

Diagnostic et orientations thérapeutiques des hépatopathies spécifiques de la grossesse

Dr Yannick BACQ ; service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Trousseau, Tours.

Cinq hépatopathies sont directement ou indirectement liées à la grossesse. Il s'agit de la grossesse intrahépatique, des atteintes hépatiques de l'hyperemesis gravidarum et de la pré-éclampsie, de la stéatose hépatique aiguë gravidique, et de la cholestase intrahépatique gravidique. Leur survenue rend la grossesse à risque et peut mettre en jeu le pronostic vital de la mère et/ou de l'enfant. Un diagnostic précoce et une conduite à tenir adaptée améliorent le pronostic.

La survenue d'une **grossesse intrahépatique**, liée à la nidation hépatique de l'embryon, est exceptionnelle. Le diagnostic est fait par l'échographie. Compte tenu du risque de rupture et d'hémopéritoine, la grossesse doit être interrompue par laparotomie.

L'**hyperemesis gravidarum** ou vomissements incoercibles de la grossesse est une affection relativement rare (3 à 10 cas pour 1000 grossesses) qui débute au 1^{er} trimestre, et s'améliore habituellement au 2^{ème} trimestre. La cause exacte est inconnue mais le mécanisme est probablement multifactoriel. On observe fréquemment au cours de cette affection des anomalies des tests hépatiques et parfois un ictère. Ces anomalies hépatiques s'améliorent avec la disparition des vomissements. Le principal diagnostic différentiel est l'hépatite virale aiguë. Le traitement est surtout symptomatique et doit comporter un apport en vitamine B1 afin de prévenir une encéphalopathie carencielle.

La **pré-éclampsie** est une complication fréquente de la grossesse (10 à 100 cas pour 1000 grossesses) définie habituellement par l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. La survenue d'une atteinte hépatique au cours de la pré-éclampsie est un signe de mauvais pronostic en particulier lorsqu'il existe un syndrome HELLP. La présence de ce syndrome biologique qui associe une hémolyse, une hypertransaminasémie, et une thrombopénie justifie le transfert dans un centre spécialisé afin de faire face aux différentes complications foeto-maternelles. L'extraction foetale doit être le plus souvent rapidement envisagée. La complication hépatique la plus redoutable est la rupture spontanée d'un hématome sous capsulaire qui est le plus souvent liée à un retard au diagnostic.

La **stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)** est une hépatopathie potentiellement mortelle pour la mère et l'enfant qui survient au 3^{ème} (exceptionnellement au 2^{ème}) trimestre de la grossesse. Le diagnostic doit être évoqué précocement, avant la survenue de l'insuffisance hépatocellulaire, devant l'apparition de nausées ou de vomissements, de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, d'une polyuro-polydipsie sans diabète, ou d'une thrombopénie. L'hypertransaminasémie est constante mais souvent modérée. Une hyperleucocytose, une hyperuricémie et une insuffisance rénale sont fréquentes. Le pronostic est lié à l'interruption de la grossesse qui doit être envisagée le plus souvent en urgence. La rareté de cette affection (environ 1 cas pour 10000 grossesses) ne doit pas faire méconnaître le diagnostic. La maladie peut récidiver lors d'une grossesse ultérieure. La patiente doit être informée de ce risque de récurrence et en cas de nouvelle grossesse une surveillance hépatique régulière clinique et biologique (tests hépatiques de routine, uricémie, numération plaquettaire) doit être effectuée à partir du 2^{ème} trimestre. La cause exacte est inconnue. Des cas de SHAG associés à un déficit en "long-chain 3-hydroxy-acyl CoA dehydrogenase" (LCHAD), une enzyme de la bêta-oxydation des acides gras, ont été rapportés. Le fœtus est habituellement homozygote pour le déficit et les deux parents hétérozygotes. Les enfants nés d'une mère atteinte de SHAG doivent donc être surveillés dès les premiers jours de vie et un déficit de la bêta-oxydation des acides gras recherché. Plusieurs mutations (G1528C et C1132T) portant sur le gène codant pour la LCHAD ont été mises en évidence. Le fait que ces anomalies génétiques concernant la bêta-oxydation des acides gras n'aient pas été retrouvées en France chez des malades atteintes de SHAG suggère qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique serait similaire mais dont la cause serait différente. Les relations entre la SHAG et la pré-éclampsie ne sont pas clairement établies mais il semble s'agir de deux affections différentes. La SHAG est une maladie principalement de l'hépatocyte alors que la pré-éclampsie est une maladie

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques en hépatologie

multisystémique. La SHAG est beaucoup plus rare que la pré-éclampsie avec atteinte hépatique ou le HELLP syndrome. Cliniquement, il existe des points communs entre ces deux affections spécifiques de la grossesse et il est parfois difficile de les distinguer. En pratique, dans les deux cas, il faut interrompre la grossesse, et ceci est d'autant plus urgent que la maladie est plus sévère.

