



LES HEPATOPATHIES GRAVIDIQUES



Pr N. KABBAJ

Service EFD-HGE - Hôpital Ibn Sina

Université Mohamed V- Rabat



**43ème Congrès SMMAD couplé au 5^{ème} Congrès de la
Fédération Maghrébine de la Gastro-Entérologie**

21 - 23 Novembre 2019, Tanger

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaître les différentes entités des hépatopathies gravidiques
- Connaître la définition et le traitement de l'hyperemesis gravidarum
- Savoir poser le diagnostic d'une cholestase intrahépatique gravidique (CIG)
- Connaître les complications maternelles et foétales de la CIG
- Connaître le traitement médical et la CAT obstétricale de la CIG
- Connaître la présentation, le diagnostic positif, les complications hépatiques et la prise en charge du HELLP Syndrome
- Connaître le tableau clinico-biologique de la stéatose hépatique aigüe gravidique, ses complications maternelles et foétales et le traitement

Introduction

➤ Maladies hépatiques non spécifiques

❑ Aigues intercurrentes: survenue fortuite Virus, médicaments...

❑ Chroniques préexistantes révélées/grossesse ou diagnostiquées fortuitement au cours de la grossesse autoimmunes, budd chiari,...

➤ Maladies hépatiques spécifiques

Hépatopathies gravidiques

HELLP syndrome

Hyperemesis
gravidarum

Cholestase gravidique

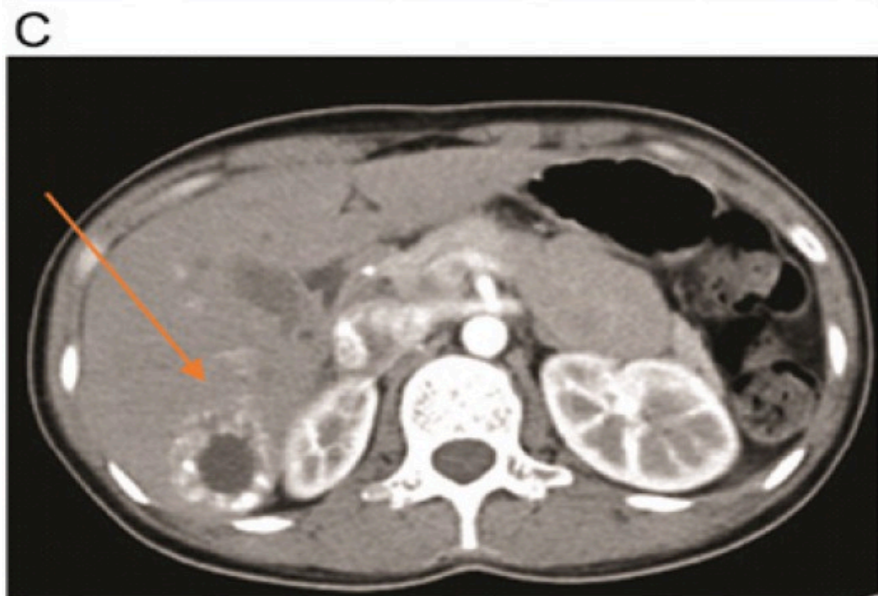
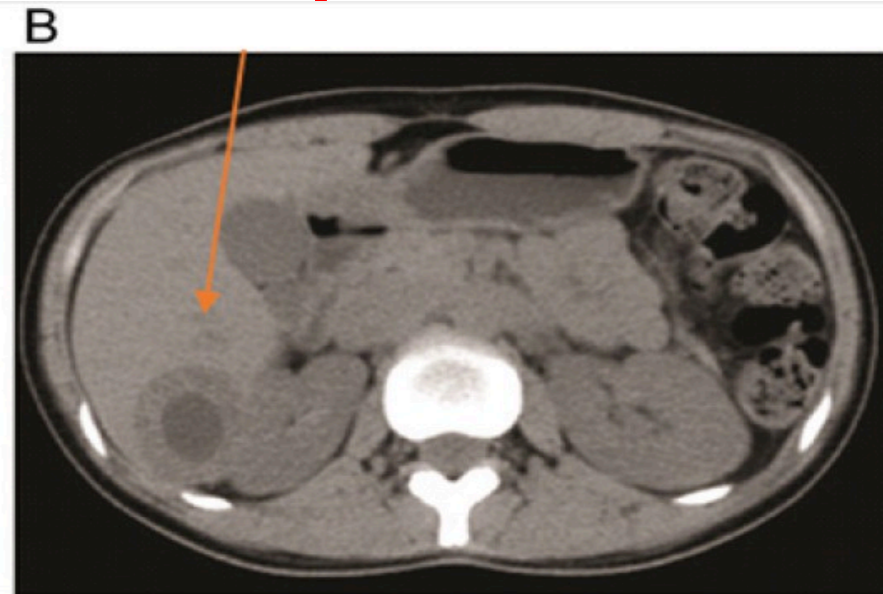
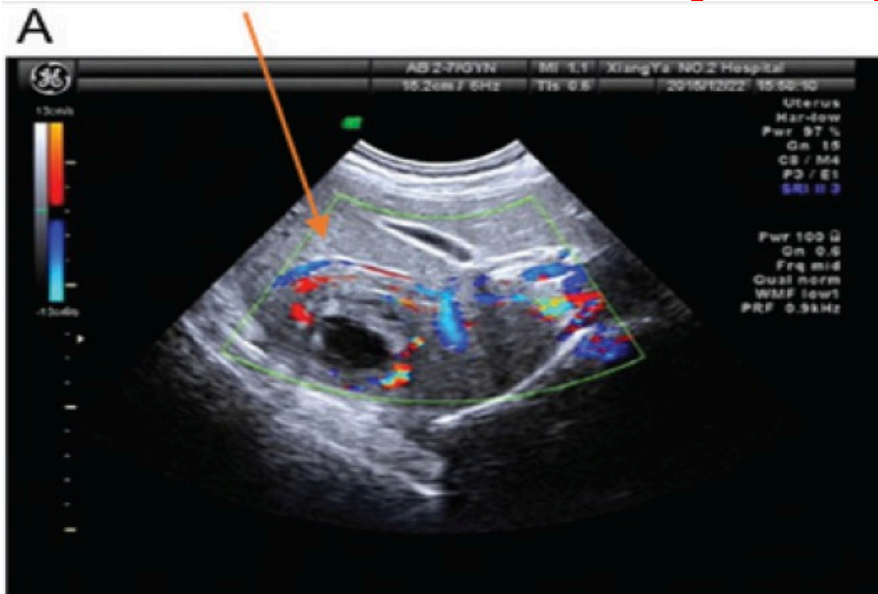
1er trimestre

