

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

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

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Foie et grossesse

Liver and pregnancy

G. DUCARME ¹, J. BERNUAU ², D. LUTON ³
(Clichy)

INTRODUCTION

Chez la femme enceinte, sous l'influence des taux élevés d'œstrogènes et de progestérones, plusieurs modifications fonctionnelles hépatobiliaires et diverses altérations du métabolisme glucido-lipidique apparaissent [1]. Au 3^e trimestre de la grossesse, ces modifications physiologiques, associées à un certain degré d'hypertension portale, des modifications du métabolisme hépatique des médicaments et une diminution de la réponse immunitaire normale [2] entraînent alors un fonctionnement hépatique pré-cholestasiant, lithogénique et prothrombotique.

Une classification d'orientation clinico-anatomique des hépatopathies de la grossesse a été récemment proposée par Bernuau [3]. Les

Hôpital Beaujon - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Université Paris VII -
100 boulevard du Général Leclerc - 92110 Clichy

1 - Praticien hospitalier - Service de Gynécologie Obstétrique

2 - Praticien hospitalier - Fédération d'Hépatogastroentérologie

3 - Professeur des Universités - Praticien hospitalier - Service de Gynécologie Obstétrique

Auteur correspondant : Dr. Guillaume Ducarme - E-mail : guillaume.ducarme@bjn.aphp.fr

hépatopathies gravidiques, spécifiques de la grossesse, représentent environ les deux tiers des maladies du foie observées pendant la grossesse [4]. Les hépatopathies non spécifiques sont, en fait, des maladies du foie intercurrentes, virales ou non, de la grossesse.

I - LE FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

A. Clinique

Au cours d'une grossesse normale, aucun prurit généralisé, ni ictère, ni hépatomégalie n'est présent, mais une discrète polydypsie peut être observée au 3^e trimestre. Chez 60 à 70 % des femmes enceintes, il peut exister des angiomes stellaires et une érythrose palmaire régressifs après l'accouchement [3].

B. Biologie

Aux deux derniers trimestres, le dosage des transaminases est inchangé alors que la bilirubinémie et la γ GT sont significativement diminuées [5, 6]. La détection précoce d'une atteinte hépatique chez la femme enceinte repose alors sur une augmentation, même minime, des transaminases, anomalie biologique la plus fréquente et donc la plus sensiblement associée à une maladie hépatique. Les acides biliaires à jeun sont parfois modérément augmentés au 3^e trimestre ($< 15 \mu\text{mol/L}$), sans prurit. Les phosphatases alcalines sont augmentées à 2-4 N (de 2 à 4 fois la valeur normale) chez 60-70 % des femmes enceintes aux deux derniers trimestres, du fait d'une production placentaire d'isoenzymes [5, 6].

La protidémie et l'albuminémie diminuent d'environ 20 % au 2^e trimestre. Les concentrations sériques des globulines et des lipides augmentent au cours des deux derniers trimestres [5]. L'activité plasmatique de plusieurs facteurs de la coagulation et la concentration du fibrinogène, augmentées à partir du 6^e mois de la grossesse, diminuent transitoirement après l'accouchement et retrouvent dès le 3-4^e jour post-partum leur niveau de fin de grossesse [7].

C. Hémodynamique et histologie hépatiques

Au cours de la grossesse, le débit cardiaque augmente de 10 à 20 % pendant les 2 premiers trimestres sans modification du débit sanguin hépatique. Il augmente jusqu'à 40 % au-delà de la 28^e SA et s'accompagne alors de l'augmentation du débit et de la pression

portale [8]. Au cours de la grossesse normale, l'histologie hépatique est normale mais une discrète stéatose peut parfois être observée [5].

II - PRÉVALENCE DES ATTEINTES HÉPATIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Dans une étude prospective des maladies hépatiques au cours de la grossesse menée pendant 15 mois au Pays de Galles sur une population de 250 000 habitants, 3 à 5 % des grossesses à terme avaient été compliquées d'altérations des tests biologiques hépatiques. Parmi elles, seules 4 % avaient un ictère et 6 % une anomalie hépatobiliaire échographique, mais 46 % avaient accouché prématurément et 1,4 % avaient présenté une MFIU [4].

La prévalence des maladies hépatiques au cours de la grossesse est aussi nettement influencée par l'origine ethnique, le mode de vie et les vaccinations antérieures à la grossesse (portage chronique de l'hépatite B et femmes d'origine africaine ou asiatique). De plus, la fréquence des hépatopathies gravidiques est augmentée en cas de grossesses multiples.

III - TOXICITÉ HÉPATIQUE DES XÉNOBIOTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Plus de 1 000 molécules sont hépatotoxiques et le risque hépatotoxique est accru en cas de traitement plurimédicamenteux [9]. Dans une étude menée en France, 90 % des femmes avaient été exposées à 10 médicaments au cours de leur grossesse, 55 % d'entre elles avaient été exposées au paracétamol et 9 % à un anti-inflammatoire non stéroïdien, médicaments potentiellement hépatotoxiques [10].

Au cours de la grossesse, les principaux médicaments responsables d'hépatite aiguë, parfois sévère ou fulminante, sont le paracétamol, l'isoniazide, le pyrazinamide, certains anti-rétroviraux (névirapine), l'alpha-méthyl-dopa, la chlorpromazine, l'isoflurane, et certaines herbes médicinales. Chez la femme enceinte, l'intoxication au paracétamol n'a pas de gravité particulière et la N-acétylcysteine doit être administrée [9]. Le paracétamol franchit la barrière placentaire, est métabolisé par

le foie fœtal et une nécrose hépatique fœtale peut survenir en cas de retard thérapeutique. La chlorpromazine (Largactil®) peut être à l'origine d'une cholestase aiguë ictérique sévère, qui peut se compliquer d'une ductopénie sévère, puis d'une cirrhose biliaire [11].

