

**ECOLE DE SAGES-FEMMES
DE NANTES**

Diplôme d'état de Sage-femme

**LA STEATOSE HEPATHIQUE AIGUE
GRAVIDIQUE**

Alexandra JEANJEAN

Directeurs de mémoire : **Pr BOOG et Dr GOURNAY**

Promotion 2002-2006

SOMMAIRE

Introduction _____ - 1 -

**1^{ère} PARTIE : Description de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG),
démarche diagnostique et prise en charge.** _____ - 2 -

1 - Historique de la SHAG. _____ - 2 -

2 - Description de la stéatose hépatique aiguë gravidique. _____ - 3 -

2.1 Fréquence. _____ - 3 -

2.2 Circonstances de survenue. _____ - 3 -

3- Comment établit-on le diagnostic de la SHAG ? _____ - 4 -

3.1 Symptomatologie clinique. _____ - 4 -

3.2 Examens complémentaires. _____ - 7 -

4 - Prise en charge et traitement de la SHAG. _____ - 14 -

4.1 Conduite à tenir obstétricale. _____ - 14 -

4.2 Le traitement médical maternel _____ - 15 -

4.3 Quelle place pour la transplantation hépatique dans le traitement de la SHAG ?
_____ - 16 -

4.4 Le pronostic maternel et foetal. _____ - 17 -

5 – Physiopathologie de la SHAG. _____ - 18 -

5.1 Diagnostics différentiels : relations entre la SHAG, les lésions hépatiques de
pré-éclampsie et le HELLP Syndrome. _____ - 18 -

5.2 Quelle est l'étiologie de la SHAG ? _____ - 20 -

2^{ème} PARTIE : Présentation de trois cas cliniques : étude réalisée au CHU de Nantes.
_____ - 21 -

**I - 1er Cas : étude de la SHAG survenue au cours d'une grossesse
monofoetale.** _____ - 21 -

1.1 Antécédents : _____ - 21 -

1.2 Déroulement de la grossesse actuelle _____ - 21 -

1.3 Histoire de la maladie : _____ - 21 -

**II- 2^{ème} cas clinique : étude de la SHAG survenue au cours d'une grossesse
gémellaire.** _____ - 25 -

2.1 Antécédents : _____ - 25 -

2.2 Déroulement de la grossesse actuelle : _____ - 25 -

2.3 Histoire de la maladie : _____ - 25 -

2.4 Déroulement du séjour des jumeaux : _____ - 28 -

**III - 3^{ème} cas clinique : étude d'un cas de récurrence de SHAG, les deux grossesses
étant des grossesses monofoetales. _____ - 30 -**

3.1 Antécédents : _____ - 30 -

3.2 Déroulement de la grossesse actuelle : _____ - 30 -

3.3 Histoire de la maladie : _____ - 30 -

3.4 Déroulement de la deuxième grossesse : _____ - 33 -

3^{ème} PARTIE : Discussion _____ - 37 -

Conclusion _____ - 42 -

Bibliographie

Annexes

Introduction

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une pathologie rare mais son évolution peut s'avérer dramatique pour la mère et le fœtus. Survenant plutôt au troisième trimestre de la grossesse, cette maladie reste très difficile à diagnostiquer, surtout aux stades peu avancés. En effet, le manque de spécificité des signes cliniques et biologiques ou leurs similitudes avec d'autres pathologies gravidiques n'évoque pas toujours en premier lieu cette étiopathie.

L'établissement du diagnostic constitue pourtant une phase décisive dans le pronostic maternel et fœtal, le seul traitement curatif étant l'arrêt de la grossesse. C'est sur cette étape fondamentale pour l'équipe médicale et ainsi pour les sages-femmes qui assurent souvent le premier contact avec les patientes que nous insisterons au cours de ce travail.