2eme trimestre

3eme trimestre

SHAG

Grossesse intrahépatique: exceptionnelle !!!



1- Hyperemesis Gravidarum

➤ Définition:

**Vomissements incoercibles persistants du 1^{er} T
+ amaigrissement (> 5 % P)
+ troubles Hydroélectrolytiques: déshydratation
et cétose ➡ hospitalisation**

➤ Clinique:

- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke/carence vit B1
- Hémorragies/carence en vit K
- Ictère

rares

- **Prévalence rare:** 0,3 - 2 % des grossesses
- **Cause** inconnue
- **Fact. de risque:** grossesse molaire, grossesse multiple, ATCD de HG, anomalies foétales: triploidie, trisomie 21
- **Bilan:** cytololyse fréquente et minime, > 20N: rare
 - > Éliminer hépatite virale aigue A, B, E, HSV
- **Traitement:** Rééquilibration HE, Vitaminothérapie: B1, K si TP bas antiémétiques IV
- **Evolution – Pc maternel:** régression à 20 SA favorable après arrêt des vomissements, correction des troubles HE
- **Pronostic foetal:** risque élevé de prématurité, poids BB diminué, Apgar 5 min diminué

2- Cholestase intrahépatique gravidique (CIG)

Définition-Prévalence

- La plus fréquente des hépatopathies gravidiques chez les femmes normotendues
- **Définition:** CIG = Entité clinico-biologique
 - Prurit qui apparaît durant la grossesse
 - Associé à une cholestase: élévation des transaminases et/ou des acides biliaires
 - Avec normalisation à distance de l'accouchement
- **Prévalence:** 0,3 - 5,6%
Variable selon pays:
Amérique du Sud (Chili et Bolivie), Scandinavie: + fréquente
- **Facteurs de risque:** âge maternel élevé, multiparité, grossesse gémellaire, cholestase secondaire aux CO, histoire personnelle ou familiale de CIG

