

Foie et grossesse

Y. BACQ (Tours)

Tirés à part : Yannick Bacq - Service

d'hépatogastroentérologie, Hôpital Trousseau, 37044 Tours

Cedex.

Introduction

Les hépatopathies observées au cours de la grossesse peuvent être classées en 3 groupes: a) les hépatopathies gravidiques qui sont liées à la grossesse de manière spécifique; b) les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite au cours de la grossesse; c) les hépatopathies chroniques qui peuvent être révélées par la grossesse ou plus souvent diagnostiquées fortuitement au cours de la grossesse.

Cet exposé sera consacré principalement aux hépatopathies gravidiques c'est-à-dire la grossesse intrahépatique, l'hyperemesis gravidarum, la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), les lésions hépatiques de la pré-éclampsie, et la cholestase intrahépatique gravidique (CIG). Ces hépatopathies ne doivent pas être méconnues car certaines d'entre elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la mère ou de l'enfant. Avant de les aborder, il est utile de rappeler quelques modifications physiologiques liées à la grossesse [1].

Le foie au cours de la grossesse normale

Des vomissements sont fréquents en début de grossesse et sont considérés comme physiologiques lorsqu'ils n'entraînent pas d'altération de l'état général ni d'anomalies biologiques. En revanche, des vomissements ou des nausées doivent être considérés comme pathologiques lorsqu'ils débutent après le 1^{er} trimestre ou en cas d'anomalies biologiques associées. Les angiomes stellaires et l'érythrose palmaire qui apparaissent au cours de la grossesse ne sont pas liés à une insuffisance hépatocellulaire et disparaissent le plus souvent après l'accouchement.

La grossesse elle-même entraîne des modifications physiologiques de certains tests hépatiques [2]. L'activité sérique des phosphatases alcalines s'élève au 3^e trimestre, principalement du fait du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire. Les concentrations sériques des protides totaux et de l'albumine diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution. L'activité sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) diminue modérément en fin de grossesse. La bilirubinémie diminue modérément dès le 1^{er} trimestre. L'activité sérique de la 5'nucléotidase est normale ou modérément augmentée. En revanche, d'autres tests hépatiques sont peu ou pas modifiés par la grossesse. L'activité sérique des aminotransférases (ou transaminases), en particulier de l'alanine aminotransférase (ALAT), reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en-dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique. 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. Au cours de la grossesse, il a été décrit des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires. Cependant, la concentration sérique des acides biliaires totaux, mesurée à jeun, n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse.

La concentration sérique du cholestérol total est normale ou diminuée au 1^{er} trimestre puis augmente progressivement jusqu'au 3^e trimestre. Les concentrations sériques des triglycérides et des phospholipides sont augmentées au 2^e et au 3^e trimestre. En pratique, en dehors de la pancréatite aiguë, le dosage des lipides est inutile pendant la grossesse.

A l'examen échographique, les voies biliaires intra- et extrahépatiques ne sont pas modifiées au cours de la grossesse normale. La vidange vésiculaire est ralentie au cours de la grossesse et un résidu vésiculaire persiste après le repas et tout au long de la journée. Le volume vésiculaire augmente dès le 1^{er} trimestre. Un sludge vésiculaire est observé chez environ 30% des femmes enceintes. Il disparaît le plus souvent dans l'année qui suit l'accouchement. Il est inutile d'examiner systématiquement la vésicule biliaire à l'occasion des échographies obstétricales de surveillance car une lithiase vésiculaire asymptomatique ne nécessite aucun traitement.

Grossesse intrahépatique

L'implantation extra-utérine d'une grossesse au niveau du foie est exceptionnelle. Le diagnostic est fait grâce à l'échographie ou l'examen tomodensitométrique [3]. L'interruption de la grossesse par laparotomie est recommandée en raison du risque de rupture.

Hyperemesis gravidarum

L'hyperemesis gravidarum correspond aux vomissements gravidiques incoercibles du 1^{er} trimestre. Ces vomissements entraînent un amaigrissement et des troubles électrolytiques qui motivent le plus souvent une hospitalisation. La prévalence de l'hyperemesis gravidarum est de 0,3 à 1% des grossesses. La cause exacte de cette affection n'est pas connue et l'origine semble multifactorielle [4]. On observe fréquemment au cours de cette affection des anomalies des tests hépatiques avec parfois une hypertransaminasémie importante et éventuellement un ictère. L'ictère disparaît après la correction des troubles hydroélectrolytiques et l'arrêt des vomissements. Des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke secondaires à une carence en vitamine B1 ont été observés. Le traitement comporte habituellement l'isolement, la correction des désordres hydro-électrolytiques, la nutrition parentérale comportant un apport de vitamine B1 et éventuellement, un antiémétique ou une corticothérapie [5, 6].