L'analyse de la bibliographie nous permettra d'en cerner les quelques particularités cliniques et biologiques. Nous aborderons donc ses différents aspects ainsi que sa prise en charge dans un premier temps. Ensuite, une étude réalisée au CHU de Nantes nous permettra d'envisager en pratique la complexité diagnostique de cette maladie. A travers les histoires de trois patientes atteintes, nous montrerons la diversité des tableaux cliniques et des stades de la maladie au moment de sa suspicion par l'équipe médicale. Par ailleurs, nous évoquerons les propriétés génétiques impliquées par certains auteurs dans son étiologie. Enfin, nous terminerons en abordant la place de la sage-femme confrontée à cette pathologie dans sa pratique quotidienne.

1^{ère} PARTIE : Description de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), démarche diagnostique et prise en charge.

1 - Historique de la SHAG.

La plus ancienne description de la stéatose hépatique aiguë gravidique [32] remonte à 1802 et est la découverte de R.T.H Laënnec : il publie un mémoire intitulé « Historique d'inflammation du péritoine » dans lequel il décrit un cas de péritonite à la suite d'un accouchement, associé à une augmentation du volume du foie.

La maladie est ensuite décrite par Tarnier [4] en 1856 puis en 1921, Couvelaire et Aubertin [4] rapportent le cas d'une femme de 45 ans décédée quelques heures après l'accouchement d'une « dégénérescence hépatique aiguë caractéristique de la grossesse » et ceci au terme d'une grossesse normale. L'étude histologique du foie révéla des fines granulations graisseuses emplissant l'hépatocyte et cela en l'absence d'intoxication. **La grossesse est alors évoquée en tant que facteur possible de la genèse de cette maladie.**

En 1934, Stander et Cadden [4] considèrent l'infiltration graisseuse des hépatocytes sans nécrose comme un état précurseur de l'atrophie jaune aiguë vraie du foie (avec nécrose).

En 1940, Sheehan [32] définit la stéatose hépatique aiguë gravidique comme une entité anatomo-clinique spécifique de la grossesse. Plusieurs termes [1] ont donc été successivement utilisés pour désigner cette maladie : « obstetric acute yellow atrophy » , « fatty degeneration of the liver in pregnancy » , « acute metamorphosis of the liver associated with pregnancy » , et enfin « acute fatty liver in pregnancy » , expression introduite par Moore [32] en 1956 et utilisée dans la littérature anglo-saxonne actuellement.

Par ailleurs, à Los Angeles en 1965, Kunelis [4] et al décrivent 16 cas de SHAG survenus à la suite d'administration intraveineuse de tétracyclines à fortes doses. De nombreux auteurs, tels que Pockros et al [4], ont par la suite étudié des cas de SHAG, mesurant ainsi la gravité de la maladie et l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge efficace dans la survie maternelle et fœtale.

2 - Description de la stéatose hépatique aiguë gravidique.

2.1 Fréquence.

La SHAG est une maladie rare dont la fréquence [27] n'est pas clairement établie : à Los Angeles et à Santiago du Chili la prévalence a été évaluée à un cas pour 6659 et 15900 grossesses respectivement. Cette fréquence serait sous-estimée, en particulier du fait de l'existence de formes mineures.

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 de la pré-éclampsie dans le cadre des complications hépatiques de la grossesse.

2.2 Circonstances de survenue.

L'âge maternel moyen de survenue se situe à 27 ans, chez des femmes le plus fréquemment primipares. D'après Bacq et al [1], bien que 50% des malades soient primipares, la SHAG peut survenir après plusieurs grossesses normales. Il a été décrit un cas où la maladie n'est survenue qu'à la douzième grossesse.

Par ailleurs, la maladie touche plus fréquemment les femmes au cours d'une grossesse gémellaire (14 à 19%) que lors d'une grossesse monofoetale (1%). Cette augmentation se retrouve dans les autres hépatopathies gravidiques spécifiques [2,11].

Dans leur étude, Davidson et al [6], mettent en évidence la SHAG dans le cadre des grossesses triples et ainsi la contribution de la grossesse multiple au développement de cette maladie.

C'est une maladie du troisième trimestre de la grossesse, en particulier des deux derniers mois (classiquement après la 35ème semaine). Le diagnostic peut parfois être fait au moment de l'accouchement ou durant le post-partum, la maladie ne pouvant pas débiter après la naissance de l'enfant [2].