Pu. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 26

Marshall. Expert Rev GastroEnterol Hepatol 2015; 9: 1273-9

Physiopathologie

Facteurs génétiques

F. Familiales: 15%

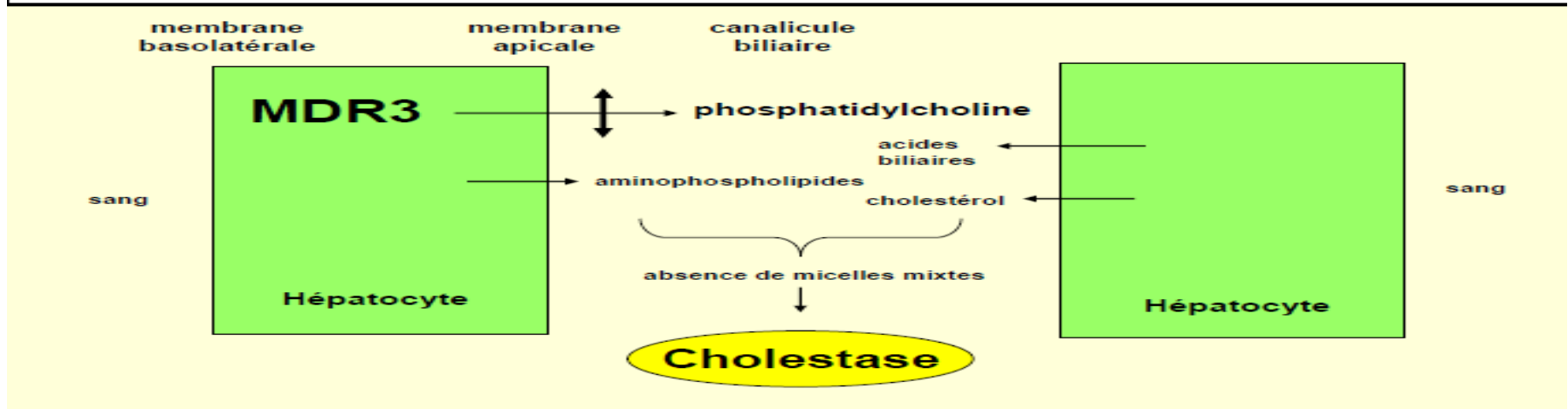
Mutations hétérozygotes du gène ABCB4 qui code pour MDR3: 15%

Autres Mutations: ABCB11, ATP8B1, NR1H4, ABCC2...

Facteurs hormonaux

Effet inhibiteur sur la sécrétion des phospholipides

Physiopathologie de la cholestase au cours du déficit de la protéine MDR3.



Un déficit fonctionnel de la protéine MDR3 entraîne l'absence de phosphatidylcholine dans la bile et par conséquent l'absence de micelles mixtes. Les acides biliaires se retrouvent libres dans la bile et forment des micelles simples. Ils sont toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes. Ils entraînent des lésions biliaires (cholangite) et une cholestase.

Facteurs non génétiques

Variations saisonnières, vit D, stéroïdes; taux faible sélénium

Complexité et hétérogénéité génétique

Williamson. Obstet Gynecol 2014; 124: 120-33
Dixon. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 141-53


Clinique

□ Prurit: constant

3^e Trimestre > 80%

2^e T: plus rare

1^{er} T: exceptionnel

- Généralisé
- Tronc, paume des mains et plante des pieds +++
- Désagréable  troubles du sommeil

□ Ictère: 10% toujours précédé par le prurit, si initial: explorer

□ Examen clinique: lésions cutanées de grattage

Bilan

- **ALAT:** - 2N - 10N +++
 - N: diagnostic non éliminé
- **GGT:** - N, caractéristique de la CIG
 - augmentation: modérée (30%) si mutation ABCB4
- **PAL:** aucune utilité, augmentation physiologique / synthèse placentaire
- **Bil. T et Directe:** N ou élevée (intensité de l'ictère)
- **Concentration sérique des acides biliaires totaux à jeûn:**
 - élevée > 10 $\mu\text{moles/l}$
 - ac.cholique élevé/ac.chénodésoxycholique diminué
 - marqueur le plus sensible et le plus spécifique
 - intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique
 - > 40 $\mu\text{moles/l}$: risque des complications fœtales

Glantz A. Hepatology 2004, 40: 467-74

Tran T. AJG 2016; 111: 176-194

Bilan

Echographie: nécessaire, rech. lithiase biliaire

PBH: non nécessaire au diagnostic

Signes de cholestase hépatocytaire pure à prédominance centrolobulaire sans inflammation ni atteinte des canaux biliaires

Génotypage ABCB4: pas d'intérêt pour le diagnostic

Intérêt :

- F. familiales
- Dépistage: jeunes femmes apparentées en âge de procréer
- Persistance des anomalies des tests hépatiques à distance de l'accouchement
- Arguments cl, écho ou F en faveur du LPAC Sd

Critères diagnostiques

- Prurit sans dermatose évidente
- Acides biliaires totaux à jeûn $> 10 \mu\text{moles/l}$ et ALAT (en général) élevées
- Absence d'autres causes du prurit, cytolyse ou cholestase
- Disparition des anomalies après accouchement



CIG: Diagnostic d'élimination

Diagnostic différentiel

❑ Devant un prurit: dermatoses prurigineuses de la grossesse

- Prurit avec lésions cutanées spécifiques
- ALAT et acides biliaires: N
- Consultation de dermatologie + traitement spécifique

❑ Devant une cholestase:

