

Hépatopathies gravidiques

Liver diseases unique to pregnancy

Yannick Bacq

Hôpital Trousseau,
service d'hépatogastroentérologie,
37044 Tours CEDEX,
France

e-mail : <bacq@med.univ-tours.fr>

Résumé

La survenue d'une hépatopathie au cours de la grossesse doit être évoquée et confirmée rapidement par les tests hépatiques de routine. Un diagnostic précoce et un traitement adapté améliorent le pronostic maternel et fœtal. L'*hyperemesis gravidarum* peut s'accompagner d'anomalies des tests hépatiques et parfois d'un ictère. Le traitement repose principalement sur la rééquilibration hydroélectrolytique et la vitaminothérapie. La cholestase intrahépatique gravidique se manifeste par un prurit dans la deuxième partie de la grossesse et rend la grossesse à risque pour le fœtus. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique est efficace sur le prurit et les tests hépatiques, et améliore probablement le pronostic fœtal. Une cholestase durant la grossesse peut être liée à une infection bactérienne ou virale intercurrente. Chez les femmes ayant souffert d'une cholestase au cours de la grossesse, il faut contrôler les tests hépatiques à distance de l'accouchement et au cours de la contraception orale. Les principaux symptômes de la stéatose hépatique aiguë gravidique sont des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, ou un syndrome polyuropolydipsique au cours du troisième trimestre. L'évacuation utérine en urgence est le principal traitement. La stéatose hépatique aiguë gravidique peut être associée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation des acides gras. La principale mutation (mutation c.1528G>C) sur le gène HADHA codant la sous-unité alpha de la chaîne longue de la 3-hydroxyacyl coenzyme A déshydrogénase (LCHAD) doit être cherchée chez la mère et l'enfant. La survenue d'un syndrome HELLP (*hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets*) chez les femmes souffrant d'hypertension artérielle gravidique est un élément de mauvais pronostic qui doit faire envisager rapidement l'évacuation utérine.

■ **Mots clés** : cholestase, grossesse, stéatose hépatique, hépatopathie, acide ursodésoxycholique

Abstract

Liver diseases during pregnancy should be recognized and understood because early diagnosis and specific treatment may improve both maternal and fetal outcomes. Hyperemesis gravidarum which occurs during early pregnancy may be associated with liver dysfunction. Vomiting and biochemical abnormalities improve thanks to intravenous perfusion and vitamins. Pruritus is the main symptom of intrahepatic cholestasis of pregnancy which typically occurs during the second or third trimester. Ursodeoxycholic acid is the most effective medical treatment in improving pruritus and liver tests. Ursodeoxycholic acid therapy might also benefit to fetal outcome. Liver function tests should be performed after delivery, and during oral contraception. Mutations in gene encoding biliary transporters, especially ABCB4 encoding the multidrug resistance 3 protein, have been found to be associated with this complex disease. Acute fatty liver of pregnancy is a rare and potentially fatal disease of the third trimester. Clinicians must have a high index of suspicion for this condition when a woman presents nausea or vomiting, epigastric pain, jaundice, or polyuria-polydipsia during the

**HEPATO—GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : Y. Bacq

Pour citer cet article : Bacq Y. Hépatopathies gravidiques. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 583-592.
doi : 10.1684/hpg.2013.0922

third trimester. Maternal and fetal prognosis has been radically transformed by early delivery. Acute fatty liver of pregnancy has been found to be associated with fatty acid oxidation defects and mothers and their offspring should undergo DNA testing for the common mutation in the HADHA gene coding subunit long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase (mutation c.1528G>C). In patients suffering from pre-eclampsia, HELLP syndrome (Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets) is a life-threatening complication which should discuss early delivery.

■ **Key words:** cholestasis, fatty liver, liver disease, pregnancy, ursodeoxycholic acid

Les hépatopathies observées au cours de la grossesse peuvent être classées en 3 groupes :

- les hépatopathies gravidiques qui sont liées à la grossesse de manière spécifique ;
- les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite en cours de grossesse ;
- les hépatopathies chroniques préexistantes à la grossesse qui peuvent être révélées par la grossesse ou diagnostiquées fortuitement au cours de la grossesse.

Le groupe des hépatopathies gravidiques comprend :

- l'*hyperemesis gravidarum* ;
- la cholestase intrahépatique gravidique (CIG) ;
- la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) ;
- les lésions hépatiques de la prééclampsie.

Il faut mettre à part l'exceptionnelle grossesse intrahépatique [1]. Un diagnostic précoce et une conduite à tenir adaptée améliorent le pronostic des hépatopathies gravidiques. Des tests hépatiques doivent donc être rapidement demandés en cas de symptômes évocateurs (*tableau 1*). La grossesse elle-même modifie les valeurs des tests hépatiques, et il faut en tenir compte dans leur interprétation (*tableau 2*) [2]. L'activité sérique des aminotransférases reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Le taux de prothrombine (TP) qui est utilisé en routine pour évaluer

le pronostic des hépatopathies n'est pas diminué au cours de la grossesse normale. Une enquête étiologique doit être effectuée en cas d'anomalies, et en particulier en cas d'hypertransaminasémie (*tableau 3*).