Cependant, le premier cas de SHAG au second trimestre de la grossesse a été décrit par Monga et Katz [15] en 1999 chez une quatrième parité de 35 ans à 24 SA. Par la suite, Suzuki et al [17] confirment le risque de survenue de la maladie à cette période en découvrant un cas à 23 SA. Récemment, Jwayyed et al [17] et Buytaert et al [17] ont aussi décrit deux cas cliniques de SHAG à 26 SA. Ils montrent ainsi l'importance de ne pas exclure ce diagnostic en présence des signes cliniques et biologiques de stéatose au second trimestre de la grossesse.

3- Comment établit-on le diagnostic de la SHAG ?

3.1 Symptomatologie clinique.

Au plan clinique, la SHAG évolue classiquement en deux phases : une phase initiale pré-ictérique et un stade évolué témoignant d'une déficience hépatique.

3.1.1 Phase initiale.

D'une façon générale, l'analyse de la littérature montre que la symptomatologie initiale de la SHAG reste difficile à affirmer car le tableau clinique recoupe souvent celui du HELLP Syndrome ou des atteintes hépatiques de pré-éclampsie. Les premiers signes cliniques sont donc peu spécifiques et varient d'une patiente à une autre.

Cependant, les symptômes initiaux les plus fréquents sont :

-symptômes digestifs :

- * nausées et vomissements dans environ 76 % des cas.
- *douleurs abdominales, en particulier épigastriques (43%)
- * l'anorexie (21%)

- un syndrome polyuro-polydypsique :

Il est retrouvé dans 30% des cas et peut précéder les nausées de plusieurs semaines : la polydypsie peut atteindre jusqu'à 7 à 8 litres par jour, la patiente présentant ainsi une soif intense l'obligeant à se relever la nuit. La polyurie n'entraîne pas d'anomalies hydroélectriques du moins au début. Ce syndrome traduirait l'existence d'un diabète insipide transitoire.

- les signes de toxémie gravidique : d'après Bacq [1,2], on retrouve une hypertension artérielle chez la moitié des malades, 66% présentent une protéinurie et 56% de oedèmes périphériques.

- les autres symptômes : asthénie, malaise, fièvre et prurit qui révèle une association à une cholestase intrahépatique gravidique.

La plupart des études réalisées [4,21] rapportent ces résultats : Fesenmeier et al [7] en 2005 ,ont entrepris de déterminer la démographie, les signes cliniques ainsi que les résultats maternels et néonataux obtenus en étudiant les cas de patientes atteintes de SHAG et cela depuis les dix dernières années. Cette étude effectuée dans trois centres hospitaliers de niveau III confirme la symptomatologie clinique précoce évoquée précédemment lors de la phase pré-ictérique dont la durée varie de 1 à 30 jours.

3.1.2 La phase ictérique

Actuellement, du fait du diagnostic plus précoce et de l'identification de formes mineures, certaines malades n'ont pas d'ictère.

Cependant, au cours de son évolution, la SHAG entraîne un ictère et cela environ dans les deux semaines suivant l'apparition des premiers symptômes. Cette phase ictérique constitue un élément de gravité qui, en l'absence de thérapeutique adaptée conduira à une insuffisance hépato-cellulaire.

- La phase d'insuffisance hépatique.

Habituellement, la taille du foie est normale ou diminuée. Les manifestations cliniques sont en rapport avec l'association de syndromes graves :

- **une insuffisance hépato-cellulaire ;**
- **un syndrome hémorragique sévère avec une coagulation intra-vasculaire disséminée :**

Les manifestations hémorragiques sont les plus fréquentes, favorisées par des troubles de l'hémostase. Des hémorragies digestives secondaires à des lésions oesophagiennes (oesophagite, ulcère, syndrome de Mallory- Weiss secondaire aux vomissements) et des ulcérations gastriques liées au choc ont aussi été notées. Un cas de SHAG a été compliqué d'une rupture spontanée d'un hématome sous-capsulaire hépatique.

