



Journée nationale du Centre de Référence « Pathologies Gynécologiques Rares »
14 décembre 2018

Impact des œstrogènes dans les hépatopathies Conséquences gynécologiques des hépatopathies

Dr Maeva GUILLAUME

Service d'Hépatologie
et Gastro-Entérologie

Dr Cynthia SIMON

Service de Gynécologie et
Médecine de la reproduction

CHU de TOULOUSE



1. Impacts des œstrogènes sur le foie

- Cytolyse et cholestase sous œstro-progestatifs
- Lithiase biliaire
- Maladies vasculaires du foie
- Tumeurs hépatiques
- Syndrome de Turner
- SOPK
- Hépatopathies métaboliques (NAFLD)



E2



THM / COP



Pas de récepteur à la progestérone

Cytolyse induite par la COP

Agathe 17 ans, aucun antécédent, me consulte pour une 1^{ère} **prescription de COP**. Je lui prescris une COP de 2^{ème} **génération** et je contrôle son bilan lipidique et hépatique à **3 mois**. Elle se sent en pleine forme ! Celui-ci montre des **ASAT à 56 et ALAT à 75 UI/L** (N<35).
Faut-il arrêter la COP?



- **↑ faible** < 2N **et transitoire** des ASAT/ ALAT
- Fréquent (50% femmes), dans les **2 mois** après l'initiation des COP
- Toujours **asymptomatique**
- **Aucune forme sévère**
- Régresse spontanément

⇒ **Ne doit pas conduire à l'arrêt des COP si < 2N**

⇒ Recontrôler le bilan hépatique et bilan étiologique si reste perturbé



Cholestase induite par la COP



- Sa copine Leila de 19 ans, veut aussi avoir une **COP**.
- Elle revient me voir **2 mois** plus tard car elle se sent **très fatiguée**, elle a la **nausée et n'a plus d'appétit**. Elle a même **vomit** plusieurs fois. Elle **se gratte** depuis une semaine et elle a les **yeux jaunes** depuis quelques jours. Elle n'a eu ni fièvre ni douleur abdominale.
- Son bilan retrouve: **PAL à 180 UI/L (1,5N)**, **GGT à 90 UI/L (3N)**, **bilirubine à 40 µmol/L**, ASAT et ALAT à 35 (N) et 70 (2N) UI/L. L'échographie hépatique est normale.
- **Faut- il arrêter la COP?**

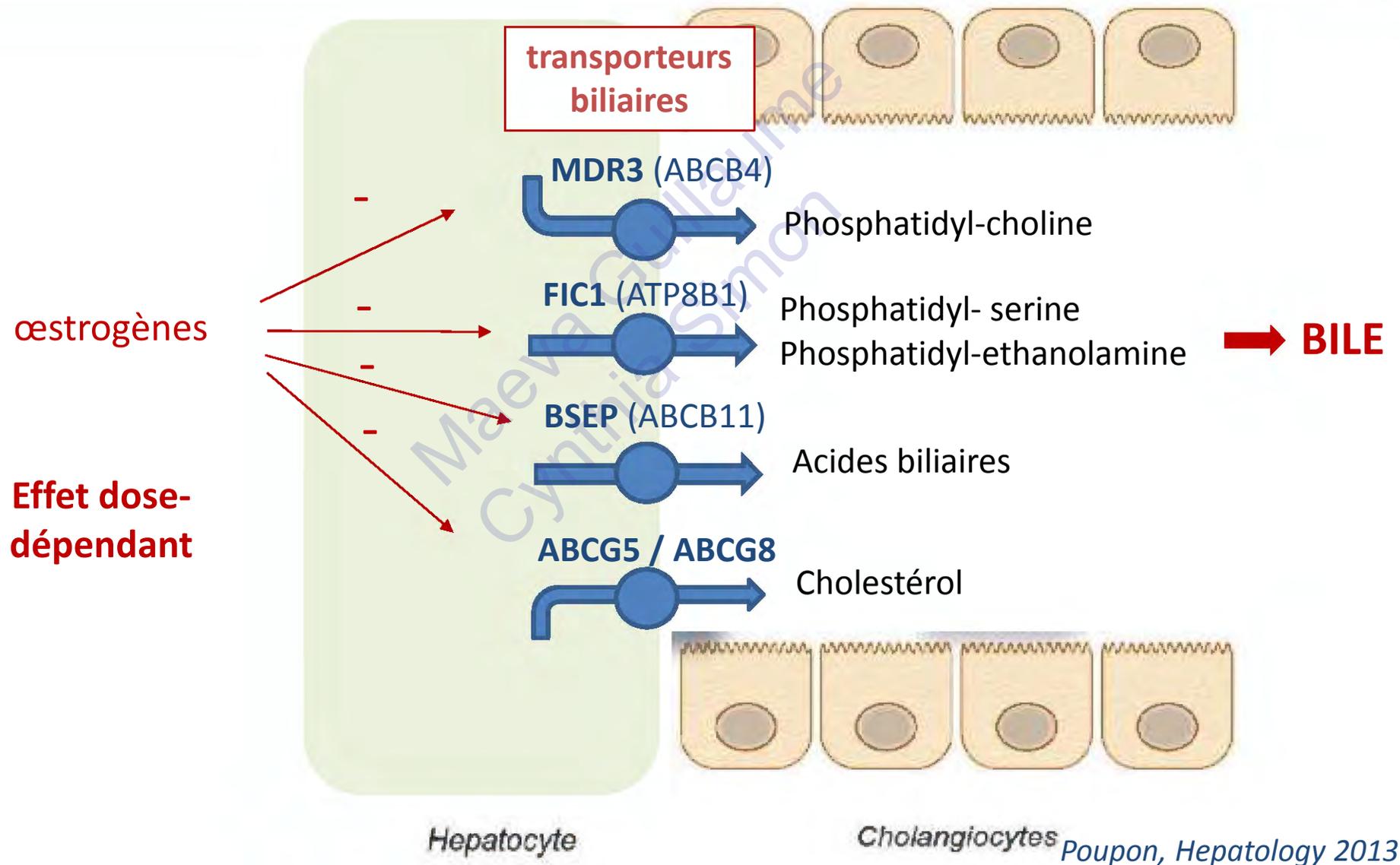
Cholestase induite par la COP



- Devenue exceptionnelle depuis COP micro-dosées
- Prévalence < 1 / 25 000 en Europe
- **Dose-dépendante des œstrogènes**
- Dans les **2-6 mois** après l'initiation des COP
- Même présentation et même mécanisme que la **cholestase gravidique**

Physiologiquement, les œstrogènes ↓ le flux biliaire

Inhibent l'expression et/ou la fonction des transporteurs biliaires des hépatocytes



Maladies cholestatiques héréditaires

=> ↑ sensibilité aux œstrogènes

souvent révélées par la grossesse / prise de COP

- **Cholestase gravidique**

- **LPAC syndrome**

- Cholestase familiale progressive (**PFIC**)

- Cholestase récurrente bénigne (**BRIC**)

Mutation génétique d'un transporteur biliaire



↓ Phosphatidyl-choline

→ **Cholestase**

FIC1 (ATP8B1)

↓ Phosphatidyl- serine

↓ Phosphatidyl-ethanolamine

BSEP (ABCB11)