- **Lithiase biliaire banale**: dl biliaire, ictère, fièvre+/-, écho
- **Infection urinaire**: ECBU
- **Primoinfection à CMV**: IgM spécifiques, anti-CMV
- **Cause médicamenteuse**: rare
- **Cholangite**: sclérosante primitive / biliaire primitive
- **LPAC Sd**: persistance des anomalies des tests hépatiques après accouchement (à 3 mois), écho: images en queue de comète VBIH, micro ou macrocalculs de la vésicule biliaire, génotypage ABCB4 positif: 1/3- 1/2 des cas

Pathologies associées

❑ LPAC Sd +++

- 49% ayant LPAC et eu une grossesse ont eu un ATCD de CIG

Poupon R. Hepatology 2013; 58: 1385-91

- 15% de CIG ont une mutation ABCB4 impliqué aussi dans le LPAC

Rosmorduc O. Gastroenterology 2001; 120: 1459-67

❑ Prééclampsie et diabète gestationnel avec surrisque cardiovasculaire à long terme

Martineau M. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 176: 80-5

Wikstrom E. BJOG 2013, 120: 717-23

❑ HVC

❑ Lithiase biliaire

Wikstrom E. J Hepatol 2015; 63: 456-61

Marshall HU. Hepatology 2013; 58: 1385-91

Pronostic

□ Maternel : bon

Hémorragie de la délivrance/
carence vit K: prévention/ vit K

- Risque de récurrence de sévérité variable: 40-60%, AUDC
- CO: non CI, risque de cholestase hormono-induite, contrôle BH après 3 mois
- Allaitement non CI

Bacq Y. Hepatology 1997; 26: 358-64

Marshall HU. Gastroenterol Hepatol 2015; 9: 1273-9

□ Fœtal: plus réservé

prématurité 19- 60%

MFIU brutale 1-2%

- % complications corrélé au taux sériques des AB
- (AB maternel) > 40 μ moles/l
risque x 2,6
- mécanisme mal connu: AB /VC veineuse placentaire augmentent la sensibilité utérine à l'ocytocine
—————> contractilité des cardiomyocytes fœtaux in vivo

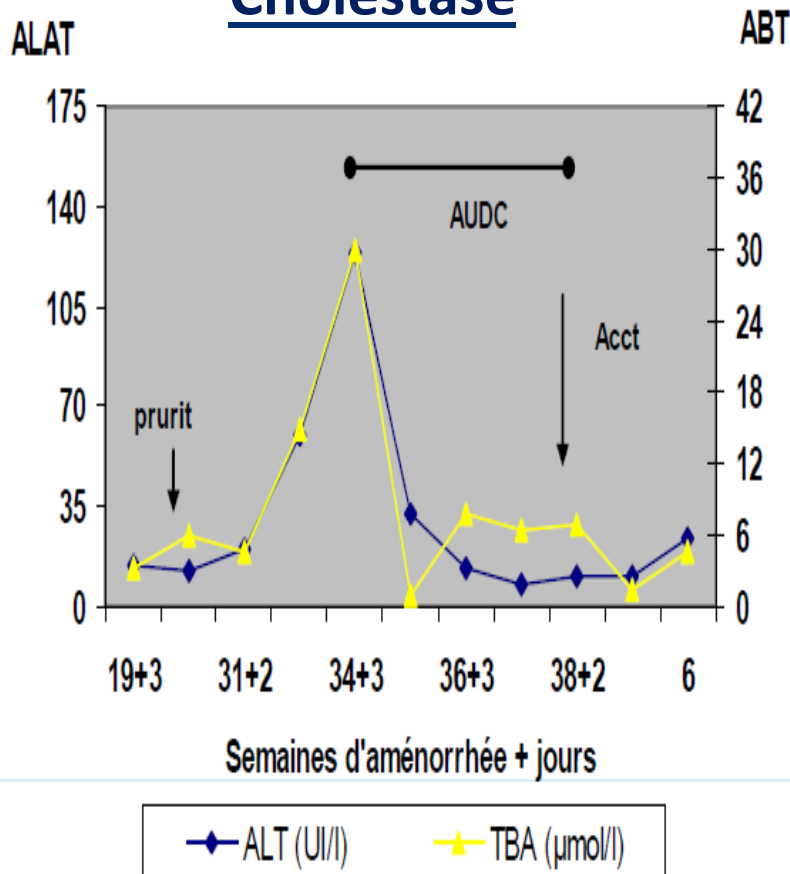
Ozkan S. J Gastroenterol 2015; 21: 7134-41

Sheikh SH. Plos One 2010; 5: e9689

Traitement médical

- **AUDC: 10-20 mg/j**
- Systématique jusqu'à accouchement
- Bien toléré, pas d'EI: mère et fœtus

Efficacité sur prurit et la Cholestase



EASL. J Hepatol 2009; 51: 237-67

Tran T. Am J Gastroenterol 2016; 111: 176-94

Effets sur les complications Fœtales

Diminution:

- Nb de naissances prématurées
- Risque de séjour en soins intensifs néonataux
- Risque de détresse