- **une insuffisance rénale**, le plus souvent fonctionnelle et une hyperuricémie sont fréquentes.
- **les manifestations neurologiques** : l'altération de la conscience va du syndrome confusionnel à la somnolence et au coma. Les patientes peuvent donc présenter un astérixis ou une encéphalopathie avec ou sans coma.

- **les autres manifestations** : il peut exister une ascite liée à une hypertension portale. Par ailleurs, Moldenhauer et al [14] décrivent à travers leur étude des cas de pancréatites aiguës comme complication de la SHAG. Cette complication reste potentiellement mortelle, ses signes cliniques apparaissant à la suite des dysfonctions hépatiques et rénales. Enfin Kennedy et al [23] ont rapportés des cas de diabète insipide.

3.2 Examens complémentaires.

3.2.1 Bilan biologique.

L'interprétation du bilan biologique [1,2,33] de la SHAG est délicate du fait de l'intrication des altérations des fonctions hépatique, rénale et de l'hémostase.

- Fonction hépatique :

L'activité sérique des aminotransférases est augmentée de façon modérée (inférieure à dix fois la limite supérieure de la normale). Cette augmentation prédomine tantôt sur l'ALAT, tantôt sur l'ASAT [1,28].

L'activité sérique des phosphatases alcalines est augmentée mais n'a pas de valeur diagnostique en raison de son augmentation physiologique au 3^{ème} trimestre de la grossesse par un apport d'origine placentaire.

L'hyperbilirubinémie est presque toujours constante, particulièrement sur la bilirubine conjuguée. Il existe souvent une **hypoglycémie** à l'origine des troubles neurologiques dans les formes graves.

L'insuffisance hépato-cellulaire aiguë entraîne des **anomalies de la coagulation (d'origine hépatique)** avec une chute du taux de prothrombine qui explore le taux du facteur VII, X et V qui devient inférieur à 50% et chute du taux de fibrinogène.

- Fonction rénale : une insuffisance rénale fonctionnelle avec augmentation de la créatinémie est souvent notée, associée à une hyperuricémie.
- Exploration de l'hémostase : les anomalies de la coagulation , retrouvées dans les formes sévères sont donc liées à l'insuffisance hépato-cellulaire ou à une coagulation intra-vasculaire disséminée [16,26] caractérisée par l'effondrement de l'activité des facteurs de coagulation (20 à 80%), du fibrinogène (<1g/l), des plaquettes (<50000 éléments par mm³) et de l'antithrombine (<70%), ainsi que l'apparition des complexes solubles, l'élévation des produits de dégradation du fibrinogène et des D-dimères. Celle-ci peut être la principale manifestation biologique et se corrige rapidement après l'accouchement. **Ainsi, en cas de thrombopénie au 3^{ème} trimestre, le diagnostic de SHAG doit être évoqué et des examens hépatiques biologiques effectués.**

Il existe également une hyperleucocytose sans infection. Par ailleurs, le taux d'hémoglobine et celui de l'hématocrite restent normaux, ce qui n'est pas le cas lors d'un HELLP syndrome où il existe une hémolyse [31,33].

3.2.2 Imagerie médicale.

L'échographie hépatique : la SHAG entraîne de façon inconstante une hyperéchogénicité du foie lors de l'examen échographique. Toutefois, cet aspect étant inconstant, **cet examen ne permet pas d'affirmer le diagnostic.** Son avantage reste d'être facilement réalisable en urgence à la maternité.

L'examen tomodensitométrique du foie (TDM) peut aussi être utile dans le diagnostic de la SHAG. C'est un examen rapide à réaliser et l'injection de produit de contraste n'est habituellement pas nécessaire dans cette indication. Il nécessite toutefois de déplacer la patiente et en pratique, cet examen ne doit pas retarder le diagnostic en particulier dans les formes graves.

Lors du diagnostic de la stéatose, cet examen montre une densité hépatique égale ou inférieure à celle de la rate, celle-ci étant supérieure à celle de la rate en temps normal [1,2]. Cependant dans plusieurs observations de SHAG, l'examen TDM était normal.