“ **L'activité sérique des aminotransférases reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Le taux de prothrombine (TP) qui est utilisé en routine pour évaluer le pronostic des hépatopathies n'est pas diminué au cours de la grossesse normale** ”

Hyperemesis gravidarum

Des vomissements sont fréquents en début de grossesse et sont considérés comme physiologiques. L'*hyperemesis gravidarum* correspond à des vomissements gravidiques incoercibles du premier trimestre qui entraînent un amaigrissement (par définition > à 5 % du poids du corps) et des troubles électrolytiques, ce qui motive le plus souvent une hospitalisation. La prévalence de l'*hyperemesis gravidarum* est de 0,3 à 1 % des grossesses.

“ **L'hyperemesis gravidarum correspond à des vomissements gravidiques incoercibles du premier trimestre et un amaigrissement > à 5 % du poids et des troubles électrolytiques** ”

La cause exacte de cette affection n'est pas connue et l'origine est multifactorielle. On observe fréquemment au cours de cette affection des anomalies des tests hépatiques avec parfois une hypertransaminasémie importante et éventuellement un ictère. Dans ce cas, une hépatite virale aiguë doit être éliminée par les sérologies spécifiques (*tableau 3*). L'ictère et les anomalies des tests hépatiques disparaissent après la correction des troubles hydroélec-

Tableau 1. Principales circonstances de diagnostic d'une hépatopathie gravidique.

Prurit généralisé
Nausées et/ou vomissements
Hypertension artérielle et/ou protéinurie
Douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit
Polyuro-polydipsie sans diabète sucré
Ictère
Thrombopénie

Tableau 2. Interprétation des tests hépatiques au cours de la grossesse.

Tests non modifiés par la grossesse :	
Transaminases (ALAT, ASAT)	
Taux de prothrombine	
Concentration sérique des acides biliaires totaux (à jeun)	
Tests modifiés par la grossesse* :	
Phosphatases alcalines	Augmentation au 3 ^e trimestre
Bilirubinémie	Diminution dès le 1 ^{er} trimestre
GGT	Diminution au 2 ^e et 3 ^e trimestre
Albuminémie	Diminution dès le 1 ^{er} trimestre

*Diminution ou augmentation par rapport aux valeurs observées chez des femmes non enceintes.

trolytiques et l'arrêt des vomissements. Des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke secondaires à une carence en vitamine B1 et des hémorragies liées à une carence en vitamine K ont été observés. Le traitement de l'*hyperemesis gravidarum* repose principalement sur la correction des désordres hydroélectrolytiques et la vitaminothérapie (en particulier la vitamine B1, et la vitamine K si le TP est diminué), et éventuellement un traitement antiémétique par voie intraveineuse [3].

“ Une hypertransaminasémie est fréquente au cours de l'hyperemesis gravidarum et il faut éliminer une hépatite virale aiguë ”

Cholestase intrahépatique gravidique

La prévalence de la CIG varie selon les pays. Les prévalences les plus élevées ont été observées en Bolivie et au Chili. De manière générale, la CIG est plus fréquente en cas de grossesse gémellaire. La prévalence en France a été évaluée entre 2 et 7 cas pour mille accouchements.

“ La prévalence de la cholestase intrahépatique gravidique en France se situe entre 2 et 7 cas pour mille accouchements. Elle se manifeste par un prurit durant le deuxième ou le troisième trimestre ”

Tableau 3. Principaux éléments du diagnostic d'une hépatopathie au cours de la grossesse.

Interrogatoire : terme de la grossesse, antécédents (prurit au cours de la grossesse ou d'une contraception orale), prises médicamenteuses, prurit généralisé prédominant aux extrémités, douleurs abdominales, nausées-vomissements, polyuropolydipsie.
Examen clinique : température, pression artérielle, protéinurie (bandelette), douleur à la palpation de l'hypochondre droit, vésicules herpétiques (peau ou muqueuses).
Examens biologiques sanguins : hémogramme avec plaquettes, tests hépatiques de routine incluant le taux de prothrombine *, créatininémie, ionogramme, glycémie, uricémie, sérologies des hépatites virales (A, B, C, E) et du cytomégalovirus, si possible mesure de la concentration sérique des acides biliaires totaux en cas de suspicion de cholestase**
Examen cytobactériologique des urines.
Échographie du foie et des voies biliaires (à jeun).
Contrôle des tests hépatiques à distance de l'accouchement (par exemple, 3 mois).

* Les tests hépatiques de routine comprennent habituellement : aminotransférases (ALAT et ASAT), bilirubine totale et directe, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), phosphatases alcalines, et taux de prothrombine.

** La mesure de la concentration sérique des acides biliaires totaux n'est pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale et n'est pas remboursable.