↓ Acides biliaires

Hepatocyte

Cholangiocytes

Jacquemin, Lancet 1999
Dixon, Hum Mol Gen 2000

Cholestase induite par la COP



- Rechercher des facteurs favorisants = **mutations génétiques des transporteurs biliaires**
- Si cholestase symptomatique: **AUDC** (acide ursodésoxycholique)



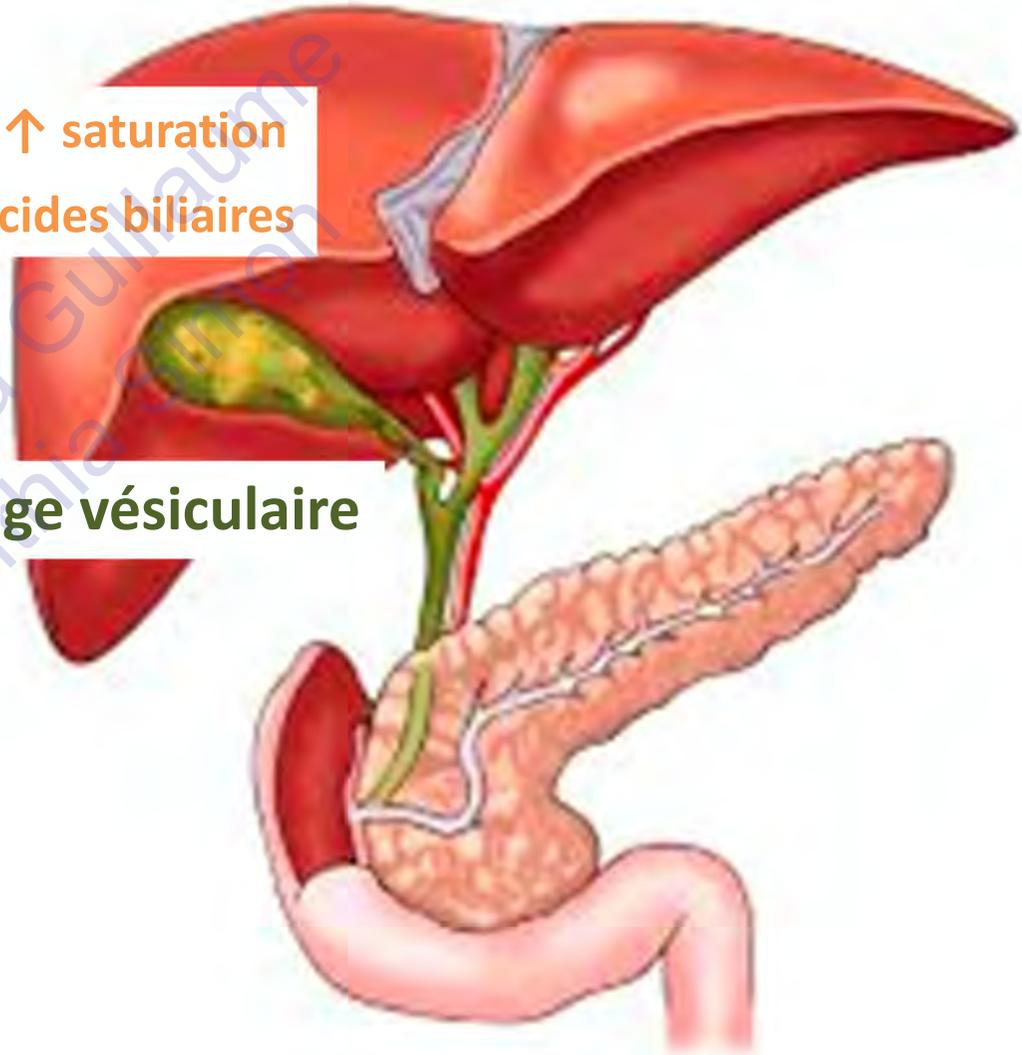
- **Arrêt définitif des OP** (Récidive en cas de réintroduction)
- Guérison sans séquelle en 1 à 3 mois
- Femmes à risque de **cholestase gravidique**

Lithiase biliaire et œstrogènes

↓ du flux biliaire

↑ sécrétion du cholestérol biliaire = ↑ saturation
Modifications du métabolisme des acides biliaires

↓ vidange vésiculaire



Lithiase biliaire et œstrogènes

- Relation démontrée entre maladie lithiasique et utilisation de **THM oral / COP**
 - Pas de risque avec les formes transdermiques et sous cutanées de THM
- Incidence plus importante au cours des **1^{ères} années de traitement**
- Facteurs de prédisposition souvent associés :
 - **Obésité**
 - Facteurs génétiques (**LPAC syndrome**) chez < 30 ans non obèses

Lithiase biliaire et œstrogènes

En cas de **lithiase biliaire**, faut-il arrêter ou contre-indiquer la **COP / THM**?



- Non, poursuite de COP / THM
- Si lithiase non compliquée, pas d'indication à un traitement préventif par AUGC ou cholécystectomie



Cas particulier : **LPAC syndrome** (mutation génétique d'un transporteur biliaire => lithiases intra hépatiques):

- **Traitement par AUGC**
- **Contre-indication des OP**

Maladies vasculaires du foie et COP

Elisa, 21 ans, est admise en gastroentérologie pour une douleur abdominale faisant découvrir au scanner une **thrombose des veines sus-hépatiques** (syndrome de Budd-Chiari). Elle n'a aucun antécédent. Le bilan de thrombophilie retrouve une **mutation du facteur V Leiden**. Elle prend une **COP depuis 3 ans**. Faut-il arrêter sa COP?



- Survient de **quelques semaines à 3 ans** après initiation de COP
- Thrombose des veines sus-hépatiques ou de la veine porte
- COP est souvent un **cofacteur associé à une maladie thrombogène** sous-jacente

Maladies vasculaires du foie et COP



Risque thrombogène lié à dose des oestrogènes et au type de progestatif

- Risque avec les progestatifs de 3^{ème} génération > 1^{ère} et 2^{ème} générations
- Pas de sur-risque de thrombose en cas de contraception **progestative pure**

Lidegaard, Br Med J, 2009



⇒ Arrêt ou contre indication **des COP combinées et progestatifs injectables**



- ⇒ Progestatifs purs
- ⇒ DIU
- ⇒ Contraception définitive

Tumeurs du foie et œstrogènes

Je t'adresse Mme L. **39 ans, sous COP**, pour explorer un **nodule hépatique de 2 cm** découvert fortuitement lors d'une échographie abdominale. Son bilan hépatique est normal.
L'IRM fait suspecter **un adénome**.



- Prolifération bénigne des hépatocytes, très rare
- **Unique** (75 %).
- Découverte **fortuite** (asymptomatique), bilan hépatique normal (75 %)
- Complications possibles:
 - **20% d'hémorragie si > 5 cm**
 - Transformation maligne (CHC) surtout si adénome muté β -caténine (5-8%)
- **Réséction si taille > 5 cm ou compliqués**



Je lui propose une **surveillance** car son adénome est petit et non compliqué.

Tumeurs du foie et œstrogènes

Faut il arrêter sa COP?

- Survient chez les **femmes** (sex-ratio 10 /1), **jeunes** (35-40 ans)
- Adénome = nombreux récepteurs aux œstrogènes
- **Très forte association entre adénome et COP / grossesse**
- Risque lié **à durée d'exposition et dose-dépendant**
 - **↑ des complications** hémorragiques sous COP et lors de grossesse
 - Incidence **↓** avec les COP moins dosés en œstrogènes
 - Parfois régression tumorale à l'arrêt des COP



Tumeurs du foie et œstrogènes

Est-ce que **toutes les tumeurs bénignes du foie** sont influencées par la prise d'œstrogènes ?