Ainsi, en fin de grossesse, lorsque les signes cliniques et biologiques sont suffisamment évocateurs, il est préférable d'extraire l'enfant et de pratiquer l'examen TDM après l'accouchement. Celui-ci est contrôlé 7 à 10 jours plus tard et éventuellement quelques semaines après l'accouchement. La normalisation progressive de la densité hépatique, mesurée par rapport à la rate, permet alors de confirmer le diagnostic.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est un examen beaucoup plus coûteux dont les avantages en terme de valeur diagnostic par rapport à la TDM ne sont pas établis. **L'avantage est l'absence d'exposition foeto-maternelle aux rayons X.** D'après Bacq [1,2], l'intérêt de l'IRM a été évalué chez une seule malade chez laquelle cet examen a été effectué deux mois après l'accouchement.

En conclusion, aucune des techniques d'imagerie médicale ne permet dans tous les cas d'affirmer avec certitude le diagnostic de SHAG. Leur contribution au diagnostic ne doit en aucun cas retarder son affirmation et la mise en place d'une prise en charge médicale rapide. Les études réalisées en 1996 par Castro et al [5] sur 19 cas à Los Angeles confirment ces résultats et évoquent la nécessité d'une étude plus approfondie sur l'utilité de l'IRM.

3.2.3 Histologie.

Le diagnostic de certitude est posé grâce à l'examen anatomopathologie du foie après biopsie hépatique. Cet examen étant invasif, il n'est que rarement réalisé. Cependant, la ponction-biopsie hépatique reste utile dans les formes atypiques, en particulier lorsque la stéatose n'est pas visible à l'échographie ou lors de l'examen TDM. Elle peut être effectuée de préférence lors d'un accouchement par césarienne si les conditions s'y prêtent ou quelques jours après l'accouchement et cela en respectant les contre-indications, en

particulier les troubles de l'hémostase. S'ils existent et que la biopsie est nécessaire, celle-ci peut être réalisée par voie transjugulaire dans un centre qui possède une bonne expérience de cet examen.

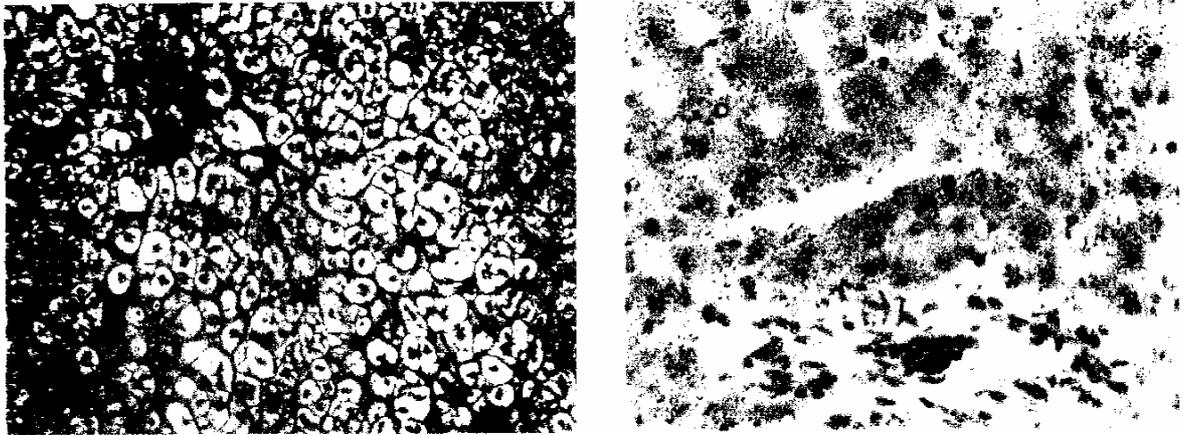
- Microscopie optique :

L'analyse de Bacq [1] des lésions histologiques observées à partir des 115 cas de stéatose hépatique aiguë gravidique publiés en 1985 ne révèle pas de modifications de l'architecture générale du foie.