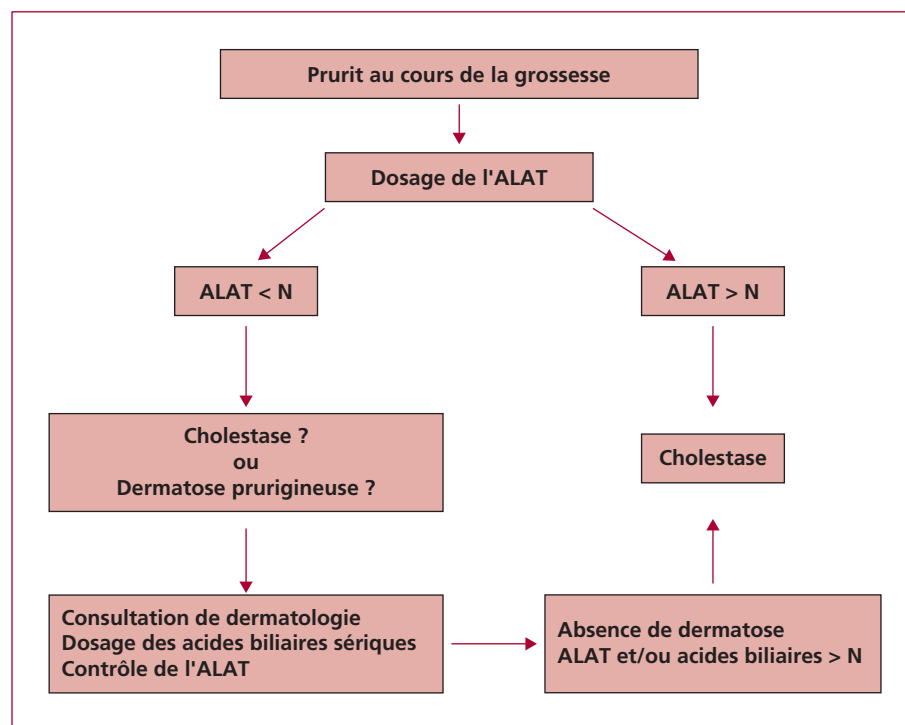


Figure 1. Diagnostic d'un prurit au cours de la grossesse. N = limite supérieure de la normale.

La CIG se manifeste par un prurit qui apparaît habituellement durant le deuxième ou le troisième trimestre [4]. Le plus souvent le prurit est généralisé mais prédomine au niveau du tronc, de la paume des mains et de la plante des pieds. Le prurit est un symptôme très désagréable pour la mère et entraîne fréquemment des troubles du sommeil. Il disparaît dans les jours qui suivent l'accouchement. Dans les formes sévères, un ictère peut apparaître après le prurit. L'examen clinique est normal en dehors des lésions cutanées de grattage. L'activité sérique de l'ALAT est le plus souvent augmentée et fréquemment supérieure à 10 fois la valeur supérieure de la normale [5]. Ceci peut faire suspecter une hépatite virale aiguë. Par ailleurs, la CIG est plus fréquente chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite C, et la fréquence de l'hépatite chronique C a été trouvée plus élevée chez des femmes ayant un antécédent de CIG [6]. Les sérologies des hépatites virales doivent donc être prescrites systématiquement (*tableau 3*). La mesure de la concentration sérique des acides biliaires (mesurée à jeun) est particulièrement utile pour le diagnostic lorsqu'il existe un prurit et que l'activité sérique des transaminases est dans les limites de la normale (*figure 1*). Une élévation de la concentration sérique des acides biliaires permet alors de confirmer le diagnostic. Le résultat doit être vérifié sur un deuxième prélèvement. La concentration sérique des acides biliaires et l'activité sérique de l'ALAT diminuent rapidement après l'accouchement. Malgré la cholestase,

l'activité sérique de la GGT est modérément augmentée voire normale. Les bilirubinémies totale et conjuguée sont normales ou augmentées selon l'intensité de la cholestase. La numération plaquettaire est normale en l'absence de pathologie associée. Le TP est en règle normal. Il peut être diminué lorsqu'il existe un ictère ou chez les patientes traitées par la cholestyramine. Dans ce cas, le taux du facteur V est normal et le TP se corrige quelques heures après l'administration de vitamine K par voie parentérale.

“ La fréquence de l'hépatite chronique C est plus élevée chez des femmes ayant un antécédent de cholestase intra-hépatique gravidique ”

À l'examen échographique, effectuée à jeun, la vésicule biliaire peut être lithiasique mais il n'y pas de signes de complications et les voies biliaires ne sont pas dilatées.