Gurung V. Cochrane Database Syst Rev. 2013;

Bacq Y. Gastroenterology 2012; 143: 1492-501

Grand'Maison S. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36: 632-41

Traitement médical

□ Rifampicine: 300 mg/j

- TTT de 2^{ème} ligne du prurit
- biologie hépatique: > 50% amélioration
- AB: diminution > 50% dans 38%

□ Hydroxyzine: 25-50 mg/j, AntiH1: prurit nocturne

□ Échanges plasmatiques: prurit sévère rebelle

CAT Obstétricale

Déclenchement du travail à 37 semaines

□ A partir de 37 sem: Recommandé

MFIU plus fréquente aux dernières sem de grossesse et peu de MFIU avant 37 sem

Tran T et al. AJG 2016; 111: 176-194

□ Avant 37 sem: Electif si critères de mauvais pronostic:

- Baisse du rythme cardiaque fœtal
 - Baisse des mouvements actifs fœtaux
 - AB (mère) > 40 μ moles/l
 - Bilirubine (mère) > 30 μ moles/l
- } Souffrance foetale

Sentilhes L. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37: 118-26

N.B: Dexaméthasone: peut être utilisée pour améliorer la maturité pulmonaire

Tran T et al. AJG 2016; 111: 176-194

Disparition du prurit +/- ictère 2 à 3 semaines après l'accouchement

4- Lésions hépatiques de la prééclampsie, éclampsie et HELLP Syndrome

Définitions:

❑ **Prééclampsie:** toxémie gravidique

- Hypertension: TA sys > 140 mmHg, Dias > 90 mmHg
- Protéinurie > 300 mg/24h au cours de la grossesse
- 1-3% des grossesses
- Survient à partir de 20 sem de grossesse

❑ **HELLP Sd:** complication de la prééclampsie

- 5-20% des prééclampsies, 0,2 à 0,3 des grossesses
- Survient à partir de 22 sem de grossesse

rare

• HELLP syndrome

- Hemolysis
- Elevated Liver enzymes
- Low Platelet count

➔ **Pc vital mère et enfant**

Barton JR. Semin Perinatal 2009; 33: 179-88

Sibai B. Lancet 2005; 365: 785-99

Facteurs de risque – Mécanismes du HELLP Sd

✓ Facteurs de risque:

- âge maternel avancé
- nulliparité,
- multiparité

Fitzpatrick KE. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 618-27

✓ Mécanismes:

Dépôts intravasculaires de fibrine situées au niveau des sinusoïdes périportaux conséquence d'une vasoconstriction

- ➡ Foyers:
- nécrose hépatocytaire
 - infarctus
 - hémorragies intrahépatiques

Présentation du HELLP

Classique

28 - 36 SA

- **Pré éclampsie sévère:**
 - HTA sévère:
céphalées, troubles visuels
 - Proteinurie > 5g/j,
oligurie

Non classique

- Fin de grossesse ou post partum: 30%
- Pas de prééclampsie évidente
 - TA limite ou normale
 - Créat normale
 - Pas d'OMI

Parfois asymptomatique

Tableau clinico-biologique du HELLP Sd

- Douleurs épigastriques en barre, hypochondre droit
 - Vomissements
- } **Signes non spécifiques**

➤ **Élévation des transaminases: 3N – 10N**

➤ **Hémolyse intravasculaire:**

anémie +/-, shizocytes, haptoglobine diminuée, Bil. NC élevée

➤ **Thrombopénie:**

100 000 – 150 000/mm³: modérée

50 000 – 100 000/ mm³: moyenne

< 50 000/mm³: sévère

Stade avancé

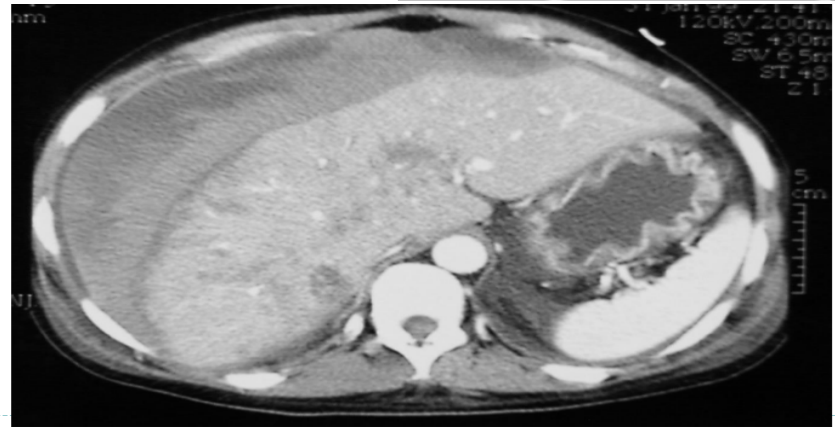
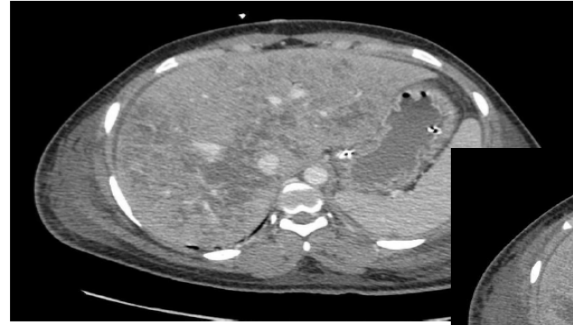
- CIVD: Diminution TP, Facteur V (insuffisance hépatique)
- LDH augmentées
- Insuffisance rénale, acidose, lactates élevés

