre une infection par le VHC et rechercher l'ARN par PCR. Il n'existe pas de traitement préventif de la contamination verticale. Le traitement des hépatites chroniques liées au VHC repose aujourd'hui sur l'utilisation de l'interféron alpha (Roféron-A®, Introna®), molécule avec des propriétés antivirales et immunomodulatrices. La posologie est de 3 millions d'unités, 3 fois par semaine par voie sous-cutanée [56]. En expérimentation animale, l'interféron alpha a révélé des effets abortifs chez le singe rhésus à des doses supérieures à celles recommandées et il n'existe pas de données chez la femme enceinte.

Pour le personnel soignant, il faut rappeler les mesures de précautions dites universelles d'autant que le nombre de patients infectés par le VHC est probablement supérieur au nombre de patients infectés par le VIH, et que cette infection reste aujourd'hui très souvent méconnue et latente. Il ne semble pas nécessaire d'isoler ces patients pour le *Center for Disease Control* (CDC) [28].

CONCLUSION

Les hépatites virales représentent un problème majeur de santé publique. Le virus de l'hépatite C est de découverte beaucoup plus récente que le virus de l'hépatite B et les données disponibles le concernant sont parfois contradictoires. La détection obligatoire de l'antigène HBs au 6^e mois de grossesse depuis 1992 entraînant une prévention efficace de la contamination néo-natale et la vaccination large de la population devraient éradiquer le VHB au moins dans les pays occidentaux. Concernant la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite C, sa fréquence semble bien moindre sauf chez les femmes infectées par le virus d'immunodéficience humaine, mais des études sur de grands échantillons avec des techniques virologiques irréprochables sont nécessaires afin de mieux évaluer la fréquence. Le dépistage de l'hépatite C doit être large dans les groupes à risque afin de mieux apprécier son évolution pendant la grossesse, les facteurs prédictifs de la transmission verticale et de prévenir le risque de contamination professionnelle qui n'est pas négligeable. Il n'existe pas de traitement préventif de la contamination verticale du virus de l'hépatite C, ni vaccin.

RÉSUMÉ

Les hépatites virales représentent un problème majeur de santé publique. Le virus de l'hépatite C est de découverte beaucoup plus récente que le virus de l'hépatite B et les données disponibles le concernant sont parfois contradictoires. La survenue d'une hépatite virale aiguë B ou C en cours de grossesse n'entraîne pas en général d'évolution plus péjorative par rapport à un autre adulte. Il n'existe pas de fréquence plus importante d'évolution vers une forme chronique si l'hépatite B survient en cours de grossesse. La transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B survient essentiellement en per-partum. La détection obligatoire de l'antigène HBs au 6^e mois de grossesse depuis 1992 repose sur la prévention efficace de la contamination néo-natale par une injection d'immunoglobulines spécifiques parallèlement à la vaccination. Concernant la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite C, sa fréquence semble bien moindre, sauf chez les femmes infectées par le virus d'immunodéficience humaine. Le dépistage de l'hépatite C doit être large dans les groupes à risques afin de mieux apprécier son évolution pendant la grossesse et les facteurs prédictifs de la transmission verticale d'une part et de prévenir le risque de contamination professionnelle qui n'est pas négligeable d'autre part. Il n'existe pas de traitement préventif de la contamination verticale du virus de l'hépatite C.