Tumeur bénigne	Prévalence chez femme jeune	
Angiome	3%	Pas de restriction
Hyperplasie nodulaire focale	0,03%	Pas de restriction
Adénome	< 0,001%	Contraception progestative DIU



Lien démontré avec :

- COP
- grossesse

⇒ **Arrêt ou contre-indication des COP**

⇒ **Surveillance accrue pendant grossesse**



Tumeurs du foie et œstrogènes

Et en cas de **cancer du foie (carcinome-hépatocellulaire)** ?



- Les CHC des femmes jeunes sont souvent développés sur foie sain:

- Transformation d'un **adénome** muté β -caténine
- COP \uparrow risque de CHC de 1,6 à 5,5
- Risque dépendant de la durée d'utilisation des COP
- **COP / THM contre indiquée en cas de CHC**
- **Contraception : DIU cuivre ou contraception définitive**



- Cirrhose sans CHC:

- Pas d'impact de COP / THM à base d'œstrogènes sur le risque de CHC
- OP non contre indiqués mais surveillance



Syndrome de Turner

Mme K. 42 ans est suivie depuis l'adolescence pour un syndrome de Turner. Elle prend un **THS depuis l'âge de 16 ans**. Je constate que son bilan hépatique est perturbé depuis 2 ans. Dois-je m'en inquiéter ?
Quelles sont les causes possibles?



- Fréquent dans le Turner,
- ↑ avec l'âge (80% > 40 ans)
- Prévalence de **cirrhose x5** vs population générale
- Hépatopathies liées à alcool, VHB, VHC: exceptionnelles

Syndrome de Turner

Mme K. 42 ans est suivie depuis l'adolescence pour un syndrome de Turner. Elle prend un **THS depuis l'âge de 16 ans**. Je constate que son bilan hépatique est perturbé depuis 2 ans. Dois-je m'en inquiéter ?
Quelles sont les causes possibles?



Fréquente association de plusieurs de ces causes:

- **1/3 cas: NAFLD** liée au syndrome métabolique
- **1/3 cas: Maladie vasculaire intra-hépatique**
- **2/3 cas: Lésions des petits canalicules biliaires intra-hépatiques**
 - Cholestase biologique
 - Traitement par AUC améliore la cholestase mais pas l'histologie



Syndrome de Turner

Faut-il arrêter le traitement hormonal substitutif ?



- **Traitement substitutif par oestrogènes non incriminé**
 - car anomalies hépatiques existent avec ou sans thérapie
 - ne disparaissent pas à l'arrêt du traitement hormonal
- **Ne doit pas être interrompu** en cas d'anomalies du foie
- **↑ des doses pourrait même améliorer la biologie hépatique**

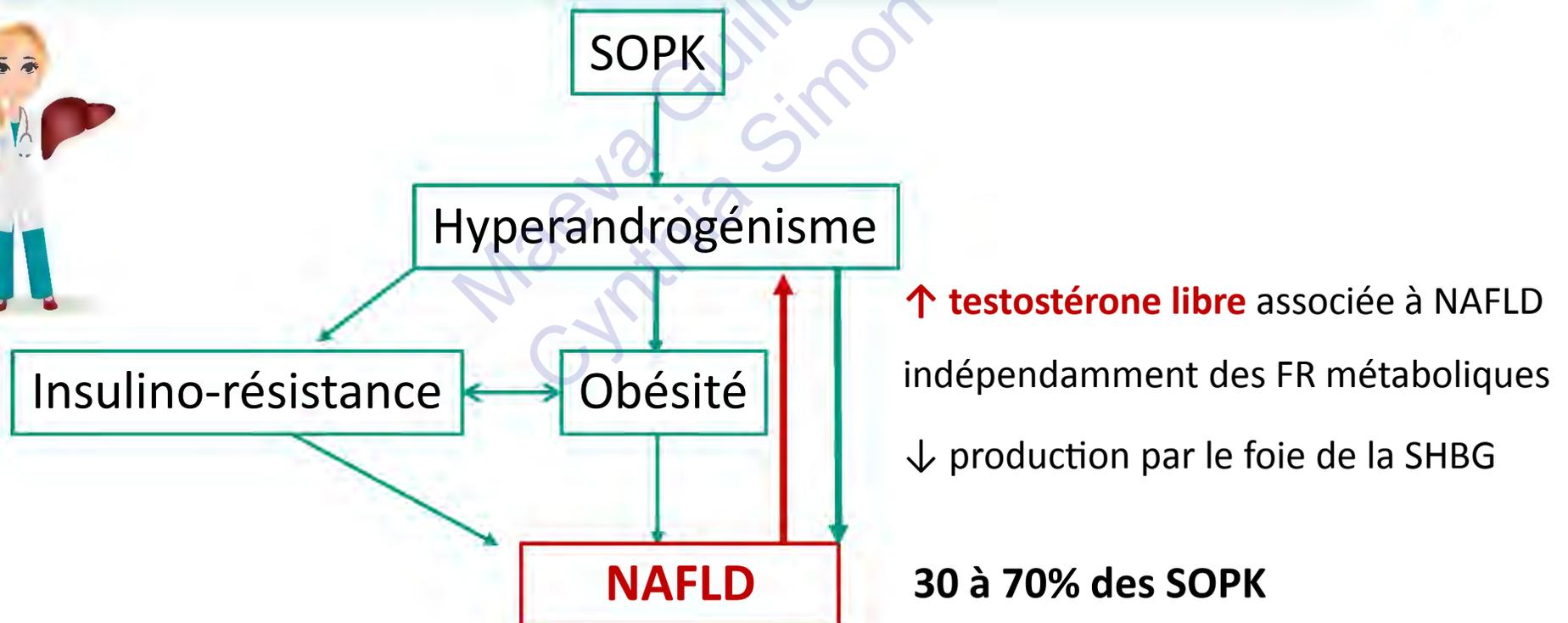


⇒ Estrogènes naturels **per os** ou **par voie transdermique**



Syndrome des ovaires polykystiques

Une endocrinologue m'adresse Alexia, 28 ans, IMC à 27, qui a des **troubles du cycle menstruel sur un SOPK**. Biologie: **Testostérone libre ↑**; glycémie : 1,18g/L, **ASAT/ALAT : 1,5 à 2N**, **GGT: 2N**, PAL N, bilirubine N. Quelle maladie hépatique faut-il suspecter ?



Targher, Endocrine, 2015; Macut, European Journal of Endocrinology, 2017; Cerda, J Hepatol, 2007; Chen, J Clin Endocrinol Metab, 2010; Kim, Aliment Pharmacol Ther, 2017; Sarkar, Am J Gastroenterol, 2017

Syndrome des ovaires polykystiques

Quel traitement hormonal prescrire en cas de NAFLD associée au SOPK ?

