

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hépatite herpétique au 3^{ème} trimestre de la grossesse

C. GINER (1), M-L. MAROTTA (1), A-S. VANEYCK (1), A. THIRY (2), J-M. FOIDART (3)

RESUME : Les affections hépatiques aiguës gravidiques sont fréquentes, le plus souvent transitoires et réversibles. Devant l'ampleur des diagnostics différentiels, il est important de réaliser un screening biologique large et une documentation iconographique adéquate afin de ne pas manquer une étiologie fatale pour la mère et pour son fœtus.

MOTS-CLÉS : Hépatopathies - Grossesse - Herpes

HERPES HEPATIC FAILURE DURING THE THIRD QUARTER OF PREGNANCY SUMMARY : Acute liver diseases of pregnancy are common and usually transient and reversible. Given the number of different possible diagnoses, performing a large biological screening and a proper iconographic documentation is key. It makes sure no etiology fatal to the mother and her fetus is missed.

KEYWORDS : Liver failures - Pregnancy - Herpes

INTRODUCTION

Les anomalies de la fonction hépatique sont présentes dans 3% des grossesses (1). Elles se répartissent d'une part en hépatopathies gravidiques spécifiques telles que l'hyperemesis gravidarum, la cholestase gravidique, la prééclampsie et la stéatose hépatique aiguë gravidique. D'autre part, il existe les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite au cours de la grossesse telles que les lithiases biliaires et les hépatites virales (2, 3).

Le diagnostic différentiel est essentiel puisqu'il conditionne le pronostic fœtal, maternel et l'attitude thérapeutique.

Nous rapportons le cas d'une patiente, enceinte de 30 semaines d'aménorrhée, présentant une neutropénie sévère avec coagulation intravasculaire et cytolyse hépatique majeure.

Le diagnostic a été celui d'une hépatite herpétique résistante à l'acyclovir. La difficulté de la prise en charge a résulté du grand nombre de diagnostics différentiels possibles.

HISTOIRE CLINIQUE

Une patiente de 40 ans, 2^{ème} pare, 3^{ème} geste, à 30 semaines d'aménorrhée est transférée pour prise en charge d'un sepsis sévère (T : 39°C et GB 2.500/mm³) ne répondant pas à l'Augmentin® intraveineux (1g 4 x/j). La patiente n'a pas d'antécédent particulier si ce n'est une cholécystectomie. Elle a accouché deux fois auparavant à terme par les voies naturelles au Pérou. Ses grossesses se sont déroulées sans incident. Les suites de couche ont été simples.

A son admission, la patiente présente une barre épigastrique avec un ictère, des œdèmes des membres inférieurs, une température à 37°C, une pression artérielle à 100/70 mmHg. Elle est tachycarde (120/min.).

Le monitoring fœtal est correct pour l'âge gestationnel. L'échographie montre un fœtus en présentation céphalique avec des biométries correspondant à l'âge gestationnel. La quantité de liquide amniotique est normale. Le doppler ombilical est au P50. Le placenta est postérieur et montre des signes de maturation avancé (grade 2) pour l'âge de la grossesse.

Le bilan biologique révèle un sepsis sévère avec une neutropénie à 2.500 /mm³ et une CRP à 22 mg/dl (N<0,5), une cytolysé hépatique sévère avec des TGO à 1128 U/l (N : 10-50), TGP à 360 U/l (N<50), LDH à 2.270 U/l (N<480), PAL à 700 U/l (N<240), bilirubine 2,4 mg/dl (N<1,2), des signes d'insuffisance hépatique avec une hypoprotéïnémie à 50 g/l (N : 60-80) et une altération de la coagulation avec un Quick à 40% et un INR à 2. L'hémoglobine est à 10.8g/dl et les plaquettes à 255.000/mm³. La fonction rénale est correcte.

Les sérologies classiques de la grossesse (toxoplasmose, CMV, HIV, hépatite B et C) sont négatives. La patiente est immunisée pour la rubéole, le parvovirus et l'hépatite A.

Devant ce tableau clinique et dans l'hypothèse d'un HELLP et/ou d'un sepsis, nous procédons à une césarienne en urgence deux heures après l'admission sans tenter de maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes. Une petite fille de 1.430 g naît avec un Apgar 9-9. Elle évoluera de manière satisfaisante. L'évolution clinique et biologique s'améliore transitoirement pendant 24 heures, puis se dégrade de manière inquiétante. La patiente présente des hallucinations et la biologie (hémoglobine, hémostase et fonction hépatique) s'altère de nouveau. Un tel tableau

(1) Assistant, (3) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

(2) Spécialiste, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

clinique ne peut évoquer un HELLP syndrome. En effet, on n'observe pas habituellement de neutropénie sévère et la situation est rapidement améliorée par l'accouchement, ce qui n'est pas le cas ici.