Bibliographie

1. Adams R.H., Combes B. Viral hepatitis during pregnancy. *Jama*, 1965, 192, 95-98.
2. Aussel L., Denis F., Ranger S., Martin P., Caillaud M., Alain J., Baudet J., Tabaste J.L. Recherche des anticorps contre le virus de l'hépatite C chez les femmes enceintes d'origine étrangère vivant en France. *Pathol. Biol.*, 1991, 39, 991-996.
3. Bader J.M. Hepatitis C infection in France. *Lancet*, 1993, i, 341, 300.
4. Beastley R.P., Hwang L., Chin-Yun Lee G.C.Y., Lan C.C., Roan C.H., Huang G.Y., Chen C.L. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, ii, 1099-1102.
5. Bernuau J. Hépatites aiguës et grossesse. Azoulay M., Mezin. R., 10e Journées de Techniques avancées de Gynécologie-Obstétrique et Périnatalogie, PMA, Pédiatrie. 1995, 541-554.
6. Bernuau J. Signification d'une hypertransaminasémie en fin de grossesse. *Presse Méd.*, 1994, 23, 466-468.
7. Bernuau J., Benhamou J.P. Maladies hépatiques. Barron W.M., Lindheimer M.D., Davison J.M., Grünfeld J.P., Médecine de la femme enceinte, Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1990, 338-371.
8. Bohman V.R., Stettler W., Little B.B., Wendel G.D., Sutor L.J., Cunningham F.G. Seroprevalence and risk factors for hepatitis virus antibody in pregnant women. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 80, 609-613.
9. Bonino F., Brunetto M.R., Negro F. Hepatitis C virus infection and disease diagnostic problems. *J. Hepatol.*, 1993, suppl.3, 578-582.
10. Brechot C. Virus de l'hépatite C (HCV) : une étape décisive vers le démemberement des infections "non-A, non-B". *EMC, Instantanés médicaux*, 1990, 2, 19-21.
11. Brillanti S., Foli M., Gaiani S., Masci C., Miglioli M., Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet*, 1993, 341, 464-465.
12. Brossard Y. Transmission périnatale du virus de l'hépatite B, prévention. M. Azoulay, J.F. Delfraissy, *Virus et grossesse*, Editions INSERM, 1992, 245-284.
13. Buffet C., Charnaux N., Laurent-Puig P. Enhanced detection of antibodies to hepatitis C virus by use of third generation recombinant immunoblot assay. *J. Med. Virol.*, 1994, 43, 259-261.
14. Causse X., Germanaud J., Legoux A., Legoux J.L. Manifestations extra-hépatiques des hépatites virales. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 185-189.
15. Dalphin M.L., Schirrer J., Colette C., Bertrand A.M., Noir A. Dépistage du portage de virus de l'hépatite B à la maternité du CHU de Besançon. *Rev. Fr. Gynécol. Obstet.*, 1991, 86, 271-273.
16. Degos F. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et grossesse. Azoulay M., Mezin. R., 10e Journées de Techniques avancées de Gynécologie-Obstétrique et Périnatalogie, PMA, Pédiatrie. 1995, 541-554.
17. Deseda C.C., Sweeney P.A., Woodruff B.A., Lindegren M.L., Shapiro C.N., Onorato I.M. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infection among women attending prenatal clinics in San Juan, Puerto Rico, from 1989-1990. *Obstet. Gynecol.*, 1995, 85, 75-78.
18. Desenclos J.C., Drucker J. Transmission du virus de l'hépatite C : certitudes et hypothèses. *Presse Méd.*, 1995, 24, 7-9.
19. Erderm G., Tekinalp G., Yurdakök M., Ozsoylu S., Kanra T., Durukan T. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet*, 1994, i, 343, 289.
20. Ezzell C. Candidate cause identified of non-A, non-B hepatitis. *Nature*, 1988, 333, 195.
21. Faudeux D. Hépatites. *Le Généraliste*, 1994, 1557, 10-14.
22. Fawaz K.A., Grady G.F., Kaplan M.M., Gellis S.S. Repetitive maternal-fetal transmission of hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1357-1359.
23. Feray C., Gigou M., Samuel D. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA

- in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 104, 549-555.
24. Giovannini M., Tagger A., Ribero M.L., Zuccotti G., Pogliani L., Grossi A., Ferroni P., Fiocchi A. Maternal infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections : a possible interaction. *Lancet*, 1990, 335, i, 1166.
 25. Goudeau A. The European Regional Study Group : epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in Europe. *Vaccine*, 1990, 8, 5110-116.
 26. Grangé J.D., Abergel A., Amiot X., Valla D., Bonnelaer G., Bodin F. Évolution de la grossesse chez les femmes atteintes par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A 167.
 27. Gripon P., Opolon P. Pathologies hépatiques et grossesse. Wechsler B., Janse-Marec J., Pêchère J.C. Pathologies maternelles et grossesse, MEDSI/McGraw-Hill, 1988, 343-353.
 28. Guiserix J. À propos de la transmission du virus de l'hépatite C. *Presse Méd.*, 1995, 24, 828.
 29. Hieber J.P., Dalton D., Shorey J., Combes B. Hepatitis and pregnancy. *J. Pediatr.*, 1994, 91, 545-549.
 30. Ip H.M.H., Lelie P.N., Wong V.C.W., Kuhns M.C., Reesink H.W. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet*, 1989, i, 106-410.
 31. Kao J.H., Chen P.J., Yang P.M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus : the important role of infectious between spouses. *J. Inf. Dis.*, 1992, 166, 900-903.
 32. Kao J.H., Chen P.J., Yang P.M., Wang T.H., Chen D.S. Sexual transmission of HCV. *Lancet*, 1993, 342, 626.
 33. Kharouf M., Beyne-Selmi H., Jedidis S. Hépatite et grossesse à Tunis. À propos de 103 cas comparés à 100 cas en dehors de la grossesse. *Biol. Reprod.*, 1980, 9, 887-894.
 34. Khuroo M.S., Teli M.R., Skidmore S., Sofi M.A., Dhuoroo M.I. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am. J. Med.*, 1981, 70, 252-255.
 35. Kigosawa K., Akahaney Y., Nagata A., Furuta S. Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B post transfusion hepatitis. *Ann. J. Gastroenterol.*, 1984, 79, 777-781.
 36. Ko T.M., Tseng L.H., Chang M.H., Chen D.S., Hsieh F.J., Chuang S.M., Lee T.Y. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1994, 255, 25-30.
 37. Kurauchi O., Furui T., Itakura A., Ishiko H., Sugiyama M., Ohno Y., Ando H., Tanamura A., Ishida T., Nawa A., Nomura S., Mizutani S., Tomoda Y. Studies on transmission of hepatitis C virus from mother to child in the perinatal period. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1993, 253, 121-126.
 38. Lam J.P.H., Mc Omish F., Burns S.M., Yap P.L., Mok J.Y.Q., Simmonds P. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 572-576.
 39. Lee C.Y., Huang L.M., Chang M.H., Hsu C.Y., Wu S.J., Sung J.L., Safary A. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B antigen-positive hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10, 299-303.
 40. Lee S.D., Lo K.J., Wu J.C., Tsai Y.T., Wang J.Y., Ting L.P., Tong M.J. Prevention of maternal-infant hepatitis B virus transmission by immunization : the role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology*, 1986, 6, 369-373.
 41. Leikin E.L., Reinus J.F., Schmell E., Tejani N. Epidemiologic predictors of hepatitis C virus infection in pregnant women. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 84, 529-534.
 42. Lelie P.N., Ip H.M.H., Reesink H.W., Wong V.C.M., Kuhns M.C. Prevention of the hepatitis B virus carrier state in infants of mother with high and low serum levels of HBV-DNA. Hollinger FB, Lemon S.M., Margolis H.S. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 1991, 753-756.
 43. Lin H.H., Kao J.H., Hsu H.Y., Ni Y.H., Hwang L.H., Chang M.H., Hwang S.C., Chen P.J., Chen D.S. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 638-641.
 44. Lin H.H., Lee T.Y., Sung J.L., Ohto H.,