Diagnostic différentiel de la cholestase intra-hépatique gravidique

Le diagnostic d'une CIG se discute initialement habituellement devant un prurit. Il faut éliminer les dermatoses prurigineuses de la grossesse. En cas de prurit lié à une dermatose, il existe des lésions cutanées spécifiques et

l'activité sérique de l'ALAT et la concentration sérique des acides biliaires restent dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Certaines dermatoses prurigineuses de la grossesse nécessitent un traitement spécifique et une consultation spécialisée de dermatologie est nécessaire. L'activité sérique de l'ALAT et la concentration sérique des acides biliaires totaux peuvent être tous les deux dans les limites de la normale, à la phase initiale d'une CIG, alors qu'il existe déjà un prurit. Devant un prurit, en l'absence de dermatose, il faut donc penser à contrôler l'ALAT et les acides biliaires à distance, par exemple au bout d'une semaine.

Les causes de cholestase intercurrentes à la grossesse sont facilement éliminées. En l'absence d'ictère ou de fièvre, la cholestase est rarement liée à une maladie lithiasique en particulier lorsqu'il existe un prurit. Cependant, compte tenu de la relation entre la CIG et la lithiasie biliaire (cf. physiopathologie), il faut systématiquement demander une échographie hépatobiliaire qui doit être effectuée à jeun. Une infection urinaire peut être à l'origine d'une cholestase [7], ou aggraver une CIG. Une infection urinaire doit donc être systématiquement dépistée et traitée. Une primo-infection à cytomégalovirus (CMV) durant la grossesse peut simuler une CIG en se manifestant uniquement par un prurit et des anomalies des tests hépatiques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des IgM spécifiques et le test d'avidité, et si possible sur la séroconversion anti-CMV. La prise de médicaments doit être cherchée, mais en pratique la cholestase est rarement d'origine médicamenteuse.

Lorsqu'il persiste des anomalies des tests hépatiques après l'accouchement (par exemple à 3 mois), il faut chercher les causes habituelles de cholestase chronique. Il peut s'agir d'une hépatopathie auto-immune (cholangite sclérosante primitive ou cirrhose biliaire primitive) découverte fortuitement à cette occasion, ou d'un déficit sur un transporteur biliaire (en particulier MDR3) qui s'est manifesté pendant la grossesse. Enfin, parfois après une CIG, il persiste une cholestase biologique modérée sans prurit, et sans qu'il soit trouvé de cause précise. Ceci pourrait être lié à un déficit sur un transporteur biliaire non encore identifié. Le devenir à long terme de ces femmes est mal connu, mais de rares cas de fibrose extensive ont été rapportés. Une surveillance espacée nous semble donc justifiée chez ces malades, comme on le ferait pour toute cholestase chronique.

Traitement médical de la cholestase intrahépatique gravidique et conduite à tenir obstétricale

Le traitement médical de la CIG repose principalement sur l'acide ursodésoxycholique (AUDC) [8, 9]. En effet plusieurs études randomisées et une méta-analyse ont montré que ce médicament était efficace sur le prurit et les tests

hépatiques chez les femmes atteintes de CIG [10]. Dans ces études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de toxicité de l'AUDC pour l'enfant. Les résultats d'une méta-analyse suggèrent également que l'AUDC diminue le risque de prématurité et améliore le pronostic fœtal [10]. En revanche, l'effet de l'AUDC sur le risque de mort fœtale *in utero* n'est pas démontré, du fait de sa relative rareté [10]. L'AUDC peut être prescrit à la dose de 1 g par jour (ou 15 mg/kg par jour) répartie en deux prises, jusqu'à l'accouchement.

“ Le traitement médical de la CIG repose principalement sur l'acide ursodésoxycholique ”

Depuis l'apparition du traitement par l'AUDC, la cholestyramine n'est pratiquement plus utilisée. En cas d'association à l'AUDC, les prises doivent être décalées de plusieurs heures.

Une carence en vitamine K, dépistée par la mesure du TP, doit être traitée par voie parentérale avant l'accouchement.

Il n'y a pas réellement de consensus concernant la conduite à tenir obstétricale qui doit être discutée au cas par cas. En pratique, il est habituellement proposé de déclencher l'accouchement avant le terme théorique, en particulier dans les formes sévères [4, 8, 11, 12]. Le but de cette attitude pragmatique est d'éviter la mort fœtale *in utero* brutale.

“ Il est proposé de déclencher l'accouchement avant le terme théorique, en particulier dans les formes sévères ”

Les modalités de la surveillance durant la grossesse varient selon les équipes obstétricales et ne sont pas non plus consensuelles [8]. La sévérité du prurit peut être évaluée de manière semi-quantitative en 5 stades de 0 à 4 (tableau 4). La surveillance des tests hépatiques repose surtout sur le TP, les transaminases et la bilirubinémie. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt du dosage des acides biliaires pour l'évaluation du pronostic fœtal. Un taux d'acides biliaires totaux supérieur à 40 $\mu\text{mol/L}$ est considéré comme un élément de mauvais pronostic. En pratique, la place de la concentration sérique des acides biliaires pour l'évaluation du risque fœtal et la décision d'un déclenchement n'est pas clairement définie et il ne s'agit pas d'un test de routine [8]. Il faut savoir également que la concentration sérique des acides biliaires totaux mesurée par la technique enzymatique habituelle peut être influencée par la prise d'AUDC. La surveillance fœtale repose principalement sur les

Tableau 4. Évaluation de la sévérité du prurit au cours de la cholestase intrahépatique gravidique.