Stéatose hépatique aiguë gravidique

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une maladie rare et potentiellement mortelle du 3^e trimestre dont le pronostic a été radicalement transformé par l'accouchement précoce [7]. A Los Angeles et à Santiago du Chili, la prévalence a été évaluée à un cas pour 6659 et 15900 grossesses respectivement [8, 9]. En fait, la prévalence pourrait être sous-estimée, et récemment, la prévalence a été évaluée à un cas pour 1000 accouchements au Pays de Galles [10]. En France, la prévalence n'est pas connue mais il est clair que la stéatose hépatique aiguë gravidique est beaucoup plus rare que la cholestase intrahépatique gravidique ou l'atteinte hépatique liée à la pré-éclampsie. Cette rareté ne doit pas faire méconnaître le diagnostic qui doit être facilement évoqué au cours du troisième trimestre. La stéatose hépatique aiguë gravidique 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 qui était autrefois quasi-constant peut actuellement être absent dans des formes diagnostiquées très précocement. Une hypertension artérielle ou une protéinurie sont fréquentes. En l'absence de traitement, la maladie peut évoluer vers une encéphalopathie hépatique. L'activité sérique des aminotransférases est habituellement augmentée de façon modérée. La bilirubinémie est presque toujours augmentée. Dans les formes sévères, les taux de prothrombine, du facteur V, et du fibrinogène sont diminués et il peut exister une hypoglycémie. Une thrombopénie est fréquente, associée ou non à d'autres signes de coagulopathie de consommation. La thrombopénie 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 tomodensitométrique du foie peut être utile pour le diagnostic de stéatose en montrant une densité hépatique égale ou inférieure à celle de la rate. Dans ce cas, il est utile de refaire un examen tomodensitométrique quelques jours après l'accouchement, puis à distance de l'accouchement, par exemple 3 mois, à titre de comparaison. Comme pour les stéatoses macrovacuolaires d'origine nutritionnelle, la stéatose microvacuaire liée à la grossesse est souvent hétérogène [7]. Dans certains cas, les examens d'imagerie ne permettent pas de confirmer le diagnostic. Dans ces cas, la biopsie hépatique est utile mais il nous semble préférable de la faire après l'accouchement. Il faut respecter les contre-indications habituelles de la biopsie hépatique, et en cas de troubles de l'hémostase, la biopsie hépatique peut être effectuée par voie transveineuse dans un centre qui a une bonne expérience de cet examen. La principale caractéristique histologique est la stéatose microvacuaire laissant le noyau en place au centre de l'hépatocyte. De rares foyers de nécrose hépatocytaire peuvent être trouvés mais il n'y a jamais de nécrose massive comme cela est observé dans les hépatites fulminantes [11]. La stéatose disparaît rapidement après l'accouchement. Une coloration spécifique des graisses ou une étude ultrastructurale peut être utile lorsque la stéatose est minime [7]. Il faut prévoir le fixateur adéquat au moment du prélèvement.

Avant 1970, la stéatose hépatique aiguë gravidique était considérée comme une maladie le plus souvent mortelle pour la mère et l'enfant. En effet, la mortalité maternelle était très élevée, de l'ordre de 90% pour les cas publiés. Le pronostic a été transformé par l'accouchement précoce [12]. Actuellement, le pronostic maternel est bon à condition qu'il n'y ait pas de retard au diagnostic. Le pronostic foetal est également amélioré par l'accouchement précoce.

La stéatose hépatique aiguë gravidique peut récidiver lors des grossesses ultérieures. Les patientes qui ont eu une stéatose hépatique aiguë gravidique 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 3^e trimestre [7].