Les examens cardiologiques et la radiographie thoracique sont normaux. L'échographie abdominale et le scanner abdominal excluent une stéatose hépatique ainsi qu'une angiocholite. Il n'y a pas d'ascite. Il n'y a pas d'obstacle biliaire à l'échoendoscopie et l'IRM cérébrale met en évidence fortuitement un méningiome de 2 cm sans signe d'encéphalite.

Une cytotéatonécrose aiguë semble pouvoir être exclue en raison de la détérioration progressive de l'état maternel.

Finalement, les sérologies herpétiques HSV 1 et 2 sont demandées. Elles sont positives (IgM positifs) pour HSV 2. La PCR plasmatique montre la présence de quantités importantes d'ADN viral HSV 2 circulant. Un traitement par acyclovir (10 mg/kg/8h) est instauré.

Sous cette thérapeutique, on note une amélioration partielle des transaminases et de la cholestase biologique avec une persistance de l'hypoalbuminémie à 22 g/l et d'un Quick à 55%. L'anémie se majore à 6,8g/dl sans saignement d'ordre gynécologique. Vu l'absence d'amélioration clinique, une biopsie hépatique est pratiquée quelques jours après l'administration d'acyclovir.

Cette biopsie (fig. 1, 2) ainsi que l'examen immuno-histologique confirment une hépatite lobulaire nécrosante à HSV 2. Une fenêtre thérapeutique est réalisée après 10 jours d'acyclovir. Malheureusement, la fièvre ainsi que d'importantes hépatalgies récidivent. La PCR plasmatique montre une réascension du taux d'ADN HSV-2.

Un traitement par foscavir (Foscarnet®) est alors instauré pendant 12 jours. L'évolution clinique (apyrexie et disparition des hépatalgies) et biologique (Quick >60%, Hb à 8g/dl, PAL à 308 U/l, transaminases et γ GT normales, CRP à 3,6 mg/dl) s'améliore nettement.

La patiente quitte le service au 46^{ème} jour post-césarienne sous Zelitrex®. Il s'agit d'acyclovir mieux absorbé que le Zovirax®.

COMMENTAIRE

L'hépatite herpétique est une affection rare avec un taux de mortalité de 74% (4). Entre 1960 et 2007, seuls 32 cas d'hépatite herpétique en cours de grossesse ont été rapportés avec plus de 50 % des diagnostics posés en post mortem

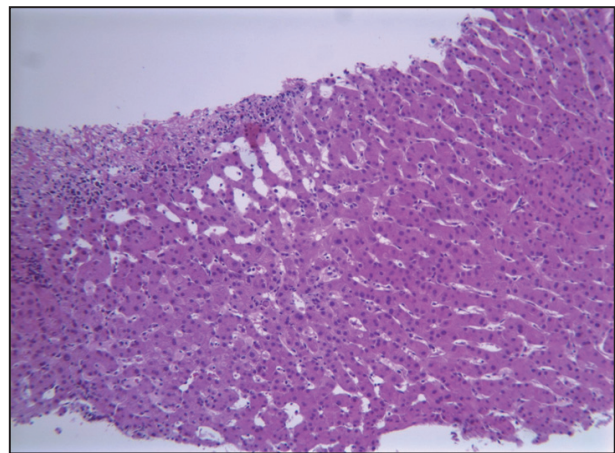


Figure 1. Coupe foie-coloration éosine- agrandissement 100 fois > -architecture hépatique conservée - dilatations importantes des sinusoides - image d'hépatite lobulaire nécrosante.

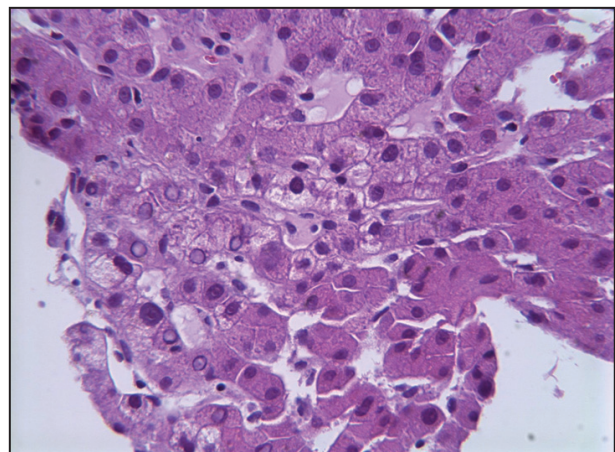


Figure 2. Coupe foie-coloration éosine-agrandissement 400 fois - infiltration inflammatoire avec nécrose hépatocytaire - image des noyaux des hépatocytes en verre dépoli : signe d'infection virale.