Stade 0 : absence de prurit
Stade 1 : prurit occasionnel (pas tous les jours)
Stade 2 : prurit présent chaque jour de manière discontinue et moins de 50 % du temps
Stade 3 : prurit présent chaque jour de manière discontinue et plus de 50 % du temps
Stade 4 : prurit continu jour et nuit

mouvements actifs fœtaux et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal [8].

Pronostic de la cholestase intrahépatique gravidique

Le pronostic maternel durant la grossesse est en règle favorable. L'hémorragie de la délivrance favorisée par l'hypovitaminose K doit être prévenue par l'administration parentérale de vitamine K.

“ **Le pronostic maternel durant la grossesse est en règle favorable. Le pronostic fœtal est plus réservé** ”

Le pronostic fœtal est plus réservé. Les principales complications sont la prématurité et la mort fœtale *in utero* brutale. La prématurité est liée à la cholestase, mais est également augmentée du fait qu'il s'agit fréquemment de grossesses multiples. Il existe également une prématurité induite par déclenchements effectués dans le but d'éviter la mort fœtale *in utero*. La mortalité *in utero* est évaluée à 1 ou 2 % [8].

La CIG récidive dans environ deux tiers des cas lors des grossesses ultérieures. Nous débutons un traitement par l'acide ursodésoxycholique dès que le diagnostic de récidive est confirmé.

“ **La cholestase intrahépatique gravidique récidive dans environ deux tiers des cas des grossesses ultérieures, également lors d'une contraception orale** ”

La cholestase peut également récidiver lors d'une contraception orale (moins de 10 % des cas). Si la femme souhaite reprendre une contraception orale, il faut attendre la normalisation des tests hépatiques avant de

la débiter. Il faut préférer une contraception orale faiblement dosée en estrogènes ou progestative pure et la patiente doit être prévenue du risque de cholestase (prurit et/ou anomalies des tests hépatiques) au cours de cette contraception. Un contrôle des tests hépatiques de routine doit être fait après 3 mois à 6 mois de contraception orale.

La CIG peut être la première manifestation d'une hépatopathie cholestatique chronique. Il faut donc contrôler les tests hépatiques à distance de l'accouchement (par exemple, 3 mois). Lorsqu'il persiste des anomalies, il faut considérer qu'il existe une maladie chronique et proposer une enquête étiologique et une surveillance pour toute maladie chronique du foie. Il peut s'agir d'une hépatopathie chronique associée fortuitement à la CIG (par exemple une stéatose en cas de surcharge pondérale ou une hépatopathie auto-immune) ou d'une maladie hépatopathie chronique latente aggravée et révélée par la grossesse [13]. De rares cas de fibrose ou de cirrhose liée à une cholestase chronique ont été décrits chez des femmes ayant eu une cholestase au cours de leur grossesse [6]. Ceci a été observé en particulier en cas de déficit sur un transporteur biliaire [14]. Des études épidémiologiques ont montré une plus forte prévalence de la lithiase biliaire et de ses complications chez des femmes ayant eu une CIG [6]. Ceci n'est pas surprenant compte tenu du rôle de certains transporteurs biliaires dans la CIG (cf. physiopathologie).

“ **En cas de cholestase intrahépatique gravidique, les tests hépatiques doivent être contrôlés à distance de l'accouchement et au cours d'une contraception orale** ”

Physiopathologie de la CIG

La CIG est une maladie complexe et multifactorielle [15]. Les deux principaux facteurs sont génétiques et hormonaux, mais il existe probablement des facteurs exogènes ou environnementaux. Parmi les gènes impliqués dans la cholestase et la lithogénèse, c'est le gène *ABCB4* (*ATP Binding Cassette B4*), localisé sur le bras long du chromosome 7, qui a été le plus étudié. Le gène *ABCB4* code la protéine MDR3 (*multidrug resistance 3*) située au pôle canaliculaire des hépatocytes. Cette protéine permet la translocation de la phosphatidylcholine à travers la membrane canaliculaire, et un déficit fonctionnel entraîne une diminution de la concentration de la phosphatidylcholine (principal phospholipide) dans la bile. Ceci favorise la survenue d'une lithiase biliaire cholestérolique et d'une cholestase. Des mutations du gène *ABCB4* à l'état homozygote sont responsables de la cholestase intrahépatique familiale progressive de type 3 (PFIC3) qui se