Devant toute maladie hépatique aiguë, la responsabilité des xénobiotiques (médicaments et herbes médicinales) utilisés dans les 3 mois précédents doit toujours être envisagée et leur administration suspendue. De plus, le rôle causal, voire aggravant des médicaments doit également toujours être recherché en cas d'hépatopathie gravidique et cette éventualité est probablement sous-évaluée.

IV - HÉPATOPATHIES GRAVIDIQUES

A. Grossesse hépatique

La grossesse hépatique, exceptionnelle, est la conséquence de la nidation de l'œuf à la face inférieure du lobe droit du foie [12-14]. Le diagnostic repose sur l'association de douleurs abdominales hautes, une vacuité utérine et l'imagerie hépatique (échographie ou IRM). Le risque de rupture précoce avec hémopéritoine impose l'interruption de la grossesse par injection directe de méthotrexate [12, 14] ou par voie chirurgicale [13].

B. Hyperemesis gravidarum

Les vomissements gravidiques incoercibles (hyperemesis gravidarum) compliquent 0,5 à 2 % des grossesses et représentent la première cause d'hospitalisation en première partie de grossesse. Ils sont responsables d'une perte de poids (supérieure à 5 % du poids initial) avec déshydratation, acidocétose et hypokaliémie. La physiopathologie exacte reste encore inconnue à ce jour mais elle est certainement multifactorielle : métabolique, hormonale, psychologique et psychosociale. Des taux élevés d'hormones placentaires sont un facteur physiopathologique essentiel et les grossesses multiples ou molaires sont à rechercher systématiquement par une échographie obstétricale précoce [15, 16].

Le retentissement hépatique se résume à une augmentation des transaminases jusqu'à 50 N, attribuée au jeûne et sans valeur pronostique. Dans 10 % des cas, un ictère à bilirubine conjuguée est présent, dû au seul hyperemesis ou à une cholestase médicamenteuse associée

(phénothiazine). La récurrence, parfois ictérique, lors de grossesses ultérieures est possible.

En cas de déséquilibres hydro-électrolytiques sévères, il est impératif d'hospitaliser la patiente, d'éliminer une origine organique, de corriger les troubles hydro-électrolytiques, de toujours supplémenter en vitamines du groupe B et de traiter efficacement les vomissements afin d'éviter une évolution vers la mort maternelle ou fœtale [15, 16]. Parmi les anti-émétiques, la chlorpromazine n'est pas recommandée car elle comporte un risque de cholestase aiguë sévère, parfois compliquée d'une ductopénie cirrhogène [11].

C. Cholestase intra-hépatique gravidique

La cholestase gravidique est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques des 2^e et 3^e trimestres. Elle traduit une sensibilité accrue à l'effet cholestasiant des œstrogènes et de la progestérone [17]. Sa prévalence est de 0,5 à 0,8 % en France, elle est influencée par l'ethnie et augmentée par la gémellarité [18, 19]. Elle semble exceptionnelle chez les femmes africaines de race noire, mais nettement augmentée dans certaines ethnies du Chili. Récemment, une association significative a été montrée entre un antécédent de cholestase gravidique et une incidence ultérieure accrue de pathologies hépatobiliaires (lithiase biliaire cholestérolique, pancréatite aiguë, hépatite chronique C, CBP) [20, 21].

La cholestase gravidique est un syndrome d'étiologie multifactorielle. Certains antécédents cliniques suggèrent une composante génétique : antécédents familiaux de prurit gravidique et antécédents personnels de prurit à l'occasion d'une contraception par un œstroprogestatif oral. En particulier, des mutations touchant certains gènes de transporteurs hépatocytaires (MRD3, par exemple) semblent être impliquées dans 15 % des cholestases gravidiques [22-24]. Les lésions hépatiques sont celles d'une cholestase pure.

La maladie atteint les primipares et les multipares. La survenue des symptômes est souvent précédée, voire déclenchée, par des facteurs extra-hépatiques, infection bactérienne urinaire ou médicaments (progestérone naturelle, amoxicilline, médicaments potentiellement cholestasiant), ces derniers devant être précocement interrompus. Un prurit généralisé est présent dans 95 % des cas, sans douleurs, ni fièvre, ni hépatalgie ou hépatomégalie. Il peut entraîner des lésions de grattage, un amaigrissement par restriction alimentaire, une insomnie, voire un syndrome dépressif.

Les transaminases sont augmentées jusqu'à 40 N dans plus de 95 % des cas. Elles peuvent être transitoirement normales au début du prurit. Par définition, le taux sérique des acides biliaires à jeun est

supérieur à 10 $\mu\text{mol/L}$, ce qui permet de poser le diagnostic si les transaminases sont normales. Le dosage de γGT est normal dans plus de 2 cas sur 3. Les facteurs de coagulation, la créatininémie et l'uricémie sont normaux. Un ictère à bilirubine conjuguée ($> 60 \mu\text{mol/L}$), présent dans 10 % des cas, suggère le rôle d'un cofacteur associé (infection urinaire, médicament). Sa durée prolongée peut se compliquer de stéatorrhée ou d'hypovitaminose K, à corriger avant l'accouchement par une injection parentérale de vitamine K.