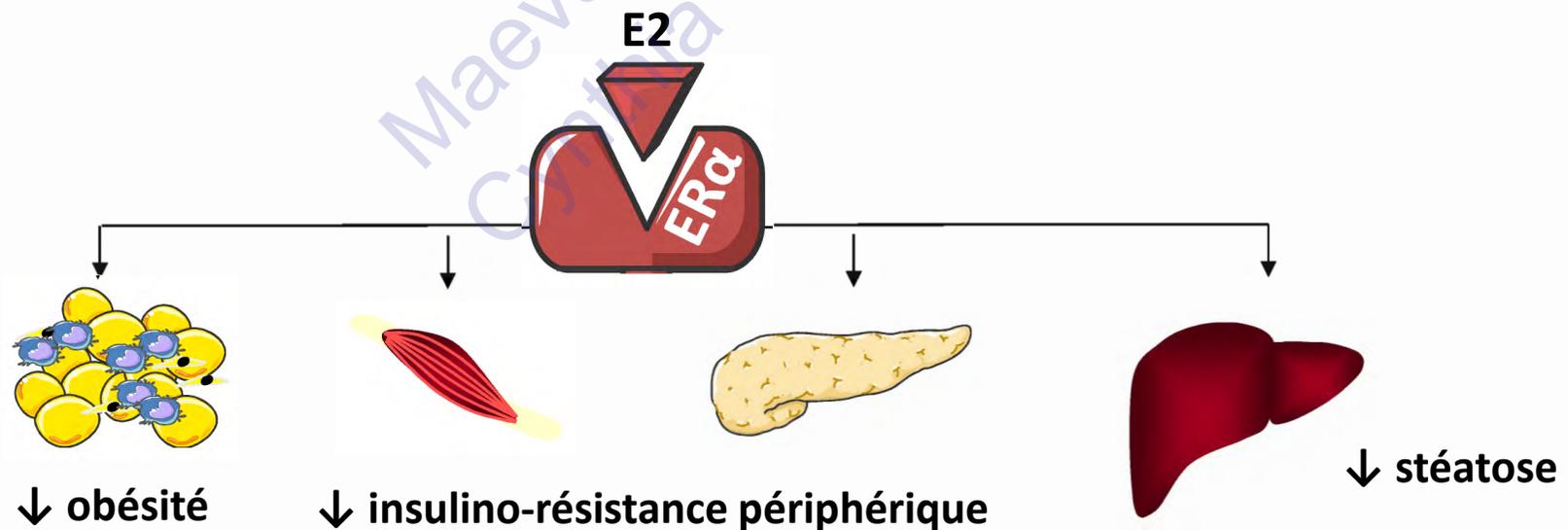


- **Utilisation contraceptifs actuels** (progestatifs n'ayant pas d'effet androgénique) associée à **↓risque de NAFLD**
- **Suggère que les anti-androgènes pourraient être une stratégie thérapeutique de la NAFLD (études nécessaires)**



NAFLD et œstrogènes

- **Dimorphisme sexuel:** prévalence plus importante et fibrose plus sévère chez hommes et femmes ménopausées que femmes non ménopausées.
- Sévérité maladie associée à ↓ taux d'E2 et ↓ expression d'ER α hépatique
- **Rôle protecteur œstrogènes endogènes / ER α** sur maladies métaboliques
- Impact des traitements oestro-progestatifs dans NAFLD reste à éclaircir



*Clarck, Gastroenterology, 2002; Volzke, Gut, 2007 ; Yang, Hepatology, 2014 ;
Yoneda, Hepatology, 2014; Klair, Hepatology, 2016; Yang, Clin Gastroenterol Hepatol, 2017*

2. Conséquences gynécologiques des hépatopathies

a) Cirrhose :

- Troubles du cycles
- Contraceptions

b) Transplantation hépatique

- Contraceptions
- Suivi gynécologique adapté

c) Conséquences osseuses des hépatopathies

Cirrhose et ménorragies

Anna a 35 ans, je la vois régulièrement pour le suivi de sa cirrhose diagnostiquée il y a 6 mois. Lors de sa dernière consultation elle me signale des ménorragies.

Quelle prise en charge proposer?



- Déséquilibre balance facteurs pro et anticoagulants + dysfonction plaquettaire
=> **risque thrombotique / hémorragique**
- **60%** des patientes cirrhotiques présentent **au moins un épisode de ménorragies**
- Cas d'hémorragie génitale par rupture de varices pelviennes (rare)
- Prise en charge :
 - ✓ Traitements hémostatiques en phase aiguë
 - ✓ Traitements hormonaux : macro-progestatifs, DIU LNG
 - ✓ Curetage : efficace dans > 50% des cas, endométrectomie
 - ✓ Hystérectomie en derniers recours (risque opératoire)



Cirrhose et troubles du cycle

La cirrhose d'Anna évolue, elle décrit maintenant une aménorrhée secondaire qui évolue depuis 6 mois.



- Les troubles du cycle concernent **60% des femmes** avec insuffisance hépatocellulaire dont :
 - ✓ **30% d'aménorrhée**
 - ✓ **30% cycles irréguliers**
- L'incidence ↑ en phase terminale de cirrhose
=> **75% de troubles du cycle dont 71% d'aménorrhées**

*Mass, Transplantation, 1996
Gomez-Lobo, J Reprod Med 2006
J.Zieniewicz, Transplantation 2009*

Cirrhose et troubles du cycle

- Très peu de données chez la femme
- **Impact sur l'axe gonadotrope :**
 - ✓ Gonadotrophines abaissées chez 40% des patientes
 - ✓ Anovulation **hypothalamique**
 - ✓ Impact de la dénutrition et de l'encéphalopathie
- **Perturbation du métabolisme hépatiques des hormones sexuelles**
 - ✓ Réduction de la clairance des hormones stéroïdiennes
 - ✓ Altération du cycle entéro-hépatique
 - ✓ Hypertension portale et shunts porto-cave

Cundy, Gut 1990
Bell, Europ J Endocrinol 1995
Jabiry-Zieniewicz, Transplant Proceed 2009
Seehofer, Annal Transplant 2002



- Effet direct de l'alcool :
 - ✓ **Hypogonadisme central** (même en l'absence d'atteinte hépatique)
 - ✓ **Insuffisance gonadique primaire** : trouble de la folliculogénèse et stéroïdogénèse

=> Diminution du nombre de follicules en croissances et absence de corps jaune observés lors l'autopsie de femmes jeunes alcoolique chroniques

Cirrhose et grossesse

Anna est en couple et souhaite débuter une grossesse.
Quels sont les risques encourus?



La grossesse doit être planifiée :