manifeste dès l'enfance [16]. Différentes mutations du gène *ABCB4* (habituellement à l'état hétérozygote) ont été mises en évidence chez des femmes ayant un phénotype de CIG. La prévalence de ces mutations chez des femmes atteintes d'une CIG et d'origine caucasienne a été évaluée à 16 % [17]. D'autres transporteurs canaliculaires peuvent être impliqués dans la CIG [15]. La recherche de ces mutations est effectuée dans des laboratoires de recherche et n'est pas utilisée en routine pour le diagnostic de CIG [9]. Le gène *ABCB4* est également impliqué dans une forme particulière de lithiase intrahépatique de cholestérol de l'adulte jeune désignée par l'appellation *low phospholipid associated cholelithiasis* ou syndrome LPAC [18]. Les femmes atteintes de ce syndrome peuvent avoir souffert d'une cholestase au cours de leur grossesse ou au cours d'une contraception orale. Les différentes pathologies associées à une mutation du gène *ABCB4* peuvent s'exprimer successivement chez la même personne [14]. Ceci souligne l'importance de vérifier la normalisation des tests hépatiques chez les femmes ayant une CIG, et de rechercher un antécédent de CIG chez des femmes souffrant d'une cholestase chronique inexpliquée ou d'une pathologie lithiasique récidivante après cholécystectomie. Concernant les facteurs hormonaux, le rôle des estrogènes a été bien établi chez les malades atteintes de CIG, mais il existe également chez ces malades des anomalies du métabolisme de la progestérone. Un traitement par la progestérone naturelle (Utrogestan®) durant la grossesse est un facteur exogène favorisant de la CIG [5]. Les variations de la fréquence de la CIG au cours des saisons et des années, observées dans les pays scandinaves et au Chili, suggèrent l'existence de facteurs environnementaux.

Stéatose hépatique aiguë gravidique

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une maladie rare et potentiellement mortelle du 3^e trimestre dont le pronostic a été radicalement transformé par l'accouchement précoce [19]. La prévalence a été évaluée à environ 1 cas pour 7 000 grossesses à Los Angeles, à un cas pour 15 900 grossesses à Santiago du Chili, et plus récemment à 1 cas pour 20 000 grossesses au Royaume-Uni [20]. En France, la prévalence n'est pas connue mais il est évident que la SHAG est beaucoup plus rare que la CIG ou que l'atteinte hépatique liée à la prééclampsie.

“ La stéatose hépatique aiguë gravidique est une maladie rare, potentiellement mortelle, du 3^e trimestre dont le pronostic a été radicalement transformé par l'accouchement précoce ”

La SHAG peut survenir chez une patiente ayant déjà eu plusieurs grossesses normales. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales en particulier épigastriques, ou une polyuro-polydipsie. L'ictère est absent dans les formes diagnostiquées précocement. Une hypertension artérielle et/ou une protéinurie sont fréquentes. En l'absence de traitement, la maladie peut évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie. L'activité sérique des aminotransférases est habituellement augmentée de façon modérée. Dans les formes sévères, le taux de prothrombine, le taux du facteur V, et la fibrinogénémie sont diminués et il peut exister une hypoglycémie. Une thrombopénie est fréquente associée ou non à d'autres signes de coagulopathie de consommation, et peut révéler la maladie. Une insuffisance rénale, le plus souvent fonctionnelle, et une hyperuricémie sont également fréquentes. L'échographie retrouve inconstamment un foie hyperéchogène. L'examen tomодensitométrique du foie, effectué avant ou peu après l'accouchement, est utile pour le diagnostic de stéatose en montrant une densité hépatique égale ou inférieure à celle de la rate [21]. Dans ce cas l'examen tomодensitométrique ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Il est utile de refaire un examen tomодensitométrique à distance de l'accouchement à titre de comparaison. Comme pour les stéatoses macrovacuolaires d'origine nutritionnelle, la stéatose microvaculaire liée à la grossesse peut être hétérogène, ce qui impose de faire plusieurs mesures de densités au niveau du foie pour les comparer à celles de la rate [21].

L'indication d'une biopsie hépatique doit être discutée lorsque les examens d'imagerie ne permettent pas de confirmer le diagnostic [21]. Si la malade est en fin de grossesse, il est préférable de faire la biopsie hépatique après l'accouchement qui ne doit pas être retardé, et plutôt par voie transveineuse. En cas de suspicion de SHAG au début du troisième trimestre, une biopsie hépatique doit être discutée durant la grossesse pour décider de la conduite à tenir. La principale caractéristique histologique est la stéatose microvaculaire laissant le noyau en place au centre de l'hépatocyte [19]. La stéatose disparaît rapidement après l'accouchement. Une coloration spécifique des graisses ou une étude ultrastructurale peuvent être utiles lorsque la stéatose est minime et il faut prévoir le fixateur adéquat au moment du prélèvement.

Le pronostic de la SHAG a été transformé par l'accouchement précoce. Avant 1970, la mortalité maternelle était de l'ordre de 90 %. Actuellement, le pronostic maternel est bien meilleur à condition qu'il n'y ait pas de retard au diagnostic. Il persiste cependant une mortalité maternelle et surtout fœtale [20]. La maladie régresse spontanément

après l'accouchement et la mère guérit habituellement sans séquelle hépatique.