La cause exacte de la stéatose hépatique aiguë gravidique n'est pas connue. Des cas de stéatose aiguë durant la grossesse, associés à un déficit en long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD), une enzyme de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, ont été rapportés (13-15). Dans ces cas, le fœtus était habituellement à l'état homozygote pour le déficit et les deux parents hétérozygotes. Ainsi, un déficit de la bêta-oxydation chez le fœtus peut entraîner une stéatose aiguë chez la mère en fin de grossesse. Ces anomalies génétiques décrites initialement aux Etats-Unis n'ont pas été retrouvées dans une étude Française [16] ni dans une étude récente américaine [17]. Ceci suggère qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique est voisine. En cas de déficit enzymatique au niveau de la bêta-oxydation, la maladie peut se révéler brutalement chez l'enfant après la naissance. En pratique, lorsqu'une femme est atteinte d'une stéatose aiguë au cours de la grossesse, il faut prévenir les pédiatres afin de surveiller les enfants dès la naissance et éliminer un déficit héréditaire au niveau de la bêta-oxydation des acides gras. Le dépistage de la principale mutation (G1528C) sur le gène codant pour la long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) par les techniques de biologie moléculaire est recommandé chez l'enfant et les deux parents [18]. L'évacuation utérine précoce est le principal traitement de la stéatose hépatique aiguë gravidique et dès que le diagnostic est fait, l'interruption de la grossesse doit être envisagée en urgence. 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 en surveillant soigneusement la mère et l'enfant. Lorsque la patiente n'est pas en travail, et que la maladie est peu sévère (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 qui sont actuellement la principale cause de mortalité doivent être prévenues. En cas de troubles de l'hémostase, une transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé doit être effectuée avant l'accouchement. Les patientes ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère doivent être surveillées dans un service de soins intensifs avant et après l'accouchement. La glycémie doit être surveillée et l'hypoglycémie traitée par une perfusion continue de sérum glucosé.

Lésions hépatiques de la pré-éclampsie

La pré-éclampsie ou pré-éclampsie-éclampsie est une maladie multisystémique du 3^e 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 pré-éclampsie est une complication relativement fréquente de la grossesse et s'observe chez environ 1 à 10% des femmes. Elle est plus fréquente chez les nullipares et ne récidive donc pas systématiquement lors des grossesses ultérieures. Les lésions hépatiques de la pré-éclampsie sont secondaires à des dépôts intravasculaires de fibrine situés principalement au niveau des sinusoides périportaux. Elles sont initialement constituées de foyers de nécrose hépatocytaire, puis d'infarctus et d'hémorragies intrahépatiques. Leur répartition dans le foie est hétérogène [19]. 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 de cette atteinte hépatique et est le plus souvent due à un retard au diagnostic. Le diagnostic de ces lésions hépatiques peut être difficile lorsque l'hypertension artérielle est modérée. 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 stéatose hépatique aiguë gravidique. Le diagnostic de l'hématome intrahépatique repose habituellement sur l'échographie ou l'examen tomодensitométrique du foie, mais peut également être fait au cours de la laparotomie lors de la césarienne. Le syndrome HELLP («hemolysis- elevated liver enzymes-low platelet count») est un élément de mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'une pré-éclampsie. Sa présence justifie le transfert de la patiente dans une unité spécialisée afin de faire face aux différentes complications fœto-maternelles. L'extraction fœtale doit être, sauf cas particulier, rapidement envisagée [20-22]. Ce syndrome peut s'observer au décours de l'accouchement. Il s'agit d'une cause de calcifications hépatiques [23]. Le traitement de ces lésions hépatiques repose sur le traitement médical de la pré-éclampsie, associé le plus souvent à l'évacuation utérine. Les infarctus hépatiques et les hématomes non rompus guérissent habituellement sans séquelles. En revanche, le pronostic d'une rupture hépatique est sévère. Le traitement repose sur la correction du choc hémorragique et la laparotomie en urgence afin d'évacuer l'utérus et de faire l'hémostase de l'hémorragie hépatique [24]. La difficulté de la prise en charge et la gravité du pronostic à ce stade, soulignent l'importance d'un diagnostic précoce avant la rupture.

Le diagnostic différentiel entre une stéatose hépatique aiguë gravidique et une pré-éclampsie avec atteinte hépatique peut être difficile ce d'autant qu'il existe des formes de chevauchement [25]. En pratique dans ce cas, le point important est d'envisager rapidement l'interruption de la grossesse.