Imagerie

➤ Echographie: première intention

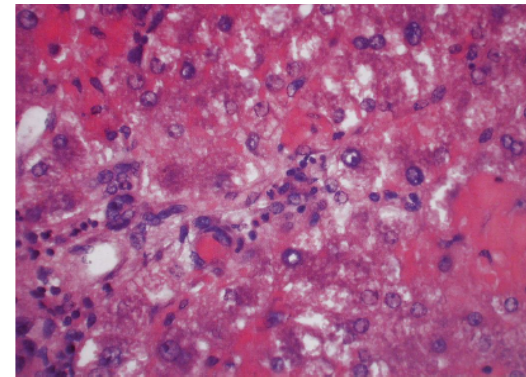
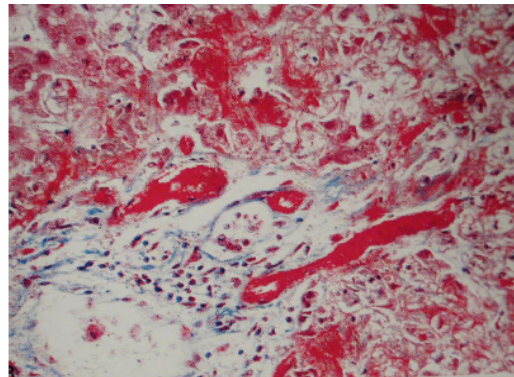
- ▶ Peut être normale
- ▶ Si anormale:
 - ▶ Parenchyme hétérogène
 - ▶ Hématome sous capsulaire
 - ▶ Hématome intra parenchymateux
 - ▶ Ascite à distance

➤ TDM: si anomalies à l'écho



PBH

Non recommandée:
risque de saignement



Diagnostic positif du HELLP Sd

Anomalies biologiques typiques:

- anémie hémolytique
- thrombopénie plaq < 100 000/mm³
- augmentation des ASAT, ALAT, Bil T, LDH

Diagnostic différentiel

➤ SHAG:

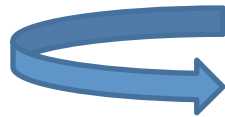
	HELLP	SHAG
3e trimestre	oui	oui
Pré éclampsie	oui	non
Douleurs épigastriques	oui	non
Polyuro-polydipsie	non	oui
Foie hyperéchogène	non	oui
Ictère	rare (libre)	oui

➤ Maladies hépatiques concomitantes à la grossesse:

- ▶ hépatite virale
- ▶ hépatite médicamenteuse
- ▶ hépatite auto-immune (plutôt après)
- ▶ syndrome de Budd-Chiari...

Complications maternelles hépatiques

- **Infarctus hépatique: dl HCD + fièvre**
- **Hématomes sous capsulaires**
- **Hémorragie intraparenchymateuse**
- **Rupture hépatique:**
 - hémopéritoine massif
 - état de choc



Risque de mortalité maternelle 1-3%

Alsulyman OM. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 644

Tran T. *AJG* 2016; 111: 174-196

Complications foetales

- ✓ Retard de croissance in utéro
 - ✓ Hématome rétroplacentaire
- Anomalies du placenta lors de la prééclampsie



MFIU

plus important que la prééclampsie est sévère

x 3 – 4 si HELLP Sd

Prise en charge

Traitement médical de la prééclampsie + extraction fœtale

Décision: - âge gestationnel

- sévérité du HELLP

- état du fœtus

après 36 -37 SA

traitement de Infarctus et hématomes hépatiques

Non rompus ou petits hématomes

- Traitement symptomatique
- Guérison sans séquelles

Grand'Maison S. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 617

Zarrinpar A. *Am Surg* 2007; 73: 1013

Tran T. *AJG* 2016; 111: 174-196

Rompus ou gros hématomes

- Correction choc
- Chirurgie: exérèse, hémostase
- Embolisation artérielle percutanée si stabilité HE
- TH: si non réponse après ttt standard

Risque de récurrence lors grossesse ultérieure faible: < 1 Femme/10

3- Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)