“ La stéatose hépatique aiguë gravidique régresse spontanément après l'accouchement et la mère guérit habituellement sans séquelle hépatique ”

Lorsque la SHAG est associée à un trouble de la bêta-oxydation, ce qui est rare en France, le pronostic de l'enfant est plus réservé (cf. physiopathologie) [22]. La SHAG peut récidiver lors des grossesses ultérieures [23]. Les patientes qui ont eu une SHAG doivent être informées du risque de récurrence et surveillées régulièrement, à la fois sur le plan clinique et biologique (tests hépatiques et numération plaquettaire), au cours du troisième trimestre [23].

“ La stéatose hépatique aiguë gravidique peut récidiver lors des grossesses ultérieures et les patientes doivent être informées du risque de récurrence et surveillées ”

L'évacuation utérine précoce est le principal traitement de la SHAG. De manière générale, si la patiente est en travail et qu'il n'y a pas de signes de souffrance fœtale, l'accouchement peut être tenté par voie basse. Lorsque la patiente n'est pas en travail, et que la maladie est peu sévère, c'est-à-dire sans trouble de la coagulation, un déclenchement peut être tenté. En revanche, lorsque la maladie est sévère, en particulier en cas de mort *in utero*, et que la patiente n'est pas en travail une césarienne en urgence est habituellement indiquée.

Dans les formes sévères, les complications infectieuses et hémorragiques doivent être prévenues. Les patientes ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère doivent être surveillées dans un service de soins intensifs avant et après l'accouchement. L'hypoglycémie doit être dépistée et traitée par une perfusion continue de sérum glucosé. En cas de thrombopénie sévère, une transfusion de plaquettes peut être nécessaire avant l'accouchement.

“ L'évacuation utérine reste le principal traitement de la stéatose hépatique aiguë gravidique ”

La cause exacte de la SHAG n'est pas connue. La SHAG peut être associée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras [24]. La principale enzyme concernée est la LCHAD (*long-chain 3-*

hydroxyacyl CoA dehydrogenase). Le plus souvent, les deux parents sont hétérozygotes pour le déficit (et asymptomatiques), et le fœtus est homozygote ou est porteur d'une double hétérozygotie. Ainsi, c'est le déficit de la bêta-oxydation chez le fœtus qui entraîne la stéatose aiguë chez la mère durant sa grossesse. Ce déficit de la bêta-oxydation associée à une SHAG a été rapporté récemment en France pour la première fois [25]. Il faut souligner que dans la plupart des cas de SHAG, il n'est pas mis en évidence de déficit de la bêta-oxydation, même en cas de forme récidivante, et le pronostic à long terme des enfants nés vivants est bon [23]. Ceci suggère qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique est voisine mais dont la cause est différente.

En pratique, en cas de SHAG, il faut évoquer systématiquement un déficit de la bêta-oxydation des acides, et la principale mutation (mutation c.1528G>C, ou Glu474-Gln, ou p.E474Q) sur le gène *HADHA* codant la sous-unité alpha de la LCHAD doit être par les techniques de biologie moléculaire. Cette étude de génétique moléculaire doit être effectuée chez la mère et l'enfant, et si possible chez le père en particulier si l'enfant est décédé *in utero* [22]. Les pédiatres doivent être informés immédiatement que la mère était atteinte d'une SHAG, et les enfants doivent avoir une surveillance spécifique dès la naissance [24, 25]. Lorsque le diagnostic de déficit de la bêta-oxydation est confirmé, les enfants doivent être pris en charge par un pédiatre métabolicien [25]. Une prise en charge précoce de ces enfants, en particulier par des mesures diététiques spécifiques, permet de diminuer le risque de complications et de mort subite [24, 25]. Les enfants nés d'une mère ayant souffert d'une SHAG et qui ne sont pas porteurs de la principale mutation c.1528G>C ont un bon pronostic à long terme [23].

“ En cas de stéatose hépatique aiguë gravidique, la principale mutation sur le gène HADHA codant la sous-unité de la LCHAD doit être cherchée chez la mère et l'enfant ”

Lésions hépatiques de la prééclampsie et syndrome HELLP

La prééclampsie est une maladie multisystémique du troisième trimestre, atteignant en particulier le système nerveux central, le rein et le foie. Par définition, les deux principaux signes sont l'hypertension artérielle et la protéinurie. La prééclampsie est plus fréquente chez les nullipares et ne récidive pas systématiquement lors des grossesses ultérieures. Les complications hépatiques de la

prééclampsie peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant [26]. Les lésions hépatiques de la prééclampsie sont secondaires à des dépôts intravasculaires de fibrine situés au niveau des sinusoides périportaux. Elles sont constituées de foyers de nécrose hépatocytaire, d'infarctus et d'hémorragies intrahépatiques. Ces lésions peuvent évoluer vers la formation d'un hématome intrahépatique, le plus souvent sous-capsulaire, et au niveau du lobe droit. La rupture de cet hématome est la principale complication et est le plus souvent due à un retard au diagnostic. Le diagnostic de ces lésions hépatiques est difficile lorsque l'hypertension artérielle est modérée voire absente. Des douleurs épigastriques typiquement en barre ou de l'hypochondre droit peuvent être révélatrices. L'ictère est rare à l'inverse de ce qui est observé dans la SHAG. Le diagnostic de l'hématome intrahépatique repose sur l'échographie et surtout sur l'examen tomodensitométrie du foie.