Cholestase intrahépatique gravidique

La cholestase intra-hépatique gravidique survient durant le deuxième ou le troisième trimestre et disparaît après l'accouchement. La prévalence de la CIG en France a été évaluée entre 2 et 7 pour 1000 accouchements. La cholestase intra-hépatique gravidique est plus fréquente dans les pays scandinaves, et surtout en Bolivie et au Chili [26] et de manière générale, en cas de grossesse gémellaire. La cholestase se révèle par un prurit, le plus souvent généralisé mais prédominant 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 il entraîne fréquemment des troubles du sommeil. Il disparaît habituellement dans les heures ou les jours qui suivent l'accouchement et ceci est un critère de diagnostic important de la cholestase intra-hépatique gravidique. Dans 10% des cas environ, un ictère apparaît 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 [27]. Ceci peut faire suspecter une hépatite virale aiguë qui est facilement éliminée par les sérologies spécifiques. La concentration sérique des acides biliaires est augmentée. Sa mesure est surtout utile pour le diagnostic lorsqu'il existe un prurit et que l'activité sérique des transaminases est normale [28]. 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 normale ou est modérément augmentée. Les bilirubinémies totale et directe sont normales ou augmentées selon l'intensité de la cholestase. La numération plaquettaire est normale. Le TP est le plus souvent 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. A l'examen échographique, les voies biliaires ne sont pas dilatées. La vésicule biliaire peut être lithiasique, ce d'autant qu'il existe une association entre cholestase intra-hépatique gravidique et la fréquence de la lithiase biliaire. Cependant habituellement, ce n'est pas la lithiase vésiculaire qui est responsable des symptômes. Le pronostic maternel est toujours favorable. L'hémorragie de la délivrance par hypovitaminose K doit être prévenue par l'administration parentérale de vitamine K. En revanche, le pronostic fœtal est plus réservé et la mortalité périnatale est augmentée. Les principales complications sont la prématurité et la mort in utero brutale. Le taux de prématurité est de l'ordre de 20 à 40% mais varie largement selon les études. La prématurité est également augmentée du fait qu'il s'agit fréquemment de grossesses multiples. La mortalité in utero est d'environ 1 à 3%. La cholestase intra-hépatique gravidique est une grossesse à risque qui nécessite une surveillance régulière maternelle (TP et tests hépatiques) et fœtale (enregistrement du rythme cardiaque fœtal). Bien qu'il ait été trouvé une relation entre la concentration sérique des acides biliaires et les signes de souffrance fœtale, l'utilité de la mesure de cette concentration pour l'évaluation du pronostic fœtal et la conduite à tenir obstétricale n'a pas été démontrée.

La cause exacte de la cholestase intra-hépatique gravidique est inconnue et l'origine de la maladie est probablement multifactorielle [26]. Les deux principaux facteurs sont génétiques et hormonaux. Les facteurs génétiques expliquent la survenue de cas familiaux et l'incidence particulièrement élevée de la cholestase intra-hépatique gravidique chez les indiennes Araucanos au Chili. Par ailleurs, il a été rapporté une mutation du gène MDR3 («multidrug resistance 3») chez plusieurs membres d'une même famille, atteints d'une cholestase intra-hépatique fibrogène familiale («Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis») ou d'une cholestase au cours de la grossesse [29]. Dans cette famille, la mutation au niveau du gène MDR3 a été trouvée à l'état homozygote chez une personne atteinte de cholestase intra-hépatique fibrogène familiale et à l'état hétérozygote chez 4 femmes atteintes de cholestase intra-hépatique au cours de la grossesse. Selon les auteurs, la présence de cette mutation à l'état hétérozygote pourrait être un facteur favorisant la survenue d'une cholestase au cours de la grossesse. Cependant, en France, les formes familiales sont rares et il est possible qu'il existe plusieurs entités dont l'expression clinique durant la grossesse serait similaire et dont la cause serait différente. Une autre mutation du gène MDR3 a également été mise en évidence chez une malade atteinte de cholestase intra-hépatique gravidique sans notion de cholestase intra-hépatique fibrogène familiale [30]. Concernant les facteurs hormonaux, le rôle des estrogènes est bien établi chez les malades atteintes de cholestase intra-hépatique gravidique [31]. Des anomalies du métabolisme de la progestérone ont également été mises en évidence chez ces malades [32] et il a été montré qu'un traitement par la progestérone naturelle (Utrogestan®) prescrit durant la grossesse pouvait favoriser l'apparition d'une cholestase intra-hépatique gravidique [27, 33]. Les variations de fréquence de la maladie observées au cours du temps en particulier au cours des saisons, dans les pays scandinaves et au Chili, suggèrent l'existence de facteurs exogènes. Ainsi, un déficit d'apport en sélénium pourrait favoriser la cholestase [34].