- 1934 : « Yellow acute atrophy of the liver »
- 1940 : description clinique par Sheehan

■ Définition:

Infiltration graisseuse du foie qui survient au 3^{ème} trimestre et risque de conduire à l'insuffisance hépatique aiguë

■ Prévalence: rare

USA : 1/7000 Chili:1/ 15 900, UK : 1/ 20 000 grossesses

Plus rare que la CIG et le HELLP Sd

- Facteurs de risque: grossesse gémellaire, BMI faible
- Potentiellement mortelle: mère et fœtus

Knight M. Gut 2008; 57: 951-6

International Journal of Gynecology & Obstetrics 2001; 73: 215-220

Journal of Hepatology 1996; 25:20-27

Pathogénie

- ❑ Anomalie génétique fréquente chez la mère et/ou le(s) foetus menant à un **défaut de la β oxydation mitochondriale des AG**
- ❑ Environ 20% des nouveaux-nés ont un défaut de la β oxydation et un **déficit enzymatique en LCHAD** (long-chain 3 hydroxyacyl coenzyme A deshydrogenase)
- ❑ Les AG du foetus s'accumulent et retournent à la mère via le placenta et se déposent dans le foie
- ❑ Les mères de nouveaux-nés avec déficit en LCHAD ont un risque d'environ 80% de développer une SHAG

Clinique

S. Initiaux non spécifiques

- **Signes digestifs:** prédominant

- * **DI abdominales:** 50 - 80%

- Siège: épigastrique, HCDT, diffuse
- Type: crampe, brûlure, pesanteur

- * **Nausées, vomissements :** 70 - 100%

- **Signes généraux:**

- Asthénie, Anorexie
- Fébricule sans foyer infectieux
- Céphalées, Tachycardie
- Prurit: très rare

- **Autres signes:**

- prééclampsie: 50%
- Polyuro-polydipsie



Phase préictérique

Obstetrics and Gynecology 1999, vol 93

Prim care Update Ob/Gyns, vol 5, 1998

Moldenhauer JS. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 502

Clinique

Phase ictérique

- 2 - 15 j après 1ers symptômes
- **Caractéristiques ictère:**
 - intensité variable
 - aggravation rapide
 - précède l'accouchement le plus souvent
 - rarement associé à un prurit
- **Persistance et aggravation des s. initiaux**

En absence de traitement

- insuffisance hépatique évolutive avec encéphalopathie
- hémorragies digestives hautes, hypoglycémie
- IRA
- infection, pancréatite

Obstetrics and Gynecology 1999, vol 93

Prim care Update Ob/Gyns, vol 5, 1998

Vigil-De Gracia P. Int J Gynaecol Obstet 2001

Biologie

Paramètre biologique	% Anomalie	Valeur moyenne
ASAT, ALAT	100%	10N
Bilirubine	100%	100-400 µmol/L
Leucocytes	98%	10-40.10 ⁹
Créatininémie	58%	150-200 µmol/L

Formes sévères

Insuffisance Hépatique:

- Hypoglycémie sévère
- Hypoalbuminémie
- Chute des facteurs (I, II, V, VII, X)
- Hyperammonémie

CIVD:

- Thrombopénie
- PDF augmentés
- Fibrinogène bas
- ATIII diminuée+++

Prim care Update Ob/Gyns, vol5, 1998

NEJM: 1996; 335:569-576

Vigil- De Garcia. Int J of Gynecol Obstet 2011

Knight Gut 2008



**Pronostic
Maternel**

Imagerie



■ Stéatose

Echo: inconstante, hétérogène

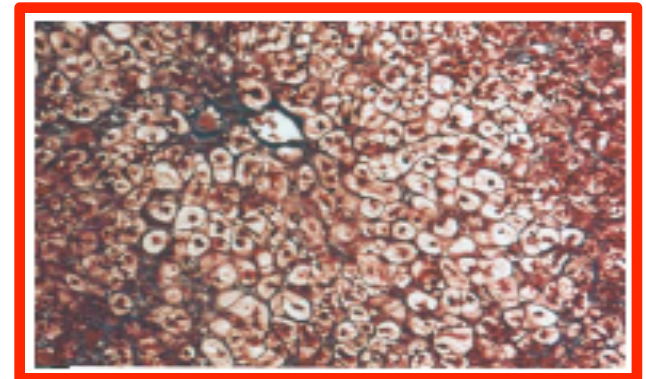
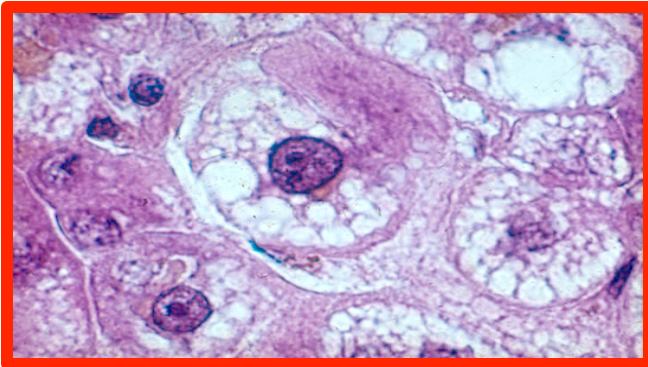
TDM: densité hépatique \leq rate