La caractéristique principale est la stéatose microvésiculaire ou microvacuolaire laissant le noyau en place au centre de l'hépatocyte et conférant un aspect spumeux au cytoplasme (figure 1A). Il existe parfois quelques macrovacuoles de stéatose associées aux microvacuoles. Cette stéatose a une topographie le plus souvent centro ou mediolobulaire mais peut affecter tout le lobule. Les hépatocytes peuvent apparaître désorganisés au sein du lobule du fait d'un pléomorphisme cellulaire. Par ailleurs, les vacuoles prennent la coloration Oil Red O, spécifique des graisses (figure 1B). Des thrombi biliaires ou des dépôts intrahépatocytaires de bile sont observés dans environ 40% des cas et un infiltrat inflammatoire dans environ 50% des cas.

Cependant, l'aspect histologique de la SHAG n'est pas toujours typique et certains cas ont pu être confondus avec une hépatite virale, ce qui peut modifier la conduite obstétricale : l'accouchement devra être plus rapide s'il s'agit d'une SHAG. Par ailleurs, des foyers de nécrose peuvent s'observer mais il n'y a jamais de nécrose massive comme dans l'hépatite fulminante.

Figure n° 1 : Biopsie hépatique d'une femme atteinte d'une stéatose hépatique aiguë gravidique [10].



A

B

A : les hépatocytes sont claires et augmentées de volume en raison du dépôt de microvacuoles graisseuses . Les noyaux sont en position centrale. (x 400)

B : La coloration Oil Red O (à l'huile rouge) met en évidence des microvacuoles (points rouges) dans le cytoplasme (x 520)

- Aspect en microscopie électronique :

Cette étude confirme l'existence des microvacuoles de graisse dans les hépatocytes et montre des modifications non spécifiques de la taille et de la forme des mitochondries.

Elle est utile lorsque la vacuolisation ne paraît pas évidente ou lorsque la stéatose est minime.

Par ailleurs, le médecin qui réalise la biopsie doit prévoir de placer une partie du prélèvement dans des fixateurs adéquats à l'étude ultrastructurale en microscopie électronique. Cette technique, tout comme la coloration spécifique, peut être tout de même réalisée si le fragment hépatique a dû être congelé.