Le diagnostic différentiel entre une cholestase intrahépatique gravidique et une hépatopathie cholestatique intercurrente est relativement facile. En l'absence d'ictère ou de fièvre, la cholestase est rarement liée à une pathologie lithiasique. En effet, bien que la lithiase biliaire soit plus fréquente au cours de la grossesse, elle se complique rarement. Une échographie du foie et des voies biliaires doit cependant être effectuée au moindre doute, en particulier en cas de fièvre, de douleurs, ou d'ictère. Nous avons l'habitude de la demander systématiquement au cours du premier épisode. Une cholestase peut être uniquement liée à une infection urinaire et une cholestase intrahépatique gravidique peut être aggravée par une infection urinaire. Une infection urinaire doit donc être systématiquement dépistée et traitée. Une primo-infection à cytomégalovirus (CMV) durant la grossesse peut simuler une cholestase intrahépatique gravidique c'est-à-dire se manifester par un prurit et des anomalies des tests hépatiques. Le diagnostic repose habituellement sur la séroconversion anti-CMV. Cette séroconversion est plus facile à mettre en évidence si l'on dispose d'un sérum de référence prélevé en début de grossesse, par exemple pour une sérologie de la toxoplasmose, et conservé en sérorthèque. Compte tenu du risque fœtal lié au cytomégalovirus, il nous paraît utile de demander systématiquement une sérologie anti-CMV chez les patientes souffrant de cholestase intrahépatique gravidique, en particulier s'il s'agit du premier épisode. Il faut également penser à une hépatite médicamenteuse et rechercher la prise de tous les médicaments afin d'évaluer leur imputabilité dans la survenue de l'hépatopathie. De nombreux médicaments sont potentiellement hépatotoxiques par exemple la méthylidopa utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle gravidique ou certaines phénothiazines parfois prescrites pour des vomissements [28].

Après l'accouchement, il est bien de vérifier la normalisation des tests hépatiques. La persistance d'anomalies biologiques hépatiques 3 mois après l'accouchement doit faire rechercher une hépatopathie chronique.

Lorsqu'il existe un prurit durant la grossesse et que l'activité sérique de l'ALAT et la concentration sérique des acides biliaires sont normales, l'avis d'un dermatologue est nécessaire. En effet, certaines dermatoses prurigineuses de la grossesse nécessitent un traitement spécifique [35]. En l'absence de dermatose, il faut contrôler les tests hépatiques ultérieurement car les anomalies biologiques peuvent apparaître après le prurit [36].

La cholestase récidive fréquemment lors d'une grossesse ultérieure ou plus rarement lors d'une contraception orale. En pratique, la cholestase intrahépatique gravidique ne contre-indique pas une contraception orale faiblement dosée en œstrogènes mais il est préférable d'attendre la normalisation des tests hépatiques avant de débiter la contraception. Il faut prévenir la patiente du risque de récurrence et nous contrôlons habituellement les tests hépatiques après 3 mois de contraception.