“ La prééclampsie est plus fréquente chez les nullipares et ne récidive pas systématiquement lors des grossesses ultérieures ”

Le traitement de ces lésions hépatiques repose principalement sur le traitement médical de la prééclampsie associé à l'évacuation utérine. Les infarctus hépatiques et les hématomes non rompus guérissent habituellement sans séquelle. Le traitement de la rupture d'un hématome associe la correction du choc hémorragique, l'évacuation utérine en urgence, et une embolisation artérielle ou une laparotomie. L'hémostase de l'hémorragie hépatique peut nécessiter une exérèse hépatique ou une ligature artérielle.

“ Le traitement des lésions hépatiques repose sur le traitement médical de la prééclampsie associé à l'évacuation utérine ”

Le syndrome HELLP, *hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet count*, est un élément de mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'une prééclampsie. Il peut apparaître avant l'hypertension artérielle. Sa présence justifie le transfert de la patiente dans une unité spécialisée afin de faire face aux différentes complications fœto-maternelles et de discuter rapidement les modalités de l'évacuation utérine [26]. Le diagnostic différentiel entre une pré-éclampsie avec un syndrome HELLP et une SHAG peut être difficile. En pratique, dans cette situation, le point important est d'extraire rapidement l'enfant.

Take home messages

- Une cholestase intrahépatique gravidique peut être la première manifestation d'un syndrome LPAC ou d'une cholestase chronique.
- L'acide ursodésoxycholique est efficace pour traiter le prurit de la cholestase intrahépatique gravidique.
- L'évacuation utérine est le principal traitement de la stéatose hépatique aiguë gravidique.
- La stéatose hépatique aiguë gravidique peut être associée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation des acides gras.
- Le syndrome HELLP est un élément de mauvais pronostic de la prééclampsie et doit faire envisager rapidement l'évacuation utérine.

Conclusion

La survenue d'une hépatopathie au cours de la grossesse rend la grossesse à risque. Les médecins traitants ou spécialistes, et les équipes obstétricales qui assurent la surveillance régulière des femmes enceintes doivent connaître les principaux symptômes révélateurs de ces maladies afin qu'il n'y ait pas de retard dans la prise en charge.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : intervenant occasionnel pour Aptalis pharma. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras

1. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 182-93.
2. Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, et al. Liver function tests in normal pregnancy : a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1030-4.
3. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 ; 23 : 549-64.
4. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 26.
5. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a French prospective study. *Hepatology* 1997 ; 26 : 358-64.
6. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006 ; 43 : 723-8.
7. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007 ; 45 : 230-41.
8. Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008 ; 37 : 118-26.
9. European Association For the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 237-67.

- 10.** Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, *et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 1492-501.
- 11.** Riosco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 890-5.
- 12.** Arlicot C, Le Louarn A, Bacq Y, *et al.* **Prise en charge de la cholestase intrahépatique gravidique en France : enquête nationale des pratiques auprès des gynécologues-obstétriciens.** *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012 ; 41 : 182-93.
- 13.** Arrese M. Cholestasis during pregnancy: rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Ann Hepatol* 2006 ; 5 : 216-8.
- 14.** Lucena JF, Herrero JJ, Quiroga J, *et al.* A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1037-42.
- 15.** Arrese M, Macias RI, Briz O, *et al.* Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008 ; 10 : e9.
- 16.** Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, *et al.* Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 2009 ; 14 : 4242-56.
- 17.** Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, *et al.* ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009 ; 46 : 711-5.
- 18.** Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, *et al.* ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 452-9.
- 19.** Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 109-15.
- 20.** Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, *et al.* A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008 ; 57 : 951-6.
- 21.** Homer L, Hebert T, Nousbaum JB, *et al.* **Comment confirmer le diagnostic de stéatose hépatique aiguë gravidique en urgence?** *Gynecol Obstet Fertil* 2009 ; 37 : 246-51.
- 22.** Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000 ; 71 : 182-9.
- 23.** Bacq Y, Assor P, Gendrot C, *et al.* **Stéatose hépatique aiguë gravidique récidivante.** *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 1135-8.
- 24.** Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 ; 15 : 122-8.
- 25.** Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, *et al.* **Atteinte hépatique gravidique : mode de révélation d'une anomalie de la bêta-oxydation des acides gras chez l'enfant.** *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 277-81.
- 26.** Barton JR, Sibai BM. Gastrointestinal complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009 ; 33 : 179-88.