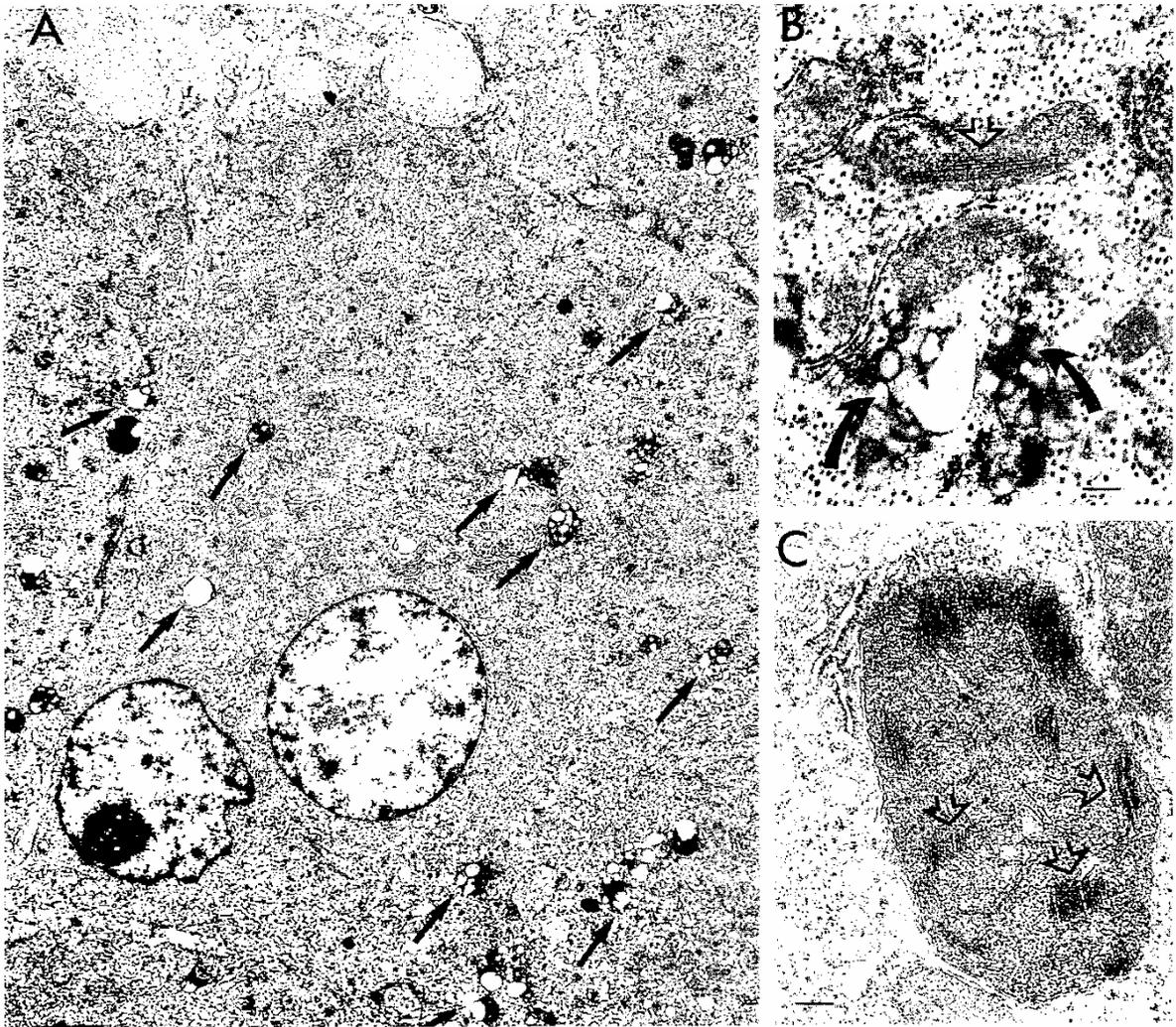
Chez une patiente décédée de SHAG, l'étude des lipides intrahépatiques a montré que la stéatose était liée à l'accumulation d'acides gras libres et non pas de triglycérides comme cela est le cas au cours des stéatoses d'origine nutritionnelle.

Des dépôts lipidiques ont par ailleurs été retrouvés dans différents organes tels que les reins avec accumulation des graisses au niveau des tubules proximaux et de l'anse de Henlé, les poumons, la rate et au niveau du cerveau [32].

Enfin, chez les femmes atteintes, ces lésions régressent après l'accouchement et **n'évoluent jamais vers une cirrhose**. Cette disparition rapide ne facilite pas le diagnostic histologique, le rendant même parfois impossible à réaliser.

Les études histologiques du placenta et du foie des fœtus morts-nés n'ont pas montrées d'anomalies spécifiques [1].

Figure n°2 : Stéatose hépatique aiguë gravidique : étude en microscopie électronique [1].



A : hépatocyte binucléé avec multiples microvacuoles lipidiques de 0,1 à 1 μ m de diamètre(x 5000,barre = 2 μ m)

B : détail des microvacuoles (flèches noires) et des inclusions cristallines intramitochondriales (têtes de flèches) (x 20000, barre = 200nm)

C : multiples inclusions cristallines intramitochondriales (flèches) (x30000,barre = 200nm)

Chez cette patiente, la stéatose n'était pas visible en microscopie optique de routine, mais avait été mise en évidence par une coloration spécifique des graisses.

4 - Prise en charge et traitement de la SHAG.

4.1 Conduite à tenir obstétricale.

L'évacuation utérine précoce est le seul traitement curatif de la SHAG, cette maladie ne guérissant jamais avant l'accouchement. Elle doit donc être considérée comme une urgence thérapeutique obstétricale nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire (obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, médecin réanimateur, hématologue et hépatologue)

Ainsi dès que le diagnostic est posé, ou fortement suspecté, l'interruption de la grossesse doit être rapidement envisagée [29]. En effet, en retardant celle-ci, les risques hémorragiques maternels ainsi que celui de mort fœtale in utero ne cessent de s'accroître au fil du temps.