Le but du traitement médical de la cholestase intrahépatique gravidique est d'améliorer la tolérance du prurit et de diminuer la cholestase. La prise de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax[®]) le soir, améliore la tolérance du prurit. La cholestyramine, à la dose de 8 à 16 grammes par jour, diminue l'absorption iléale des sels biliaires et accroît leur excrétion fécale. Le traitement doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée. L'action sur le prurit est inconstante. Chez les patientes ictériques ou traitées par la cholestyramine, il est utile de prévenir la carence en vitamine K, par exemple par une injection intramusculaire de 10 mg de vitamine K une fois par semaine. Plusieurs études ont montré que l'acide ursodésoxycholique était efficace chez les patientes atteintes de cholestase intrahépatique gravidique et que ce médicament était utile en cas de forme sévère [37–39]. Dans ces études cliniques il n'a pas été mis en évidence de toxicité de l'acide ursodésoxycholique pour l'enfant. En France, selon l'AMM, l'acide ursodésoxycholique peut être prescrit durant la grossesse dans des indications précises et validées. Compte tenu des données de la littérature, la cholestase intrahépatique gravidique est donc actuellement une indication de traitement en particulier en cas de forme sévère, par exemple lorsque la cholestase débute avant la 34^e semaine d'aménorrhée ou lorsqu'il existe un antécédent de mort in utero. L'acide ursodésoxycholique peut être prescrit à la dose de 1 gramme par jour, en deux prises, jusqu'à l'accouchement. En revanche, le bénéfice du traitement par l'acide ursodésoxycholique n'a pas été montré dans les autres affections cholestatiques observées au cours de la grossesse, en particulier celles d'origine infectieuse. Il est donc préférable de faire le diagnostic différentiel entre une cholestase liée à une maladie intercurrente et une cholestase intrahépatique gravidique avant de débiter le traitement par l'acide ursodésoxycholique. Dans l'indication du traitement, il faut tenir compte du délai d'action de l'acide ursodésoxycholique, délai qui est de l'ordre de 1 ou 2 semaines. Ainsi, il est probablement inutile de débiter le traitement en fin de grossesse si un déclenchement est envisagé dans les jours qui suivent. En effet, bien qu'il n'y ait pas de consensus universel, il est habituellement recommandé de déclencher l'accouchement avant le terme théorique, en particulier dans les formes sévères [40]. Ainsi, Rioseco et al. ont proposé de déclencher systématiquement l'accouchement à la 38^e semaine d'aménorrhée en l'absence d'ictère, et à 36 semaines d'aménorrhée, une fois que la maturité pulmonaire est atteinte, en cas d'ictère ou lorsque la bilirubinémie totale est supérieure à 30 µmol/l [41]. Le but de cette attitude systématique est de diminuer la fréquence de la mort in utero brutale, cette complication survenant le plus souvent en fin de grossesse [26]. Il faut noter que cette attitude systématique, a été proposée avant l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique.

De manière générale, les déclenchements systématiques avant l'obtention de la maturité pulmonaire ne sont habituellement pas justifiés. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.

Conclusion

Le pronostic des hépatopathies gravidiques est lié à la précocité du diagnostic. La survenue d'une hépatopathie doit donc être facilement évoquée au cours de la grossesse et confirmée rapidement par un dosage des transaminases. La mise en évidence d'une hypertransaminasémie doit toujours être considérée comme pathologique. Une collaboration régulière entre l'équipe obstétricale et un hépatologue permet à chacun de progresser dans la connaissance de ces maladies qui sont à la frontière de plusieurs spécialités.

RÉFÉRENCES

1. BACQ Y, ZARKA O. – Le foie au cours de la grossesse normale. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 767-774.
2. BACQ Y, ZARKA O, BRECHOT J-F, MARIOTTE N, VOL S, TICHET J, et al. – Liver Function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996; 23: 1030-1034.
3. HARRIS GJ, AL-JURF AS, YUH WTC, ABU-YOUSEF MM. – Intrahepatic pregnancy. A unique opportunity for evaluation with sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Jama* 1989; 261: 902-904.
4. ABELL TL, RIELY CA. – Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835-849.
5. RIELY CA. – Practice guidelines. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1728-1732.
6. SAFARI HR, FASSETT MJ, SOUTER IC, ALSULYMAN OM, GOODWIN TM. – The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (4): 921-4.
7. BACQ Y. – La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 109-115.
8. CASTRO MA, FASSETT MJ, REYNOLDS TB, SHAW KJ, GOODWIN TM. – Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389-395.
9. REYES H, SANDOVAL L, WAINSTEIN A, RIBALTA J, DONOSO S, SMOK G, et al. – Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101-106.
10. CH'NG CL, MORGAN M, HAINSWORTH I, KINGHAM JG. – Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51 (6): 876-80.
11. ROLFES DB, ISHAK KG. – Acute fatty liver of pregnancy. A clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 5: 1149-1158.
12. BERNUAU J, DEGOTT C, NOUEL O, RUEFF B, BENHAMOU JP. – Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983; 24: 340-344.
13. TREEM WR, RINALDO P, HALE DE, STANLEY CA, MILLINGTON DS, HYAMS JS, et al. – Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994; 19: 339-345.
14. SIMS H, BRACKETT JC, POWELL CK, TREEM WR, HALE DE, BENNETT MJ, et al. – The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 841-845.
15. IBDAH JA, BENNET MJ, RINALDO P, ZHAO Y, GIBSON B, SIMS HF, et al. – A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723-1731.
16. MANSOURI A, FROMENTY B, DURAND F, DEGOTT C, BERNUAU J, PESSAYRE D. – Assessment of the prevalence of genetic metabolic defects in acute fatty liver of pregnancy. *J Hepatol* 1996; 25: 781.
17. MAITRA A, DOMIATI-SAAD R, YOST N, CUNNINGHAM G, ROGERS BB, BENNETT MJ. – Absence of the G1528C (E474Q) mutation in the alpha-subunit of the mitochondrial trifunctional protein in women with acute fatty liver of pregnancy. *Pediatr Res* 2002; 51 (5): 658-61.
18. IBDAH JA, YANG ZY, BENNET MJ. – Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 182-189.