Des cas d'anomalies du RCF et de MFIU (2 % des cas) ont été observés, souvent chez des femmes ictériques. Les risques fœtaux sont majorés quand le taux sérique à jeun des acides biliaires maternels dépasse 40 $\mu\text{mol/L}$ [25]. Le taux de prématurité varie de 15 à 60 %, du fait de l'interruption précoce et fréquente de la grossesse selon divers critères obstétricaux [19]. La mortalité maternelle est nulle.

Plusieurs essais contrôlés utilisant l'acide ursodésoxycholique (15-20 mg/kg/j), stimulant de la sécrétion hépatocyttaire des acides biliaires, ont montré une amélioration significative du prurit et des anomalies biologiques hépatiques, une normalisation du taux des acides biliaires sériques maternels [26], et une restauration du flux transplacentaire des acides biliaires vers la circulation maternelle [27]. Le taux de naissances d'enfants à terme et eutrophe est amélioré sous traitement, sans aucune complication materno-fœtale rapportée. Toutefois, l'interruption de la grossesse dès que la maturation pulmonaire fœtale est atteinte est recommandée afin d'éviter des MFIU tardives imprévisibles, même avec des transaminases et des taux d'acides biliaires normaux [28].

Dans le post-partum, la régression très précoce du prurit, puis sa disparition le plus souvent en moins de 4 semaines ainsi que la régression des anomalies biologiques sont très caractéristiques du diagnostic [23]. En cas d'ictère, il régresse plus lentement que le prurit. Lors d'une grossesse ultérieure, la maladie récidive dans au moins 50 % des cas, mais la récidive peut être évitée si un éventuel cofacteur médicamenteux est lui aussi évité.

D. Manifestations hépatiques de la prééclampsie

La lésion hépatique élémentaire en cas de PE est constituée de dépôts intravasculaires de fibrine, siégeant le plus souvent dans les sinusoides péri-portaux, et rarement dans des branches intra-hépatiques de la veine porte ou de l'artère hépatique. Ces dépôts intra-sinusoidaux, de répartition inhomogène dans le foie, peuvent être à l'origine de foyers de nécrose hépatocyttaire et de lacs hémorragiques [29].

L'atteinte hépatique, qui peut être asymptomatique, se manifeste le plus souvent par une douleur en barre épigastrique ou non (hypocondre droit, épaule droite, base thoracique, lombes), d'intensité souvent modérée, spontanément résolutive en quelques minutes, mais récidivante pendant 1 à 3 semaines. Les transaminases sont toujours augmentées, rarement au-delà de 50 N, sans corrélation anatomo-clinique. La bilirubinémie est le plus souvent normale, un ictère est rare, souvent associé à une hyperhémolyse marquée. Une hypertransaminasémie, associée à une hémolyse intravasculaire (haptoglobine abaissée, LDH sériques augmentées) et à une thrombopénie, parfois inférieure à 50 000/mm³, fréquente mais inconstante, définit le syndrome HELLP, présent dans 10 à 12 % des PE [30]. Les facteurs de coagulation sont normaux ou diminués par une CIVD. L'échographie abdominale montre une image hépatique souvent normale.

Le diagnostic des manifestations hépatiques de la PE est très influencé par le contexte clinique. Il est évident si les symptômes et anomalies précédents sont associés à une HTA et une protéinurie > 0,3g/24 h. À l'inverse, il peut être facilement retardé en cas de douleur inaugurale ectopique, et d'HTA et/ou de protéinurie absentes [31]. Dans ces cas atypiques, le tableau clinico-biologique peut orienter vers d'autres hypothèses (biliaires, gastro-duodénales, SHU, PTT, SHAG...). En fait, dans ce contexte trompeur, le diagnostic de PE va reposer sur son évocation systématique, la présence de facteurs de risque de PE (primigeste, obésité, diabète, antécédents familiaux ou personnels d'HTA ou de PE...), et le syndrome HELLP qui prend une valeur diagnostique quasi pathognomonique. Par ailleurs, la valeur pronostique du syndrome HELLP est péjorative : l'interruption de la grossesse est toujours réalisée dans les dix jours suivant le diagnostic du syndrome [30].

Dans moins de 10 % des cas, les lésions hépatiques entraînent une complication hépatique macroscopique menaçante. Les hématomes intra-hépatiques, souvent sous-capsulaires, siégeant dans le lobe droit, sont les plus fréquents des complications hépatiques de la PE. Ils résultent de la confluence des foyers de nécrose et des lacs hémorragiques. En regard de l'hématome, parfois étendu à toute la face supérieure du foie, la capsule de Glisson est souvent intacte et tendue, parfois fissurée. Les hématomes intra-hépatiques sont souvent associés (75 % des cas) à une thrombopénie $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$, mais le degré d'augmentation des transaminases ne reflète ni leur présence, ni leur gravité [32]. L'échographie abdominale est l'imagerie de dépistage la plus facilement accessible. Elle peut montrer un épanchement péritonéal peu abondant, mais peut méconnaître un hématome intra-hépatique. TDM

et IRM hépatiques ont la meilleure sensibilité dans la détection des hématomes intra-hépatiques [32]. Après l'interruption rapide de la grossesse, ces hématomes régressent en quelques semaines sans traitement hémostatique particulier [30].

L'infarctus hépatique est beaucoup plus rare que les hématomes sous-capsulaires, il complique surtout les PE précoces (avant 29-30 SA). Il s'agit souvent d'une complication découverte en post-partum d'une PE avec syndrome HELLP, chez une malade anémique et fébrile, sans infection retrouvée, avec des transaminases inhabituellement élevées, souvent entre 30 et 60 N [30]. L'image en TDM est celle de défauts (souvent du lobe gauche) à contours géométriques et ne prenant pas le contraste.