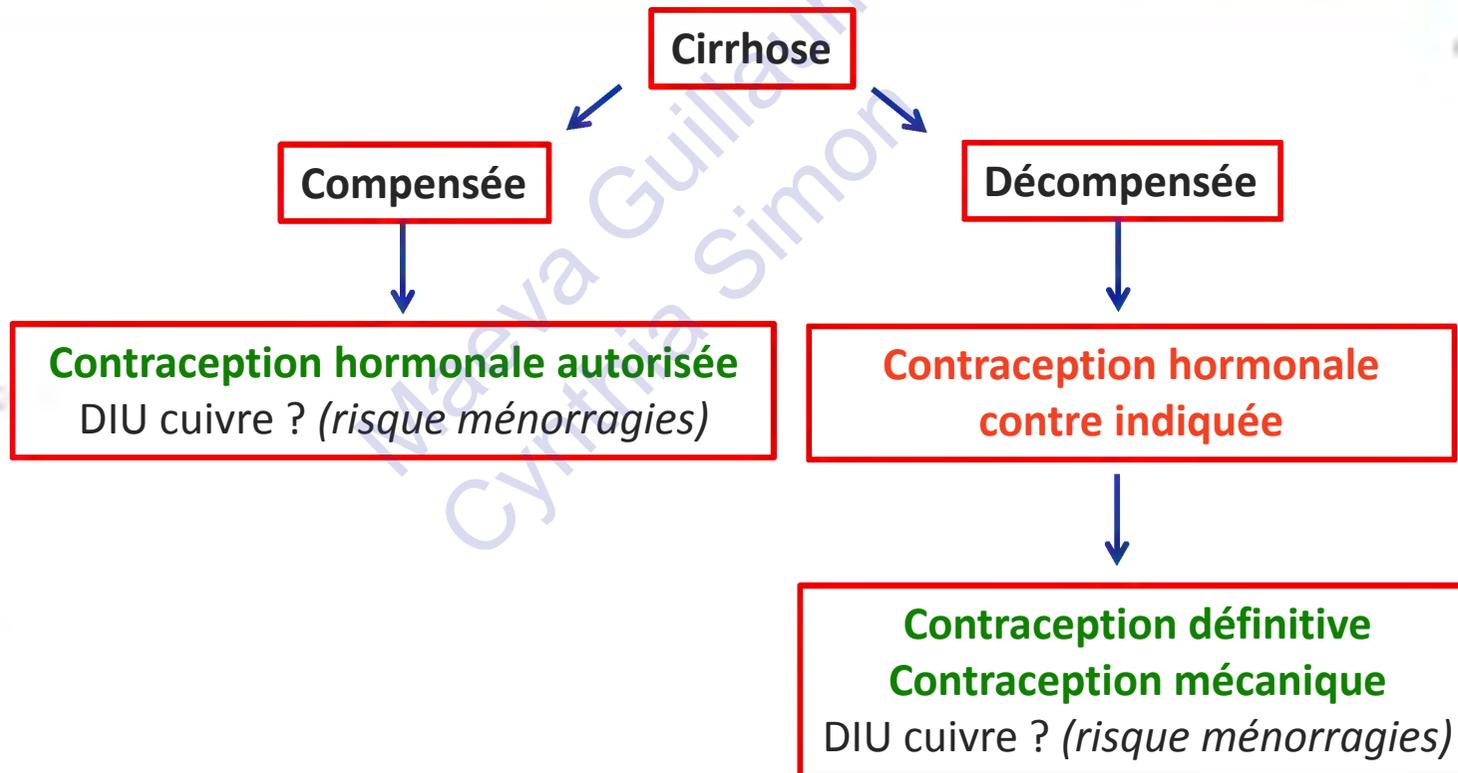
- ✓ ↑risque de FCS, RCIU, MFIU, prématurité
- ✓ Aggravation cholestase chronique
- ✓ Aggravation cirrhose auto-immune en post-partum
- ✓ ↑ **mortalité maternelle**

↗ pression portale pendant la grossesse => hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes : **dépistage endoscopique planifié avant la grossesse**



Cirrhose et contraception

Anna a bien compris les risques et souhaite donc attendre pour une grossesse.
Quelle contraception peux tu lui proposer?



Transplantation hépatique



La cirrhose évolue et Anna bénéficie d'une transplantation hépatique. Elle a désormais un désir de grossesse. **Quels conseils donner à Anna?**

Maeva Guillaume
Cynthia Simon

Transplantation hépatique et grossesse



REGULARISATION DES CYCLES A 1 AN



IMPORTANCE DE LA PLANIFICATION DES GROSSESSES

- Reprise de la régularité des cycles **dans l'année** suivant la transplantation :
 - ✓ 1/3 cycles réguliers à 3 mois
 - ✓ **70-95% cycles réguliers à 1 an**
 - ✓ Ménorragies en post greffe / rejet aigu
- **Normalisation des profils hormonaux** persistant à 5 ans de la transplantation

- **> 50 % de grossesses non planifiées**
- **Risque obstétrical :**
 - ✓ RCIU
 - ✓ MFIU
 - ✓ HTA/Prééclampsie
 - ✓ Prématurité
 - ✓ Césarienne
- Grossesse précoce : **10% de rejet aigu**
- Délai d'**au moins 1 an d'attente** après greffe, **cs pré-conceptionnelle**

*Seehofer, Annal Transplant 2002
Parolin MB, Arg Gastroenterol 2004
Jabiry-Zieniewicz, Tansplant Proc. 2009
Armenti et al, Liver transplant 2000*

Transplantation hépatique et sexualité

- 1^{er} aspect de la qualité de vie altéré par la pathologie chronique
- **BAISSE DE LIBIDO, SÉCHERESSE VAGINALE, DYSPAREUNIE, DYSORGASMIE**

HEPATOPATHIE CHRONIQUE

Multifactoriel :

- Maladie chronique (asthénie, inconfort, modification de l'image corporelle)
- Traitements
- Perturbations hormonales/cycle
- Facteurs psychologiques

Corrélié à la sévérité de l'atteinte hépatique

APRES TRANSPLANTAION

- Nouvelles perspectives de vie
- Rétablissement de l'intimité
- Normalisation des profils hormonaux
- Diminution des douleurs

MAIS

- Ttt immunosuppresseurs
- Pathologies associées (diabète, HTA...)

=> **Sexualité s'améliore mais reste altérée vs population générale**

- **Manque de dépistage et de prise en charge** des troubles chez ces patientes demandeuses

Transplantation hépatique et contraception

Anna doit donc attendre pour initier une grossesse. Elle a un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. Ses cycles sont réguliers, sans hémorragie. La fonction hépatique est stable.

Quelle contraception peux tu lui proposer?



- **Seulement 29% ont une contraception**
- **La majorité des femmes ne voient pas de gynéco en post transplantation**
- **N'aborde pas la contraception avec le gynéco dans 50% des cas**

Absence de récepteur hépatique à la progestérone

=> peu d'effet sur le foie

- ✓ Absence d'étude sur les **micro et macroprogestatifs**
- ✓ **DMPA contre indiqué** : déminéralisation osseuse



- **Absence de modification des paramètres hépatiques à 12 mois**
 - ✓ **Quelque soit la voie d'administration**
 - ✓ 3 études de petits effectifs (< 10 patientes)
- **Interaction OP et immunosuppresseur? (même cytochrome P4503A4)**
 - ✓ **Pas de modification des concentrations des immunosuppresseurs**
 - ✓ Pas de perte d'efficacité des OP

- **Pas d'augmentation du risque d'IGH ou d'infertilité tubaire**
 - ✓ 2 études RP chez femmes transplantées sur 11 et 23 patientes sous DIU-LNG
=> aucune infection
- **Efficacité du DIU conservée sous immunosuppresseurs**
 - ✓ Mécanisme d'action du DIU médiée par macrophages
 - ✓ Seulement qq case report de grossesses sous DIU-Cu
 - ✓ Aucune grossesse dans les 2 études précédentes

Transplantation hépatique et contraception



COP	Progestatifs	DIU
<ul style="list-style-type: none">• En l'absence de contre indication (Budd Chiari, HTA mal contrôlée, pathologie active)• Si greffe hépatique > 1-2 ans (stable)• Surveillance de la fonction hépatique	<p>Bonne alternative</p>	<ul style="list-style-type: none">• Non recommandé en 1^{ère} intention• Place du DIU-LNG?