(4). Cette affection touche principalement les patients immunodéprimés et les femmes durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse (5).

Approximativement 2% de femmes sont susceptibles de faire une séroconversion en cours de grossesse (6). L'hépatite herpétique peut être causée par les sérotypes 1 ou 2 du virus herpes simplex soit lors d'une primo-infection, soit lors d'une réactivation virale (7).

Le taux de mortalité élevé résulte souvent d'un retard dans l'initiation du traitement du fait de l'absence fréquente de lésions caractéristiques et de la clinique peu spécifique de l'affection. En effet, dans plus de la moitié des cas, on n'observera pas de lésion cutanéomuqueuse typique. Il est cependant nécessaire de rechercher la présence de ces vésicules herpétiques au niveau buccal, vulvaire, vaginal et cervical (8).

Sur le plan clinique, les symptômes sont peu spécifiques. Les patientes présentent de la fièvre

(98%), une anorexie avec nausées et vomissements (18%), des douleurs abdominales (33%), une leucopénie (43%) et une coagulopathie (20%). Les transaminases hépatiques sont plus de 100 fois supérieures à la norme (4, 5).

Le diagnostic repose sur la recherche par PCR plasmatique de DNA viral. La biopsie hépatique étant le gold standard pour confirmer ce diagnostic. Au vu des risques importants de saignements suite à l'insuffisance hépatique, la biopsie hépatique n'est pas toujours envisageable. Lorsqu'elle est possible, la voie transjugulaire est préférable (9).

Le traitement consiste en l'administration par voie systémique d'acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h. Il est recommandé d'initier ce traitement de manière empirique le plus rapidement possible avant la confirmation du diagnostic. Le risque de décès diminue alors à 50% (4).

Même si l'acyclovir reste le premier traitement, il n'est pas rare de voir, à l'heure actuelle, des résistances à ce traitement (10). L'utilisation du foscavir est alors recommandée. Lorsque ces traitements n'améliorent pas l'insuffisance hépatique aiguë, il est nécessaire de recourir en urgence à une transplantation hépatique.

Pour le nouveau-né, le sepsis à HSV est responsable d'un taux de mortalité de 29%. Il est associé à de nombreuses séquelles à long terme comme des difficultés d'apprentissage, des paralysies cérébrales et une cécité (11).

CONCLUSION

Les étiologies des hépatopathies durant la grossesse sont variées. Dans l'élaboration des diagnostics différentiels, il est indispensable de réaliser un screening sérologique très large en incluant les sérologies herpétiques. Dans ce cadre de pathologies multidisciplinaires, il est important de travailler en équipe et d'y inclure les gastro-entérologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al.— Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in southwest Wales. *Gut*, 2002, **51**, 876-880.
2. Chazouillères O, Bacq Y.— Foie et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004, **28**, D84-D91.

3. J. Bernuau.— Foie et grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie-Obstétrique, 5-045-E-10, 2008.
4. Norwell J, Blei AT, Jovanovic BD, et al.— Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl*, 2007, **13**, 1428-1434.
5. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, et al.— Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transpl*, 2009, **23**, 37-41.
6. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al.— The acquisition of herpes simplex during pregnancy. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 509-515.
7. Kang AH, Graves CR.— Herpes simplex hepatitis in pregnancy : a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 1999, **54**, 463-468.
8. Smith IW, Peutherer JF, Hunter JM.— Cervical infection with herpes simplex virus. *Lancet*, 1981, **1**, 1051.
9. Carreras E, Granena A, Navasa M.— Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant*, 1993, **11**, 21-26.
10. Longerich T, Einsenbach C, Penzel R, et al.— Recurrent herpes simplex virus hepatitis after liver transplantation despite acyclovir therapy. *Liver Transplant*, 2005, **11**, 1289-1294.
11. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al.— Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, **108**, 223-229.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J.M. Foidart, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique
E-mail : jmfoiard@ulg.ac.be