La rupture capsulaire spontanée du foie est la complication la plus grave. Elle réalise souvent une dilacération de plusieurs centimètres en regard de l'hématome plus ou moins largement évacué dans la cavité péritonéale. Elle se manifeste par l'apparition, plus ou moins brutale, d'une douleur épigastrique d'intensité très variable. Un état de choc franc, ou une hypotension artérielle plus modérée avec anémie aiguë progressivement installée, traduit l'hémopéritoine par irruption de l'hématome hépatique sous-capsulaire dans la cavité péritonéale. Le syndrome HELLP est patent. L'échographie abdominale montre un foie hétérogène et un épanchement péritonéal. Après interruption immédiate de la grossesse, stabilisation hémodynamique et transfusion suffisante mais prudente, le transfert rapide dans un centre d'hépatologie médico-chirurgicale, avec embolisation possible, est une urgence absolue. Une hémostase hépatique par embolisation artérielle ou par « packing » chirurgical du foie n'est indiquée que devant une instabilité hémodynamique malgré des apports transfusionnels conséquents [30]. Tout sera fait pour éviter une résection hépatique. Plusieurs cas de transplantation hépatique en urgence ont été rapportés [33, 34].

La mortalité maternelle globale du syndrome HELLP varie de 0 à 20 % [30]. En cas de rupture hépatique, la mortalité des malades opérées est de 40 % [34] et la mortalité fœtale varie de 30 à 80 %. Malgré un risque de récurrence de la PE de 5 à 10 %, les complications hépatiques majeures ne contre-indiquent pas, par elles-mêmes, une grossesse ultérieure.

E. Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)

Elle est la seule hépatopathie gravidique pouvant être responsable d'insuffisance hépatique aiguë quand le diagnostic de SHAG n'est pas posé, et une interruption de grossesse réalisée précocement. La SHAG est 20 fois plus rare que les manifestations hépatiques de la PE [4].

La lésion caractéristique de la maladie est une stéatose microvésiculaire des hépatocytes de la région centro-lobulaire, sans modification de la position centrale du noyau.

L'étiologie de la SHAG est indéterminée, mais un déficit fonctionnel par mutation d'une enzyme de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue (LCHAD) a été rendu responsable d'un certain nombre de cas [35, 36]. De rares cas de SHAG sévères ont été rapportés après utilisation de substances toxiques pour la mitochondrie pendant la grossesse (tétracyclines IV, paracétamol, aspirine, toluène) [3]. L'utilisation récente de telles substances doit être recherchée lors de l'anamnèse de toute patiente suspecte de SHAG.

Le début clinique de la maladie survient le plus souvent après la 28^e SA. Il peut être précédé d'une hyperuricémie et d'une hypertransaminasémie, le plus souvent entre 10 et 25 N, asymptomatiques pendant plusieurs semaines. Les principaux symptômes inauguraux sont une polydypsie, souvent supérieure à 3 litres/j, très bien tolérée et habituellement non signalée spontanément (au moins 50 % des cas), plus rarement de vagues douleurs abdominales hautes, parfois un prurit (20 % des cas). À ce stade, nausées et vomissements sont très souvent absents. Le diagnostic ne repose alors que sur une suspicion clinique. Une hyperuricémie est très fréquente, tandis que la bilirubinémie, les facteurs de coagulation, la créatininémie et la leucocytose sont normaux ou à peine altérés [37]. L'échographie hépatique est habituellement normale [38]. Le diagnostic peut alors être affirmé sur l'histologie après biopsie hépatique. À ce stade précoce de la maladie, le bien-être fœtal est normal et l'interruption de la grossesse permet une survie materno-fœtale de 100 %, au prix d'une prématurité élevée [37, 39, 40]. Toutefois, chez des femmes pauci, voire asymptomatiques avant 32 SA, et sous surveillance hépatologique et obstétricale étroite, l'interruption de la grossesse peut être retardée de 2 à 4 semaines tant qu'il n'y a pas de symptômes plus nets (nausées, vomissements), ni de signes biologiques annonciateurs d'une progression vers l'IHC aiguë.

Quand la grossesse se poursuit en cas de SHAG méconnue ou négligée, la détérioration clinique et l'aggravation de la fonction hépatique sont inéluctables. En quelques jours, l'asthénie, l'anorexie, des nausées, des vomissements et l'ictère se majorent ou apparaissent. L'IHC aiguë est authentifiée par l'ictère, un TP inférieur à 70 % et une créatininémie supérieure à 90 $\mu\text{mol/L}$. L'interruption de la grossesse est alors urgente et le pronostic maternel est encore bon. À l'inverse, si la grossesse n'est pas interrompue très rapidement, l'aggravation de l'IHC aiguë se poursuit (ascite, encéphalopathie, insuffisance rénale aiguë majorée) et le risque de décès materno-fœtal devient très élevé [3].

Dans le post-partum des formes sévères, la réanimation comprend des ocytociques, un remplissage vasculaire efficace non néphrotoxique, le maintien des facteurs de coagulation supérieur à 60 % de la normale par du plasma frais, la transfusion de culots globulaires et/ou d'unités plaquettaires, voire d'antithrombine III, en cas d'hémorragie, et la prévention et le traitement des surinfections bactériennes par une antibiothérapie non néphrotoxique. L'IHC aiguë peut continuer de s'aggraver dans le post-partum et conduire dans des cas exceptionnels à une transplantation hépatique de sauvetage maternel [41]. La récurrence lors d'une grossesse ultérieure est très rare, mais possible [42].