Méthode barrière (préservatif, diaphragme) : risque d'échec ++
Stérilisation à visée contraceptive

Transplantation hépatique et cancer du sein



Anna a lu sur internet que les traitements immunosuppresseurs augmentaient son risque de cancer du sein. **Doit elle intensifier la surveillance?**

Absence d'augmentation du risque de cancer du sein

Organ types (number)	Country (registry)	Transplant era	SIRs (95% CI)	
			Any cancer	Breast cancers
Kidney-only (n = 2890) (10)	Finland (Finnish Cancer Registry)	1964-1997	3.33 (3.0-3.8)	1.2 (CI not specified)
Liver transplants				
Liver-only (n = 417) (69)	Northeast Italy (two centers)	1991-2005	2.6 (1.9-3.6)	0.6 (0-3.4)
Liver-only (n = 1000) (70)	United States (single center)	1989-1992	Not reported	0.74 (0.2-2.2)



➔ **SURVEILLANCE IDENTIQUE**

Transplantation hépatique et infection HPV



Son dernier frottis est ancien, Anna a oublié de poursuivre le suivi gynécologique.
A quelle fréquence doit elle faire le dépistage par frottis cervico-vaginal?

- Prévalence ↑ des infections HPV et de leurs complications
- Secondaire à l'immunodépression
 - ✓ Incidence lésions cervicales **in situ x3**
 - ✓ Risque **HPV anal X 20** si lésion cervicale haut grade
 - ✓ Risque de lésions anales **in situ x 11** et **invasive X5**
 - ✓ FDR : > 4 partenaires, infection HCV sous jacente

- ➔ **2 FCU à 6 mois d'intervalle après la greffe**
 - ➔ **SURVEILLANCE ANNUELLE**
- ➔ **EXPLORER LE CANAL ANAL SI LESION HAUT GRADE**
 - ➔ **VACCINATION HPV**



*Tarallo, Transplant Inf Dis 2013
Grat, Clin Tansplant 2016
Madelein, Am J Tansplant 2013*

Conséquences osseuses des hépatopathies

Jeanne à 52 ans, elle présente une cirrhose biliaire primitive évoluant depuis 10 ans. Elle suit un traitement par AUDC. Lors d'une chute en marchant elle se fracture le poignet. Une densitométrie osseuse est réalisée à la suite de cette fracture et retrouve une ostéoporose avec un T score à -2.8 DS.

Comment expliquer l'ostéoporose?



- Le foie est impliqué dans la production de molécules intervenant dans le métabolisme osseux :

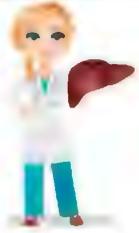
- ✓ L'ostéoporose = **30% des patients** atteints d'hépatopathie chronique
- ✓ Jusqu'à **40% des patients feront une fracture**
- ✓ **Risque de fracture ostéoporotique X 2**



Origines multifactorielle :

- L'étiologie de l'hépatopathie :
 - **cholestases chroniques (cirrhose biliaire primitive +++ , cholangite sclérosante primitive)**
 - Hémochromatose
 - Hépatite C
- Le stade de l'hépatopathie : cirrhose (dénutrition++), transplantation
- Les traitements (corticoïdes en cas d'hépatite auto-immune ou de greffe)
- Les facteurs associés (hypogonadisme, ménopause, ATCD fracturaire, alcool)

Prévention de l'ostéoporose



Comment prévenir la perte osseuse chez ces patientes atteintes d'hépatopathies chroniques?

- 1^{er} traitement = la prévention:
 - ✓ Toutes les patientes doivent bénéficier d'une **évaluation osseuse initiale**
 - Densitométrie osseuse et calcul du risque absolu de fracture (FRAX)
 - ✓ D'autant plus si **CBP, cirrhose et avant transplantation**
 - ✓ Répéter l'examen à **1 an** de l'instauration de la **corticothérapie** et si **CBP**
 - ✓ Pour les autres réévaluation à **2-3 ans** : évolution de la perte osseuse?
 - ✓ **ASCITE = SOUS ESTIMATION DE LA DMO**
- Eviction des FDR : OH, tabac, dénutrition et activité physique
- **Supplémentation en vitamine D (calcitriol) + calcium**



Traitement de l'ostéoporose

Quand instaurer un traitement par biphosphonates?



Traitement plus agressif en cas d'hépatopathie sous jacente
car risque fracturaire ↑



- Si ostéoporose densitométrique (T score < 2,5)
- Si ATCD de fracture de fragilité associée à une déminéralisation
- Si ostéopénie en cas de FDR associés **ou CBP**

Traitement de l'ostéoporose

Biphosphonates

Quel est le traitement de première intention

- Inhibent la résorption osseuse par les ostéoclastes
 - ✓ Améliore la densité minérale osseuse
 - ✓ Préférer la **voie IV si varices oesophagiennes**
 - ✓ Meilleure observance de l'injection mensuelle
 - ✓ Peut être utilisé en **traitement préventif** chez patientes **transplantées** et lors de l'instauration d'une **corticothérapie**



Traitement de l'ostéoporose

THM

Elle présente des bouffées de chaleurs, **peux tu lui prescrire un THM?**



- **Absence d'efficacité prouvée** dans l'ostéoporose chez les femmes atteintes d'une CBP
- **Mais absence d'aggravation de la cholestase**
- **Traitement de 2^{ème} intention dans l'ostéoporose**
=> améliore la densité minérale osseuse et diminue le risque de fracture vertébrale dans la population générale
- Préférer les estrogènes par **voie transdermique**



Conclusion

Prise en charge globale de la patiente atteinte d'une hépatopathie

- ✓ **Dépister et traiter les troubles du cycles et sexuels**
- ✓ **Adapter le suivi gynécologie**
- ✓ **Planifier la grossesse**
- ✓ **Adapter la contraception**
- ✓ **Prendre en charge les conséquences osseuses**

Collaboration essentielle entre gynécologue et hépatologue



Conclusion

	Contre-indication / arrêt	Poursuite
Hépatopathie chronique	Cholestase intra-hépatique génétique <ul style="list-style-type: none"> • LPAC syndrome • Cholestase gravidique Cirrhose décompensée	NAFLD Hépatite chronique virale B / C Cholangite biliaire primitive Cirrhose compensée
Hépatotoxicité aiguë	Cholestase ictérique / symptomatique Cytolyse > 2-3 N / persistante	Cholestase à bilirubine normale Cytolyse < 2N et transitoire
Lithiase biliaire	Mutation génétique prédisposant (LPAC syndrome)	Asymptomatique
Tumeurs hépatiques	Adénome Carcinome hépato-cellulaire	Hyperplasie nodulaire focale Angiome Kyste
Maladies vasculaires	Thrombose Porte Syndrome de Budd-Chiari Dilatation sinusoidale	

Conclusion

Cirrhose compensée

Cirrhose décompensée

Transplantation hépatique

COP



Progestatifs



DIU cuivre



Maeva Guillemin
Cynthia Simon

Cholestase gravidique



- Après l'arrêt de sa COP, le bilan hépatique de Leila s'est normalisé.
- Vous l'avez perdue de vue pendant 10 ans. Elle revient à 29 ans, à l'occasion de sa **1^{ère} grossesse pour la visite du 2^{ème} trimestre.**
- Elle délègue un **prurit** important généralisé à tout le corps, y compris sur les faces palmo-plantaires. Elle n'a aucun autre symptôme.
- L'examen cutané est normal. La tension artérielle est normale, la bandelette urinaire négative.
- Son bilan retrouve:
 - **ASAT et ALAT à 320 et 360 (10xN) UI/L,**
 - GGT à 60 UI/L (2N), bilirubine à 20 $\mu\text{mol/L}$,
 - **acides biliaires à 30 $\mu\text{mol/L}$ (N<5)**
 - TP 60% et Facteur V 100%, Plaquettes et créatinine normales
- **Quels examens demandez-vous ?**