La **cholestase intrahépatique gravidique (CIG)** se manifeste principalement par un prurit durant le 2^{ème} ou le 3^{ème} trimestre. L'activité sérique des transaminases est le plus souvent augmentée, de même que la concentration sérique des acides biliaires. La créatinine, la numération plaquettaire, et le taux du facteur V sont normaux. Lorsque le taux de prothrombine est diminué, ce qui est rare, ceci est lié à une carence en vitamine K. Le prurit disparaît rapidement après l'accouchement et les tests hépatiques se normalisent en quelques semaines. La prévalence de la CIG en France a été estimée entre 2 et 7 cas pour 1000 grossesses. Le pronostic maternel est bon. Une contraception orale faiblement dosée en œstrogène n'est pas contre-indiquée mais la patiente doit être informée du risque de récurrence au cours de cette contraception et les tests hépatiques doivent être contrôlés après 3 à 6 mois de contraception. En revanche, la récurrence est fréquente lors des grossesses ultérieures (60 à 70%). Les principales complications de la CIG sont la prématurité et le risque de mort in utero (environ 1 %) qui justifie la surveillance fœtale. La cause exacte est inconnue mais il existe des facteurs génétiques et hormonaux. Des mutations du gène MDR3 ("multidrug resistance 3"), un gène impliqué dans la cholestase intrahépatique fibrogène familiale ont été trouvées chez des femmes souffrant d'une CIG. Ceci suggère que la présence de cette mutation à l'état hétérozygote est un facteur favorisant l'apparition d'une cholestase au cours de la grossesse. La grossesse gémellaire est un facteur favorisant la CIG de même qu'un traitement par la progestérone naturelle (Utrogestan®) prescrit en fin de grossesse. Le diagnostic de CIG se discute devant un prurit avec les dermatoses prurigineuses de la grossesse, mais dans ce cas les tests hépatiques (transaminases et acides biliaires sériques) sont normaux. Lorsque la cholestase est confirmé il faut éliminer une cholestase intercurrente à la grossesse qui peut-être d'origine septique (infection urinaire), médicamenteuse, virale (primo-infection à CMV), ou mécanique. Une hépatopathie cholestatique chronique est rarement révélée par une grossesse et le diagnostic est habituellement fait après l'accouchement devant la persistance des anomalies biologiques hépatiques. Au plan thérapeutique, plusieurs études ont montré que l'acide ursodésoxycholique (AUDC) était efficace et il n'a pas été mis en évidence de toxicité pour l'enfant. Comme tenu du délai d'action de l'AUDC (1 ou 2 semaines) le traitement est d'autant plus utile que la cholestase apparaît précocement (par exemple avant la 36^{ème} SA). L'AUDC peut être prescrit à la dose de 1 gramme par jour, en deux prises. L'effet de la cholestyramine est inconstant et modeste. Une carence en vitamine K doit être dépistée et traitée, en particulier en cas de traitement par la cholestyramine, afin d'éviter une hémorragie de la délivrance. L'hydroxyzine (50 mg le soir) peut être utilisée pour améliorer la tolérance du prurit. Concernant la conduite à tenir obstétricale, il n'y a pas de consensus clairement établi. Il est habituellement recommandé d'interrompre systématiquement la grossesse avant le terme théorique (1 ou 2 semaines), et une fois que la maturité pulmonaire est atteinte (habituellement après la 36^{ème} SA) en cas de forme sévère par exemple lorsqu'il existe un ictère ou une hyperbilirubinémie. En revanche, dans les formes peu sévères, les déclenchements systématiques avant l'obtention de la maturité pulmonaire ne sont pas justifiés.

En conclusion, un dosage des transaminases doit être rapidement effectué chez une femme enceinte ayant des symptômes évoquant une hépatopathie (tableau 1). Une élévation des transaminases doit toujours être considérée comme pathologique et faire pratiquer une enquête étiologique (tableau 2). Les tests hépatiques doivent être contrôlés à distance de l'accouchement (par exemple 3 mois) et avant la prescription d'une contraception orale.

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

Prurit (surtout s'il est généralisé et prédomine aux extrémités)
Nausées ou vomissements (surtout au 2ème ou 3ème trimestre)
Hypertension artérielle et/ou protéinurie
Douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit
Polyuro-polydipsie sans diabète sucré
Ictère
Thrombopénie

Tableau 2 : Principaux éléments du diagnostic d'une hépatopathie au cours de la grossesse.

Interrogatoire : terme de la grossesse, antécédents (CIG, pré-éclampsie, prurit au cours d'une contraception orale), prises médicamenteuses, prurit, douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements.

Examen clinique : température, pression artérielle, protéinurie, vésicules herpétiques (peau et muqueuses), douleur à la palpation de l'hypochondre droit.

Examens biologiques : tests hépatiques de routine, créatininémie, uricémie, hémogramme avec plaquettes, TP (\pm Facteur V), sérologies des hépatites virales (A, B, C) et du cytomégalovirus, éventuellement mesure de la concentration sérique des acides biliaires totaux*

Examen cytbactériologique des urines.

Echographie du foie et des voies biliaires.

Contrôle des tests hépatiques à distance de l'accouchement.

* 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 donc pas remboursable.