F. Contraception orale après hépatopathie gravidique [3]

L'utilisation d'une contraception orale micro-dosée est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel d'anomalies hépatiques, biologiques et/ou cliniques, à l'occasion d'une telle contraception.

En l'absence d'un tel antécédent, la contraception orale micro-dosée peut souvent être utilisée après une hépatopathie gravidique. Chez les femmes ayant eu une cholestase gravidique, et sans expérience d'une contraception orale micro-dosée, celle-ci pourra être proposée mais devra être interrompue s'il apparaît un prurit ou des anomalies biologiques hépatiques qui seront systématiquement recherchées après un ou deux cycles d'utilisation.

Chez les femmes ayant eu une PE avec syndrome HELLP ou une SHAG, et sans expérience d'une contraception orale micro-dosée, celle-ci pourra être utilisée sauf s'il existe un autre facteur de risque de thrombose (thrombophilie) ou une hypertriglycéridémie.

V - HÉPATITES VIRALES ET GROSSESSE

A. Hépatite herpétique

Les herpes simplex virus (types 1 et 2) sont des virus à ADN, non tératogènes, cytopathogènes, transmis par la salive, le sexe ou le sang. L'hépatite herpétique est favorisée par la grossesse. Elle résulte de deux mécanismes successifs : une virémie à l'occasion d'une primo-infection herpétique ou lors d'une réactivation virale, puis une invasion et nécrose hépatocytaire, souvent peu inflammatoire, parfois hémorragique.

L'hépatite herpétique se développe le plus souvent au 3^e trimestre, parfois en post-partum précoce. Son tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë, avec une fièvre inaugurale supérieure à 38° C, résistante aux antipyrétiques et souvent associée à une douleur épigastrique. Des lésions herpétiques disséminées peuvent manquer pendant plusieurs jours ; leur absence ne récuse en rien le diagnostic. L'ictère est le plus souvent absent. Les transaminases sont communément supérieures à 50, voire 100 N. Une leucopénie ou une hyperleucocytose est possible. Une thrombopénie et la diminution au-dessous de 50 % du TP reflètent une CIVD. Le virus peut être isolé dans les lésions cutanées, muqueuses, dans le sang et sur biopsie hépatique.

La seule constatation d'une hépatite aiguë fébrile anictérique chez une femme enceinte impose l'administration empirique d'acyclovir intraveineux (5-10 mg/kg/8 h) pendant 7 à 10 jours, sans attendre les résultats virologiques [43]. L'acyclovir permet un taux de survie de l'ordre de 75 à 100 %. Le retard thérapeutique est le principal facteur de létalité maternelle. L'interruption de la grossesse est souvent accélérée et réalisée par césarienne car le nouveau-né est menacé de contamination herpétique lors de la traversée de la filière génitale. L'acyclovir est administré au nouveau-né après les prélèvements virologiques à visée diagnostique, jusqu'à obtention de leurs résultats.

B. Hépatites virales aiguës dues aux virus alphabétiques [44]

Elles sont la cause la plus fréquente d'ictère au cours de la grossesse. Les virus responsables sont les virus des hépatites A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) et E (VHE). Les symptômes pré-ictériques (fièvre, nausées, algies) sont souvent l'occasion d'une consommation médicamenteuse pouvant aggraver les symptômes de l'hépatite virale. Chez la femme enceinte, toutes ces hépatites virales aiguës peuvent s'accompagner de prurit et accroissent le taux de prématurité et de morbi-mortalité fœtale.

Le VHA et le VHE sont des virus à ARN non tératogènes, à transmission oro-fécale. L'hépatite A est la plus fréquente des hépatites virales aiguës et la grossesse n'en augmente pas le très faible risque d'évolution fulminante chez l'adulte jeune à foie sain. Le risque de transmission materno-fœtale du VHA est très faible. La vaccination contre le VHA peut être utilisée chez une femme enceinte à risque de contamination [45]. L'hépatite E s'observe surtout chez les résidents, ou après un séjour récent, en pays d'endémie (Asie du Sud-Est, Mexique, Maghreb, Moyen-Orient). Au 3^e trimestre de la grossesse, le risque de développer une hépatite E symptomatique est accru

d'environ 25 % et le risque de transmission materno-fœtale du VHE est de l'ordre de 60 %.

Le VHB, virus à ADN, et le VHD (delta), virus à ARN, ne sont pas tératogènes. Ils sont transmis par voie parentérale et par voie sexuelle. L'hépatite aiguë D est exceptionnelle chez la femme enceinte. Le risque d'hépatite fulminante due au VHB et/ou au VHD, et celui d'infection chronique ultérieure par ces virus, ne sont pas augmentés par la grossesse. La survenue d'une hépatite aiguë B chez une personne en contact d'une femme enceinte non immunisée est une indication absolue à la sérovaccination immédiate de la mère et de l'enfant à la naissance.

Le VHC est un virus non tératogène à ARN, transmis par voie parentérale ou sexuelle. La prévalence chez la femme enceinte de l'hépatite aiguë C, en règle asymptomatique, est très faible. Le risque d'évolution fulminante est nul et celui d'évolution chronique est de 75 %.