Cholestase gravidique

Diagnostics différentiels ou associés

- Echographie : rechercher une **lithiase biliaire**
- **Infection** (ECBU, CMV)
- **Dermatose** prurigineuse (si acides biliaires normaux)
- Autres hépatopathies gravidiques si 3^{ème} trimestre car **↑ risque pré-éclampsie**



Cholestase gravidique

- Elle est très inquiète pour sa grossesse.
- Quel est le **pronostic pour son fœtus ?**

Pronostic foetal réservé, corrélé au taux d'acides biliaires

= Risque modéré si AB entre 10 - 40, **sévère si > 40**

- **Prématurité** (20 à 60%)
- Mort foetale *in utero* (1 à 2%)
- Liquide méconial (27%)
- détresse foetale (22%)
- bradycardie foetale (14%)



Cholestase gravidique

Comment améliorer le **pronostic fœtal**?



- Prise en charge obstétricale: pas de consensus
- **Hospitalisation \geq 37-38 SA** : surveillance rythme cardiaque fœtal
- **Déclenchement prématuré du travail (\geq 38 SA)**
 - Efficacité non prouvée sur mortalité in utero
- **Electif en fonction de critères de gravité:**
 - Baisse du RCF, baisse des mouvements actifs fœtaux,
 - Acides biliaires maternels $> 40 \mu\text{mol/L}$
 - Bilirubine totale maternelle $> 30 \mu\text{mol/L}$
 - ATCD de MFIU

*Bacq. Gastroenterology 2012
Gurung. Cochrane Database Syst Rev 2013
Grand'Maison. J Obstet Gynaecol Can 2014*

Cholestase gravidique

Quel est le **pronostic** pour elle ?

- Risque maternel lié à **l'hypovitaminose K => hémorragie de la délivrance**
- Prurit régresse dans les heures qui suivent la délivrance

Quel **traitement** avant l'accouchement?

- **Vitamine K 10mg IV** (si TP ↓)
- **AUDC (acide ursodésoxycholique)** 10 à 20 mg/ kg/ j per os en 2 prises
 - Améliore (60%) / normalise (40%) le bilan hépatique, les AB et le prurit
 - Intérêt avant 34 SA: ↓ la prématurité, mais pas le risque de MFIU
- Traitement du prurit
 - **Atarax: 25-50mg/j**
 - **Rifampicine: 300mg/j**
- Echanges plasmatiques (en dernier recours)



Cholestase gravidique



Et après l'accouchement ?

- Pas de contre-indication à l'allaitement
- Surveillance clinique, et bio hépatique

Si bilan hépatique reste anormal

Hépatopathie chronique sous-jacente

(**CBP, cholestase génétique**)

Si tests hépatiques normalisés

Pas de contre-indication à une COP

micro-dosée ou progestative pure

Contrôle bilan hépatique 3 - 6 mois après

Récidive fréquente (40 à 60%) futures grossesses

Traitement par AUCD à un stade précoce

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF)

- **Rôle des COP** dans pathogénie et progression de l'HNF reste **hypothétique**
- Présence d'un nombre d'ER cytosoliques dans l'HNF plus élevé que dans foie normal (mais moins nombreux qu'en cas d'adénome).
- Fréquence HNF pas ↑ depuis l'introduction des COP en 1960 (1)
- **Pas de corrélation entre durée de COP et incidence / nombre / taille d'HNF (2)**
- En cas de grossesse, pas de modification de taille de l'HNF ni de complication hémorragique (3)
- **Pas de contre indication** en cas d'HNF / **Poursuivre les COP minidosés** avec un **contrôle échographique**

(1) Trotter, Clin Liver Dis 2001; (2) Mathieu, Gastroenterology 2000, (3) Weimann, Lancet 1998
(4) Scalori, Am J Obstet Gynecol 2002

Hépatotoxicité des Androgènes

Adam, 29 ans, est admis aux urgences pour un **ictère révélant une hépatite cholestatique** associée à une **insuffisance rénale aiguë**. Il fait 3h de musculation par jour et n'a aucun antécédent. Il ne prend aucun traitement. Que faut-il suspecter ?



- Prise d'**androgènes stéroïdiens anabolisants** (surtout les alkylés en 17- α)
- **↑ incidence des hépatotoxicité** par utilisation illégale (body-builders)
- **Cholestase intrahépatique avec ictère**
- Plus rare:
 - Hépatite cytolytique
 - Hyperplasie nodulaire régénérative ou péliose
 - **Adénomes**
 - **Carcinomes hépatocellulaires**

Hépatotoxicité des progestatifs anti-androgènes (Androcur®)

- **Rares cas d'hépatites fulminantes avec doses importantes et prolongées**
dans le cancer de la prostate
- Androcur® utilisé à faible dose dans l'acné chez un grand nombre de patientes
ne donne que des cytolyses minimales qui régressent à l'arrêt du traitement

Lithiase biliaire et grossesse

Quelle prise en charge pour la **lithiase compliquée** pendant la **grossesse** ?



- **Relation démontrée entre maladie lithiasique et grossesse**
- 5% de calculs biliaires mais rarement compliquées
- **Sphinctérotomie endoscopique** et extraction des calculs
- **Cholécystectomie** laparoscopique si indication urgente quelque soit le terme

	NAFLD	Hépatites virales	Cirrhose et transplantation	Cirrhose biliaire primitive
Prévalence de l'ostéoporose		20%	12 à 70%	20 à 50%
Mécanismes de la perte osseuse	Multifactoriel : - InsulinoR. - Inflammation - ↓ Gréline - ↓ Ostéocalcine - ↓ Vitamine D	Modification de l'expression des cytokines secondaire à l'inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Multifactoriel : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hép. - Dénutrition, - Malabsorption - Traitement IS - Corticothérapie • Risque de fracture majoré la première année post transplantation (nadir à 3 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> • Multifactoriel • Prévalence de l'ostéoporose x3 vs femme même âge • ↑ avec progression de la maladie • Risque fracturaire x 2 • ↑ Risque de chute tb système nerveux autonome et fonction musculaire

*Boonstra K, J Hepatol 2012
Fan, Clin Rheumatol 2017*

*Nakchbandi I, W J Gastroenterol 2014
Alves Amaral Santos, Biomed Research Int 2016*

Conséquences osseuses des hépatopathies

Mécanismes

Origines multifactorielle :

- L'hépatopathie elle-même (cholestase chronique, hémochromatose, virus C)
- Les complications (cirrhose, dénutrition, chutes)
- Les traitements (corticoïdes)
- Les facteurs associés (hypogonadisme, ménopause, ATCD fracturaire, alcool)



Alendronate	Voie orale	10mg/j ou 70mg/sem
Pamidronate	IV	30mg/3 mois
Risedronate	Voie orale	5mg/j ou 35mg/sem ou 150mg/mois
Ibandronate	Voie orale IV	150mg/mois 3mg/3 mois
Acide Zolédronique	IV	5mg/an