HÉPATITES B ET C ET GROSSESSE

- Kawana T., Mizuno M. Transplacental leakage of HBe Ag-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J. Pediatr.*, 1987, 111, 877-881.
45. Lin H.H., Hsu H.Y., Lee T.Y., Kao J.H., Chen P.J., Chen D.S. Hepatitis C virus infection in pregnant women : detection by different anti-HCV immuno assays and serum HCV-RNA. *Asia Oceania J. Obstet. Gynæcol.*, 1994, 20, 13-18.
46. Lynch-Salamon D.I., Combs C.A. Hepatitis C in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79, 621-629.
47. Marcellin P. Épidémiologie des infections par le virus de l'hépatite C. *Viral*, 1994, 4, 29-32.
48. Marranconi F., Fabris P., Stecca C., Zampieri L., Bettini M.C., Fabrizio N. De Lalla F. Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection*, 1994, 22, 333-337.
49. Mickalak T.I., Pasquinelli C., Guilhot S., Chisari F.V. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *Clin. Invest.*, 1994, 93, 230-239.
50. Mishra L., Seeff L. Viral hepatitis, A through E, complicating pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North American*, 1992, 21, 873-887.
51. Mulligan M.J., Stiehm E.R. Neonatal hepatitis B infection : clinical and immunologic considerations. *J. Perinatol.*, 1994, 14, 2-9.
52. Ndumbe P.M., Skalsky J., Joller-Jemelka H.I. Seroprevalence of hepatitis and HIV infection among rural pregnant women in Cameroon. *APMIS*, 1994, 102, 662-666.
53. Ni Y.H., Lin H.S., Chen P.J., Hsu H.Y., Chen D.S., Chang M.H. Temporal profile of hepatitis C virus antibody and genome in infants born to mothers infected with hepatitis C virus but without human immunodeficiency virus infection. *J. Hepatol.*, 1994, 20, 641-645.
54. Ogasawara S., Kage M., Kosai K.I., Shimamatsu K., Kojiro M. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet*, 1993, 341, 561.
55. Pascal J.P. Transmission et prévention des hépatites virales. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 174-179.
56. Pawlotsky J.M., Dhumeaux D. Le traitement de l'hépatite chronique C. *Presse Méd.*, 1995, 24, 161-163.
57. Poulain P., Rebou P., Blanchot J., Odent S., Durand F., Laurent M.C., Giraud J.R., Grall J.Y. Dépistage de l'antigène HBs en maternité : étude prospective en Bretagne en 1991. *Rev. Fr. Gynécol. Obstet.*, 1993, 88, 93-94.
58. Pujol F.H., Rodriguez I, Martinez N., Borgerc C., Favorov M.D., Fields H.A., Liprandi F. Viral hepatitis serological markers among pregnant women in Caracas, Venezuela : implication for perinatal transmission of hepatitis B and C. *G.E.N.*, 1994, 48, 25-28.
59. Puro V., Girardi E., Ippolito G., Lo Presti E., Benedetto A., Zaniratti S. & coll. Prevalence of hepatitis B and C viruses and human immunodeficiency virus infections in women of reproductive age. *Brit. J. Obstet. Gynæcol.*, 1992, 99, 598-600.
60. Rangers S., Mounier M., Denis F., Alain J., Baudet J., Tabaste J.L., Delpeyroux C., Roussanne M.C. Prevalence des marqueurs des virus des hépatites B (Ag HBs, Ag HBe, ADN) et delta, chez près de dix mille femmes enceintes à Limoges (France). *Pathol. Biol.*, 1990, 38, 694-697.
61. Reesink H.W., Wong V.C.W., Van Der Poel C.L., Van Excel Oehlers P.J., Lelie P.N. Mother to infant transmission and hepatitis C virus. *Lancet*, 1990, 335, 8699, 1216-1217.
62. Reinus J.F., Leikin E.L., Alter H.J., Cheung L., Shindo M., Jett B., Piazza S., Shih J.W.K. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann. Inter. Med.*, 1992, 117, 881-886.
63. Rice P.S., Smith D.B., Simmonds P., Homes E. Heterosexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1993, 342, 1052-1053.
64. Roudot-Thoraval F., Deforges L., Girollet P.P. Prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (tests ELISA 2 et RIBA 2) dans une population de femmes enceintes en France. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1992, 16, 255-259.
65. Roudot-Thoraval F., Pawlotsky J.M.,