C. Hépatites virales chroniques [44]

Les hépatites virales chroniques sont dues aux VHB, VHD (très rare) et VHC. Elles sont les plus fréquentes des hépatopathies chroniques observées pendant la grossesse qui, le plus souvent, ne les aggrave pas. Une hépatite virale chronique sans IHC n'est pas une indication à une césarienne. La grossesse est une contre-indication à un traitement antiviral (interféron ou ribavirine).

Chez les femmes porteuses chroniques du VHB, le risque de transmission materno-fœtale du virus existe en cas de réplication virale et est maximum lors de l'accouchement et en post-partum. Une réactivation virale transitoire peut être détectée en fin de grossesse ou dans le post-partum. En fait, la sérovaccination contre le VHB, dès la naissance, de tout enfant né d'une femme porteuse chronique du VHB est formellement recommandée. Cette vaccination précoce, qui permet l'allaitement maternel, est très efficace pour immuniser à vie le nouveau-né contre le VHB car elle diminue considérablement les risques de portage chronique du VHB, d'hépatite fulminante B et de carcinome hépatocellulaire qui menacent les enfants non vaccinés.

Chez les femmes atteintes d'infection chronique par le VHC, l'activité des lésions hépatiques diminue avec normalisation persistante des aminotransférases dans la 2^e moitié de la grossesse. L'infection chronique par le virus C est associée à une prévalence significativement accrue de cholestase gravidique, au cours de laquelle l'activité des aminotransférases reste souvent normale. Le risque de transmission materno-fœtale du VHC est inférieur à 5 % chez les mères virémiques pour le VHC et séronégatives pour le VIH [46]. L'allaitement maternel

n'est pas contre-indiqué. La grossesse contre-indique l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine. De plus, l'utilisation de la ribavirine doit être interrompue au moins 6 mois avant la conception, chez la femme, ou éventuellement chez son partenaire infecté par le VHC [46].

VI - HÉPATHOPATHIES INTERCURRENTES NON VIRALES DE LA GROSSESSE

A. Syndrome de Budd-Chiari

Le développement ou l'aggravation de l'obstruction crurorique des veines hépatiques (ou syndrome de Budd-Chiari) est favorisée par la grossesse [47]. Les symptômes révélateurs du syndrome (douleurs abdominales, ascite, fièvre, œdèmes des membres inférieurs) apparaissent au 3^e trimestre ou dans le post-partum. D'autres manifestations thrombo-emboliques sont associées dans 40 % des cas. L'enquête étiologique peut être négative (30 % des cas), mais une thrombophilie ou un syndrome myéloprolifératif latent est souvent reconnu. L'interruption de la grossesse est indiquée dès que la croissance fœtale le permet. Le taux de prématurité est élevé. La mortalité n'est pas majorée par la grossesse. Le traitement étiologique comporte habituellement l'administration d'HBPM. Dans le cas d'un syndrome de Budd-Chiari chronique contrôlé par AVK, une grossesse peut être autorisée, mais les AVK seront remplacés par une HBPM, idéalement avant la conception.

B. Hépatites auto-immunes

Une hépatite chronique auto-immune peut être révélée ou aggravée par la grossesse. La présentation clinique est polymorphe : installation progressive d'une asthénie et d'un ictère, puis apparition d'une maladie hépatique aiguë ictérique, voire développement en quelques jours ou semaines d'une insuffisance hépatique sub-fulminante. Le diagnostic repose sur l'absence de causes médicamenteuses ou virales et la présence dans le sérum d'anticorps anti-muscles lisses ou anti-microsomes. Quand l'hépatite auto-immune est chronique et bien contrôlée par les corticoïdes et l'azathioprine, le maintien de ces traitements permet une grossesse normale [48].

C. Insuffisance hépatique fulminante et sub-fulminante [49]

Une insuffisance hépatique fulminante et sub-fulminante (IHFSF) est définie par la survenue, au cours d'une maladie hépatique aiguë,

d'une encéphalopathie clinique dans les 3 mois suivant le début de l'ictère. Les xénobiotiques sont devenus la cause principale d'IHFSF et le paracétamol (3 g/j) peut être un facteur aggravant des hépatites virales chez certains sujets [50]. Toutes les hépatopathies aiguës intercurrentes de la grossesse et du post-partum peuvent être à l'origine d'une IHFSF.

L'encéphalopathie est toujours précédée d'une phase d'hépatite aiguë sévère avec coagulopathie (TP inférieur à 50 %). À ce stade, le transfert rapide en hépatologie, le diagnostic précoce d'aggravation de la maladie hépatique aiguë causale (virale ou toxique) et sa prévention (interruption précoce de tous les médicaments, mise en route rapide d'un éventuel traitement spécifique) sont les premiers déterminants du pronostic qui s'aggravent, parfois de façon galopante [51]. Selon la cause, la mortalité spontanée varie de 50 à 95 %. L'interruption de la grossesse ne semble pas améliorer la maladie hépatique maternelle. La mort fœtale est fréquente. L'accouchement n'est pas nécessairement hémorragique, mais une hémorragie de la délivrance, facteur d'ischémie hépatique, peut entraîner l'aggravation de l'IHC. Une transplantation hépatique en urgence peut être indiquée.

VII - PATHOLOGIES DES VOIES BILIAIRES ET GROSSESSE

La grossesse est un état lithogénique majoré par la multiparité. Le *sludge* ou une véritable lithiase vésiculaire existe chez environ 30 % des femmes enceintes. La lithiase vésiculaire asymptomatique doit être respectée. Si une cholécystite aiguë lithiasique survient, elle est le plus souvent traitée médicalement [3]. La lithiase de la voie biliaire principale est très rare chez la femme enceinte. Sa principale manifestation clinique est une crise de colique hépatique. Une antibiothérapie est indiquée et l'évacuation de la voie biliaire est assurée préférentiellement par sphinctérotomie endoscopique.