Maeva Guillaume
Cynthia Simon

Maladies vasculaires du foie et COP

Mme G. me consulte pour des perturbations du bilan hépatique chroniques. Le bilan étiologique est négatif. L'échographie-doppler hépatique est normal. Une **maladie intra-vasculaire du foie** de type **dilatation sinusoidale** est retrouvée à la biopsie. **Peut-on incriminer sa COP?**



- **Relation causale avec COP bien démontrée**
- Souvent asymptomatique
- Bilan hépatique N ou ↑ faible des ASAT/ ALAT, PAL et GGT.
- Survient de **quelques mois à 8 ans** après l'initiation
- **Disparaît après arrêt des COP** en 5 à 15 jours

Hépatite virale C et grossesse

- Pas de dépistage de l'hépatite C systématique actuellement
 - Prévalence variable selon études: 0,3 à 4%
- **Pas d'influence de la grossesse sur le VHC et inversement**
- Seules les mères avec *PCR VHC +* : risque de contamination de **3 à 5%**
- Pas de traitement antiviral pendant la grossesse
- **Attendre 2 semaines** après la fin du traitement par anti-viraux directs avant la conception
- Critères de contamination de l'enfant: PCR VHC + après un mois
 - Anticorps anti-VHC positifs après 18 mois
 - 30% de guérison spontanée
 - Ne parler d'hépatite chronique qu'après 2-3 ans
- Allaitement: Présence d'ARN du VHC dans le colostrum et le lait = discutée
 - Concentration 100 à 1000 x plus faible
 - Même taux de transmission que enfants non allaités
 - **L'allaitement n'est pas contre-indiqué**

Hépatite virale B et grossesse

- Hépatite aiguë B chez la mère: 3^{ème} trimestre: risque élevé (80%)
- Mère porteuse chronique de l'Ag HBs:
 - ✓ Transmission *in utero* rare < 5% surtout **périnatale** (accouchement ++, et post-partum
 - Si Ag Hbe +: 90%
 - Niveau élevé d'ADN VHB ++

Passage à la chronicité = 90-95% en cas d'infection périnatale

- 25 à 50% entre 1 et 5 ans

Pas de risque pour la grossesse et peu d'influence de la grossesse sur le VHB

Restauration immunitaire au 3^{ème} trimestre et dans le post-partum

Hépatite de réactivation

Hépatite de séroconversion Hbe

Cas décrits d'hépatite sévère/fulminante

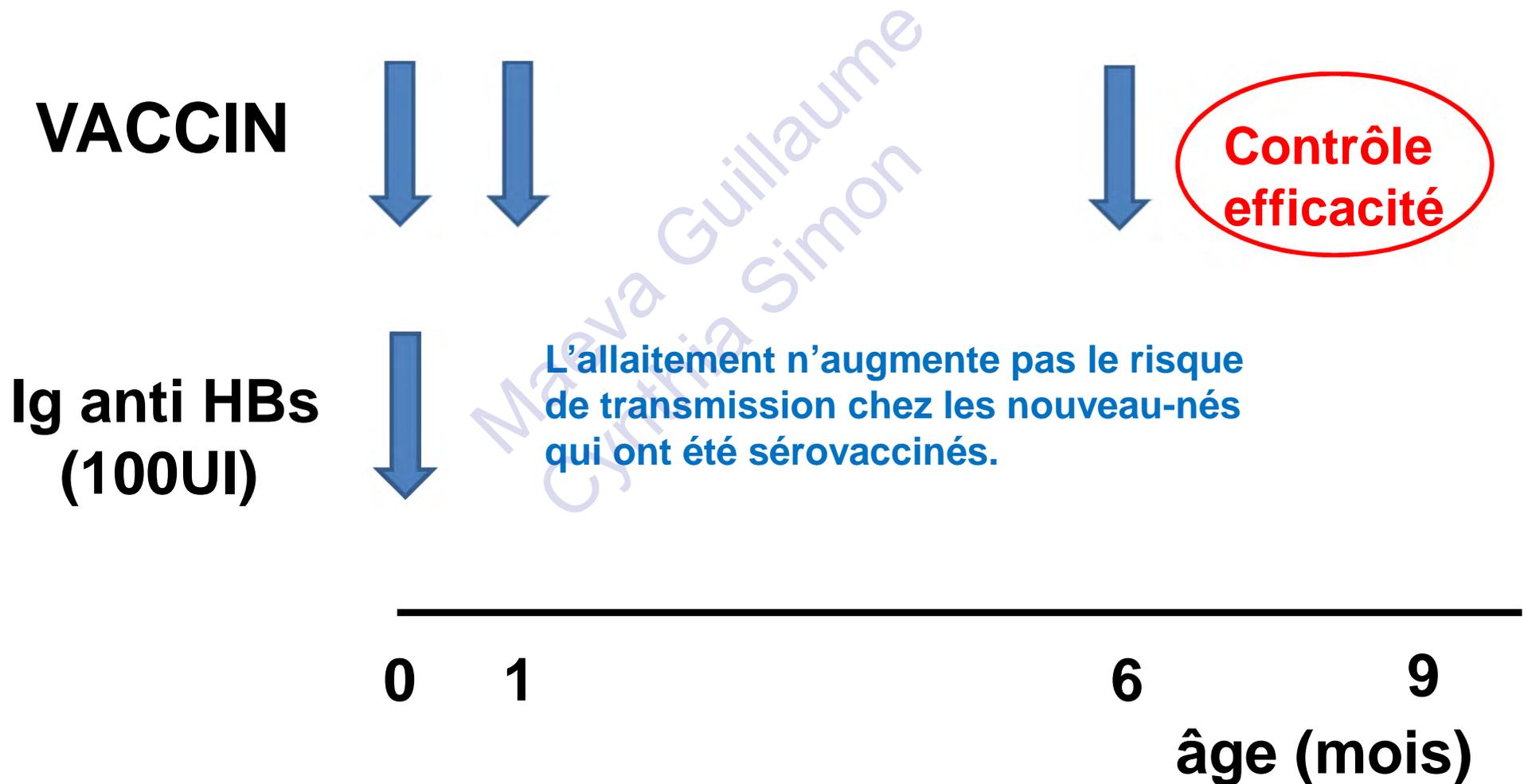
Li XM. World J Gastroenterol 2004

Mc Mahon BJ. J Infect Dis 1985

Hyams KC. Clin Infect Dis 1995

Hépatite virale B et grossesse

Sérovaccination à la naissance:
TOUS les nouveaux-nés de mère Ag HBs+



Hépatite virale B et grossesse

Traitement par tenofovir à démarrer à la semaine 24-28 **si DNA > 200 000 UI/mL** et à poursuivre 12 semaines après l'accouchement

Seul le **TENOFOVIR** est possible pendant la grossesse

L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les patientes non traitées ou sous Tenofovir

Maladies hépatiques chroniques et grossesse

- **Hépatites auto-immunes:**
 - Surveillance étroite des transaminases (y compris post-partum)
 - Poursuivre traitement de fond (Azathioprine)
- **Maladies cholestatiques**
 - CBP: tests hépatiques \approx N sous AUCD
- **Maladie de Wilson**
 - Maintien du traitement d'entretien (D-pénicillamine, trientine)
 - Formes aiguës révélées pendant grossesse