IRM: Se < 10%

■ Ascite

PBH

- Non nécessaire au diagnostic
- **Discutée:** imagerie en défaut, suspectée au début du 3^{ème} T
- **en postpartum le plus souvent/** voie transveineuse
- **Anomalies: stéatose microvésiculaire isolée**



PBH non faite en routine car délivrance en urgence et
coagulopathie

Diagnostic positif

Critères de SWANSEA

≥ 6 des critères suivants (en l'absence d'autre cause)

- Vomissements
- Douleurs abdominales
- polydipsie/polyurie
- Encéphalopathie
- Élévation de la bilirubine > 14mmol/l
- Hypoglycémie < 4 mmol/l
- Hyperuricémie > 340 mmol/l
- Leucocytose > 11 X 10⁶
- Élévation des transaminases > 42 UI/l
- Hyperammoniémie > 47 mmol/l
- Insuffisance rénale (créatinémie > 150 µmol/l)
- Coagulopathie (TP > 14 ou PPT > 34s)
- Ascite ou foie brillant en échographie
- Stéatose microvacuolaire à la biopsie hépatique

Diagnostic différentiel

☐HELLP:

	SHAG	HELLP
%Grossesse	<0.01%	0.5%
Signes prééclampsie	50%	100%
Clinique	IHA, ictère, hypoglycémie, EH	Hémolyse, thrombopénie
Transa	↑	↑ à ↑↑↑
Bilirubine	↑↑	↑
Risque de récidence	non	oui

☐Maladies du foie non spécifiques:

Virus, Budd chiari, médicaments

Pronostic

Maternel

- Précocité diagnostic et extraction foetale
- Jamais d'amélioration spontanée avant accouchement
- IH fulminante < 10%
- Mortalité: 20% (0-100%)

Après accouchement:

- Régression spontanée de SHAG
- Guérison sans séquelles hépatique
- Récidive lors de grossesses ultérieures
exceptionnel: 1 cas dans la littérature
sauf si déficit maternel de la β oxydation mitochondriale : surveillance cl, biol (transaminases et plaquettes)

Foetal

- Pronostic plus réservé si déficit du fœtus de la β oxydation mitochondriale
- Mortalité: 9-23%

[Obstetrics and Gynecology 2002, 76: 27_31](#)

[Obstetrics and Gynecology 1999, 93: 811_812](#)

[Bacq Y. Hépatogastro 2013; 20: 583-92](#)

Traitement

I- Obstétrical

Extraction foetale

précoce +++ : éviter les complications maternelles et foetales

F. sévères: extraction en urgence **après 34 semaines**

II- Mesures de réanimation: Réa encadre l'extraction foetale

- **Troubles de la coagulation**: PFC (TP<50%), antifibrinolytique (fg <1g/l), transfusion plaquettes (< 50 000)
- **Hypoglycémie**: perf. continue S.G, surveillance de la glycémie
- **IRA**: remplissage, diurétiques, EER
- **Insuffisance hépatique**: surveillance avant et après accouchement, TH si pas de régression rapide, très rarement indiquée et très controversée

[Obstetrics and Gynecology 2002, 76: 27_31](#)

Points forts (1)

- L'hépatopathie gravidique rend la grossesse à risque, il en existe 4 entités :
 - L'**hyperemesis gravidarum** survient au cours du 1^{er} trimestre, régresse typiquement à 20 semaines et nécessite un traitement symptomatique
 - La **cholestase intrahépatique gravidique** survient au cours du 2^{ème}/3^{ème} trimestre est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques, caractérisée par un prurit constant et une cholestase sous forme de cytolyse et d'augmentation des acides biliaires totaux. L'AUDC est le traitement de 1^{ère} ligne, il est efficace sur le prurit, la cholestase et améliore le pronostic foetal

Points forts (2)

- Le HELLP syndrome survient à partir de 22 semaines de grossesse, c'est un élément de mauvais pronostic de la prééclampsie sévère et doit faire envisager rapidement l'évacuation utérine
- La stéatose hépatique aigue gravidique survient au cours du 3^{ème} trimestre, peut être associée à un déficit héréditaire de la β oxydation des AG, elle peut conduire à l'insuffisance hépatique aigue. L'extraction foetale est le principal traitement
- Les médecins traitants 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.



Merci de votre attention