Diverses affections biliaires rares : cholécystite aiguë chez les femmes porteuses de salmonelle, rupture de kyste congénital du cholédoque (traitement chirurgical), cancer des voies biliaires ou cholangiocarcinome ont été observés à l'occasion d'une grossesse.

VIII - TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ET GROSSESSE

Une transplantation hépatique (TH) de sauvetage peut être réalisée pendant la grossesse ou dans le post-partum en cas d'IHFSF (rupture capsulaire hépatique, SHAG) [33, 41, 52, 53]. La mortalité de telles TH réalisées en urgence est de l'ordre de 25 % à 2 mois.

Après TH, avec une fonction hépatique normale et sous traitement immunosuppresseur, une grossesse est possible avec un délai d'au moins un an après la TH [54]. Le risque de rejet n'est pas augmenté par la grossesse. Cette grossesse sera très souvent normale, surtout quand la fonction rénale pré-conceptionnelle est normale. Toutefois, les taux de prématurité et de morbi-mortalité maternelle sont plus élevés que ceux observés chez des femmes de même âge non transplantées, surtout quand la fonction rénale pré-conceptionnelle était anormale [53-55]. Les traitements immunosuppresseurs utilisés (ciclosporine, azathioprine ou tacrolimus) ne sont pas tératogènes mais l'allaitement maternel n'est pas recommandé [55].

CONCLUSION

Pendant la grossesse, le fonctionnement hépatique normal est modifié avec une tendance à la cholestase et à la thrombose. Les hépatopathies gravidiques (atteintes hépatiques de la PE, SHAG, cholestase) sont spécifiques de la grossesse et représentent environ les deux tiers des maladies du foie observées pendant la grossesse. Les autres maladies du foie sont des hépatopathies intercurrentes, virales ou non, de la grossesse.

Toute hépatopathie au cours de la grossesse réclame d'en diagnostiquer la cause, d'en évaluer le retentissement sur la grossesse et d'en évaluer le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures. Enfin, en cas de maladie hépatique aiguë, spécifique de la grossesse ou non, la première démarche doit toujours être de rechercher et d'éliminer le rôle étiologique, voire aggravant, d'un ou plusieurs xénobiotiques.

Résumé

Pendant la grossesse, il existe une tendance progressive à la cholestase et une majoration de la lithogénicité biliaire et du risque de thrombose. En fin de grossesse, environ 5 % des femmes ont des anomalies hépatiques, le plus souvent sans ictère. Deux tiers des hépatopathies sont spécifiques de la grossesse et d'origine multifactorielle (génétique, exogène, médicaments). À l'exception de l'hyperemesis gravidarum, ces hépatopathies gravidiques surviennent aux 2^e et 3^e trimestres et leur régression est liée à la terminaison, parfois prématurée et urgente, de la grossesse. L'atteinte hépatique de la prééclampsie est responsable du HELLP syndrome, parfois sans HTA ni protéinurie. Elle peut menacer la survie maternelle par une rupture capsulaire du foie en regard d'hématomes sous-capsulaires hépatiques. La cholestase gravidique menace exclusivement la survie fœtale et est parfois associée à une mutation génétique de certains transporteurs membranaires des acides biliaires. Les cas les plus sévères peuvent être améliorés par l'acide ursodésoxycholique. La SHAG peut être associée à une mutation génétique de certaines enzymes d'oxydation mitochondriale des acides gras. Le pronostic materno-fœtal est excellent si le diagnostic est précocement fait devant une polydipsie bien tolérée. À l'inverse, en cas de retard diagnostique et thérapeutique, une insuffisance hépatique aiguë grave peut menacer le pronostic materno-fœtal. Deux hépatopathies non spécifiques de la grossesse et curables ont une fréquence accrue pendant la grossesse : l'hépatite herpétique, fébrile et anictérique, dont le traitement antiviral (acyclovir) est une urgence, et l'obstruction crurorique des veines hépatiques (ou syndrome de Budd-Chiari), donnant des douleurs abdominales, qui nécessitent une anticoagulation précoce. La vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être réalisée chez tous les nouveau-nés, et en association à une immunisation passive, quand la mère est porteuse chronique du virus.

Mots clés : foie, cholestase, prééclampsie, stéatose hépatique aiguë gravidique, virus hépatotropes

Liste des abréviations :

AVK = anti-vitamine K, CBP = cirrhose biliaire primitive, CIVD = coagulation intravasculaire disséminée, γ GT = gamma-glutamyltranspeptidase, HBPM = héparine de bas poids moléculaire, HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets, HTA = hypertension artérielle, IHC = insuffisance hépatocellulaire, LCHAD = long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase, LDH = lactates déshydrogénase, MFIU = mort fœtale in utero, IRM = imagerie par résonance magnétique nucléaire, PE = prééclampsie, PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique, RCF = rythme cardiaque fœtal, SA = semaines d'aménorrhée, SHAG = stéatose hépatique aiguë gravidique, SHU = syndrome hémolytique urémique, TDM = tomodensitométrie, TH = transplantation hépatique, TP = taux de prothrombine

PLAN

Introduction

- I Le foie au cours de la grossesse normale
 - A. Clinique
 - B. Biologie
 - C. Hémodynamique et histologie hépatiques

- II Détection précoce et prévalence des atteintes hépatiques au cours de la grossesse