19. ROLFES DB, ISHAK KG. – Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1138-1144.
20. SAPHIER CJ, REPKE JT. – Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1998; 22 (2): 118-33.
21. CURTIS WM, WEINSTEIN L. – A review of HELLP syndrome. *J Perinatol* 1999; 9 (2): 138-143.
22. POTTECHER T. – Réanimation des formes graves de pré-éclampsie (texte court). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30 (2): 121-32.
23. COSTENTIN L, ZAFRANI E-S, DHUMEAUX D, MALLAT A. – Constitution rapide de calcifications intra-hépatiques au décours d'un syndrome HELLP. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 802-803.
24. RALSTON SJ, SCHWARTZBERG SD. – Liver hematoma and rupture in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22 (2): 141-8.
25. BACQ Y, RIELY CA. – Acute fatty liver of pregnancy: the hepatologist's view. *The Gastroenterologist* 1993; 1: 257-264.
26. BACQ Y, SAPEY T. – Cholestase intrahépatique gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 705-713.
27. BACQ Y, SAPEY T, BRECHOT MC, PIERRE F, FIGNON A, DUBOIS F. – Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
28. BACQ Y. – Hépatopathies au cours de la grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 791-798.
29. JACQUEMIN E, CRESTEIL D, MANOUVRIER S, BOUTE O, HADCHOUËL M. – Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210-211.
30. DIXON PH, WEERASEKERA N, LINTON KJ, DONALSON O, CHAMBERS J, EGGINTON E, et al. – Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (8): 1209-1217.
31. REYES H, SIMON FR. – Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
32. REYES H, SJOVALL J. – Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
33. BENIFLA JL, DUMONT M, LEVARDON M, FOUCHER E, CADIOT G, CRENN-HEBERT C, et al. – Effets de la progestérone naturelle micronisée sur le foie au cours du troisième trimestre de la grossesse. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 165-169.
34. REYES H, BAEZ ME, GONZALES MC, HERNANDEZ I, PALMA J, RIBALTA J, et al. – Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 52-549.
35. ESTEVE E. – Conduite à tenir devant un prurit de la femme enceinte. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 634-638.
36. KENYON AP, NELSON PIERCY C, GIRLING J, WILLIAMSON C, TRIBE RM, SHENNAN AH. – Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 1190-1192.
37. PALMA J, REYES H, RIBALTA J, HERNANDEZ I, SANDOVAL L, ALMUNA R, et al. – Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
38. RODRIGUES CMP, MARIN JGG, BRITES D. – Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999; 45: 446-452.
39. MAZZELLA G, NICOLA R, FRANCESCO A, PATRIZIA S, LUCIANO B, ANNA M, et al. – Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
40. HEINONEN S, KIRKINEN P. – Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 189-193.
41. RIOSECO AJ, IVANKOVIC MB, MANZUR A, HAMED F, KATO SR, PARER JT, et al. – Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.

Tableau I

PRINCIPALES CIRCONSTANCES

DE DIAGNOSTIC D'UNE HÉPATOPATHIE GRAVIDIQUE.

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

Tableau II

PRINCIPAUX ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC D'UNE HÉPATOPATHIE AU COURS DE LA GROSSESSE.

Interrogatoire : terme de la grossesse, antécédents de prurit au cours d'une grossesse ou d'une contraception orale, prises médicamenteuses, prurit, douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Examen clinique : température, pression artérielle, protéinurie, vésicules herpétiques sur la peau ou les muqueuses, douleurs épigastriques ou 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 (non inscrite à la nomenclature).

Examen cyto bactériologique des urines.

Echographie du foie et des voies biliaires.

Contrôle des tests hépatiques à distance de l'accouchement.