- Thiers V., Deforges L., Girollet P.P., Guillot F., Huraux C., Aumont P., Brechot C., Dhumeaux D. Lack of mother to infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology*, 1993, 17, 772-777.
66. Rouzioux C., Varin F., Mayaux M.J., Duliege A.M., Burgard M., Blanche S., Berche P. Infection par le virus de l'hépatite C chez des enfants nés de mères HIV. *Rev. Fr. Transfus. Hémobiol.*, 1990, 33, 339-341.
67. Rutstein R.M., Rudy B., Codispoti C., Watson B. Reponse to hepatitis B immunization by infants exposed to HIV. *AIDS*, 1994, 8, 1281-1284.
68. Scaraggi F.A., Lomuscio S., Perricci A., De Mitrio V., Napoli N., Schiraldi O. Intrafamilial and sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1993, 342, 1300-1301.
69. Schimer M., Vogel W., Thaler J., Grünewald K., Umlauf F., Geisen F., Zilian U., Konwalinka G. Fulminant hepatitis C virus infection. *Lancet*, 1994, i, 343, 1433.
70. Seef L.B., Buskell-Bales Z., Wright E.C. Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1906-1911.
71. Serfaty D., Maisonneuve P., Udin L., Xerri B., et les Gynécologues de la F.N.C.G.M. Étude de la séroprévalence des hépatites virales au sein d'une population de femmes consultant en gynécologie. *Gynécologie*, 1994, 2,3, 122-127.
72. Silverman A.L., Puccio J.E., Kulesza G.W., Mc Cray D.G., Gordon S.C. HCV RNA is present in the menstrual blood of women with chronic hepatitis C infection. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 1201-1202.
73. Silverman N., Jenkin B.K., Wu C., Mc Gillen P., Knee G. Hepatitis C virus in pregnancy: seroprevalence and risk factors for infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169, 583-587.
74. Soulié J.C. Hépatite C et grossesse: faut-il dépister le risque de transmission verticale? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1993, 22, 631-634.
75. Soulié J.C., Goudeau A., Larsen M., Parnet F., Dubois F., Pinon F., Huchet J., Brossard Y. Prévention de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B. *Presse Méd.*, 1991, 20, 939-944.
76. Stevens C. E. In utero and perinatal transmission of hepatitis viruses. *Pediatr. Ann.*, 1994, 23, 152-158.
77. Stevens C.E., Taylor P.E., Tong M.J., Toy P.T., Vyas G.N., Nair P.V., Weissman J.Y., Krugman S. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Jama*, 1987, 257, 2612-2616.
78. Takase S., Sato I., Sawada M., Takada A. Studies on intra-familial transmission of hepatitis C virus: an evidence for trans-placental vertical transmission from mother to baby. *Int. Hepatol. Commun.*, 1993, 1, 204-208.
79. Thaler M.M., Park C.K., Landers D.V., Wara D.W., Houghton M., Veereman - Wauters G., Sweet R.L., Han J.H. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1991, 338, 17-18.
80. Tong M.J., Thursby M., Rakela J. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology*, 1981, 80, 999-1004.
81. Tremolada F., Casarin C., Alberti A. Long term follow up non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J. Hepatol.*, 1992, 16, 273-281.
82. Trepo C. Les virus des hépatites. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 161-167.
83. Trepo C., Zoulim F., Alonso C., Petit M.A., Pichoud C., Vitvitski L. Diagnostic markers of viral hepatitis Band C. *Gut*, 1993, suppl.: S20-S25.
84. Valla D. Transmission non transfusionnelle du virus de l'hépatite C. *Méd. Thérapeutique*, 1995, 1, 161-169.
85. Van Der Poel C.L., Cuypers H.T., Reesink H.W. Hepatitis C virus years on. *Lancet*, 1994, ii, 344, 1475-1479.
86. Wahl M., Hermodsson S., Leman J., Lindholm A., Wejstal R., Norkrans G. Prevalence of antibodies against hepatitis B and C virus among pregnant women and female blood donors in Sweden. *Serodiagn. Immunother. Infect. Dis.*, 1994,

HÉPATITES B ET C ET GROSSESSE

- 6, 3, 127-129.
87. Weintrub P.S., Veereman -Wauters G., Cowan M.U., Thaler M.M. Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took street drugs intravenously. *J. Pediatr.*, 1991, 119, 869-874.
88. Wejstal R., Hermodsson S., Iwarson S., Norkrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.*, 1990, 30, 178-180.
89. Wejstal R., Widell A., Mansson A.S., Hermodsson S., Norkrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 887-890.
90. Wong V.C., Mee A.K., Ip H.M. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br. J. Obstet. Gynæcol.*, 1980, 87, 958-965.
91. Wood R.C., Mac Donald K.L., White K.E., Hedberg C.W., Hanson M., Osterholm M.T. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *Jama*, 1993, 270, 2935-2939.
92. Wright T.C., Hsu H., Konegan E. Hepatitis C virus found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, 111.
93. Yanagi M., Kanego S., Onowa M. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1895.
94. Yurdakök M., Beksaç S. Hepatitis B immunoglobulin given in utero. *Pediat. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 551.
95. Zaaijer H.L., Cuyper H.T.M., Reesink H.W., Winkel I.N., Gerken G., Lelie P.N. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet*, 1993, 341, 722-724.
96. Zambon M.C., Lockwood D.M. Hepatitis C seroconversion in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynæcol.*, 1994, 101, 722-724.
97. Zanetti A.R., Tanzi E., Paccagnini S., Prinipi N., Pizzocolo G., Caccamo M.L., D'Amico E., Gambiè G., Vecchi L. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1995, 345, 289-291.
98. Zarski J.P., Cohard M. Hépatite C. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 180-184.
99. Zimmemann R., Perucchini D., Fauchère J.C., Joller-Jemelka H., Geyer M., Huch R., Huch A. Hepatitis C virus in breast milk. *Lancet*, 1995, 345, 928.