- III Toxicité hépatique des xénobiotiques pendant la grossesse

- IV Hépatopathies gravidiques
 - A. Grossesse hépatique
 - B. Hyperemesis gravidarum
 - C. Cholestase gravidique
 - D. Manifestations hépatiques de la prééclampsie
 - E. Stéatose hépatique aiguë gravidique
 - F. Contraception orale après une hépatopathie gravidique

- V Hépatites virales et grossesse
 - A. Hépatite herpétique
 - B. Hépatites virales aiguës dues aux virus alphabétiques
 - C. Hépatites virales chroniques

- VI Hépatopathies non virales intercurrentes de la grossesse
 - A. Syndrome de Budd-Chiari
 - B. Hépatites auto-immunes
 - C. Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante

- VII Maladies des voies biliaires et grossesse

- VIII Transplantation hépatique et grossesse

- Conclusion

Bibliographie

- [1] Buchanan TA. Intermediary metabolism during pregnancy. Implications for diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1237-50.
- [2] Bavoux F, Elefant E, Rey E, Pons G. Grossesse et médicaments. *Médecine et Thérapeutique* 2001;7:69-81.
- [3] Bernuau J. Foie et grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Gynécologie/Obstétrique*, 5-045-E-10, 2008.
- [4] Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876-80.
- [5] Fagan EA. Disorders of the liver, biliary system and pancreas. In: de Swiet M, ed. *Medical disorders in obstetric practice*. Oxford, Blackwell Science 2002;282-345.
- [6] Bacq Y. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-4.
- [7] Deitcher SR, Gardner JF. Physiologic changes in coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. *Clin Liv Dis* 1999;3:83-96.
- [8] Nakai A, Sekyia I, Oya A, Koshino T, Araki T. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:25-9.
- [9] Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 2003:1-774.
- [10] Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Thérapie* 2003;58:505-11.
- [11] Moradpour D, Altorfer J, Flury R, Greminger P, Meyenberger C, Jost R, Schmid M. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1437-41.
- [12] Nichols C, Koong D, Faulkner K, Thompson G. A hepatic ectopic pregnancy treated with direct methotrexate injection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:221-3.
- [13] Delabrousse E, Site O, Le Mouel A, Riethmuller D, Kastler B. Intrahepatic pregnancy: sonography and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1377-8.
- [14] Shippey SH, Bhoola SM, Royek AB, Long ME. Diagnosis and management of hepatic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:544-6.
- [15] Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinski JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005; 11:527-39.
- [16] Ducarme G, Châtel P, Luton D. Vomissements incoercibles de la grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Gynécologie/Obstétrique*, 5-033-A-10, 2007.
- [17] Sjövall J, Reyes H. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000;32:94-106.
- [18] Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9:84-90.
- [19] Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liv Dis* 1999;3:1-13.
- [20] Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723-8.
- [21] Paternoster DM, Fabris F, Palu G, Santarossa C, Braccianti R, Snijders D, Floreani A. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:99-103.
- [22] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Sem Liv Dis* 2001;21:551-62.
- [23] Beuers U, Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - A heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006; 43:647-9.
- [24] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-9.

- [25] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acids and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- [26] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:318-28.
- [27] Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998;28:829-39.
- [28] Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:458-60.
- [29] Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med* 1976;295:578-82.
- [30] Barton JR, Sibai BM. HELLP and the liver disease of preeclampsia. *Clin Liver Dis* 1999;3:31-48.
- [31] August P. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Burrow GN, Duffy TP, Copel JA, eds. *Medical complications during pregnancy*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004:43-67.
- [32] Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1820-7.
- [33] Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz GS, Gu Y, Hiatt JR, Busuttil RW. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007;73:1013-6.
- [34] Reck T, Bussenius-Kammerer M, Ott R, Müller V, Beinder E, Hohenberger W. Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver rupture - an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:57-65.
- [35] Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metabol* 2000;71:182-9.
- [36] Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shik VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115-20.
- [37] Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983;24:340-4.
- [38] Campillo B, Bernuau J, Witz MO, Lorphelin JM, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1986;105:383-4.
- [39] Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, Rosenberg H, Meneses M. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994;15:101-6.
- [40] Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-95.
- [41] Franco J, Newcomer J, Adams M, Saeian K. Auxiliary liver transplant in acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1042.
- [42] Bacq Y, Assor P, Gendrot C, Perrotin F, Scotto B, Andres C. Stéatose hépatique aiguë gravidique récidivante. *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31:1135-8.
- [43] Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2007;13:1428-34.
- [44] Pham BN, Bernuau J. Infections materno-fœtales et hépatites virales. In: Grangeot-Keros L, Audibert F, eds. *Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales. Prise en charge clinico-biologique*. Paris: Elsevier 2001:13-34.
- [45] Duff B, Duff P. Hepatitis A vaccine: ready for prime time. *Obstet Gynecol* 1998;91:468-71.
- [46] Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.
- [47] Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis* 2002;22:5-14.
- [48] Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
- [49] Bernuau J, Benhamou JP. Insuffisances hépatiques fulminantes et sub-fulminantes. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, eds. *Hépatologie Clinique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002.
- [50] Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006;368:2195-6.

[51] Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. *J Hepatol* 2004; 41:152-5.

[52] Laifer SA, Abu-Elmagd K, Fung JJ. Hepatic transplantation during pregnancy and the puerperium. *J Matern Fetal Med* 1997; 6:40-4.

[53] Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS,

Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:671-85.

[54] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Mulesan P, Rela M, Heaton ND et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; 12:1138-43.

[55] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs - Effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006;354:1281-93.