Cependant, le mode d'accouchement reste controversé, même si la majorité des équipes obstétricales adoptent une attitude plutôt interventionniste. Le choix entre une césarienne et un déclenchement de l'accouchement est donc établi en fonction du stade de la maladie, mais aussi de l'état de santé de la mère et de son fœtus. **Cette décision doit rester adaptée au cas par cas**, sans négliger la « maîtrise » de l'évacuation utérine que permet la césarienne, mais aussi son traitement de la coagulation intravasculaire disséminée si celle-ci est présente.

Par ailleurs, la programmation de la naissance permet de stabiliser et corriger les éventuels troubles de l'hémostase, mais aussi d'organiser et de prévoir les complications en envisageant un transfert maternel et fœtal dans les services de Réanimation.

Stratégie thérapeutique d'après Bacq [1,2,27] :

- **Si la malade se présente en travail et qu'il n'existe aucun signe de souffrance fœtale** (score biophysique satisfaisant, enregistrement du rythme cardiaque fœtal normal et si la poche des eaux est rompue, un liquide amniotique clair) l'accouchement peut alors être envisagé par voie basse en surveillant activement la mère et l'enfant, l'équipe se tenant prête à pratiquer une césarienne en cas de complications. En effet, l'aggravation de la maladie totalement imprévisible, en particulier par d'importants troubles de l'hémostase, conduit le plus souvent à opter pour ce mode d'accouchement préservant mieux les pronostics de la mère et du fœtus. On évitera par ailleurs des manœuvres obstétricales traumatiques telles que l'épisiotomie systématique ou les extractions instrumentales car l'hémostase reste difficile.
- **Lorsque la malade n'est pas en travail et que la maladie est peu sévère**, un déclenchement par ocytociques peut être envisagé.
- **Par ailleurs, si la naissance immédiate de l'enfant aggrave son pronostic vital pour cause de grande prématurité (terme < 32SA), une attitude plus « attentiste » peut se justifier.** La maturation pulmonaire fœtale par l'administration d'une cure de corticoïdes au moins 24 heures avant la naissance, ainsi qu'une surveillance étroite maternelle et fœtale dans une maternité de niveau III s'imposent alors.
- **Dans les autres situations, telles que la souffrance fœtale aiguë ou la mort in utero, une césarienne est pratiquée de principe.** Dans ce cas, la plupart des anesthésistes préfèrent effectuer une anesthésie générale bien qu'une analgésie péridurale, après correction des troubles de l'hémostase ait été proposée.

4.2 Le traitement médical maternel

La cause de la SHAG étant inconnue, le traitement médical n'a pas de visée étiologique. Il consiste principalement à prévenir et pallier l'insuffisance rénale

et hépato-cellulaire, à corriger les troubles de l'hémostase mais aussi toutes autres complications éventuelles.

- La glycémie doit être surveillée et l'hypoglycémie traitée par une perfusion continue de sérum glucosé.
- Les troubles de l'hémostase sont traités par des transfusions sanguines, mais aussi de plaquettes et de plasma frais congelé. Ces traitements peuvent d'ailleurs être administrés afin de stabiliser l'hémostase avant l'accouchement et nécessitent l'avis d'un spécialiste. Malheureusement, dans certains cas, les saignements persistants conduisent à la ligature chirurgicale des artères hypogastriques voire à l'hystérectomie d'hémostase pour sauvetage maternel.
- Une hémodialyse peut être indiquée en cas d'insuffisance rénale organique.
- Les malades présentant des signes d'insuffisance hépatocellulaire sévère ou des signes d'encéphalopathie doivent être surveillés dans un service de soins intensifs avant et après la naissance.
- Les lésions gastro-oesophagiennes doivent être prévenues ou traitées par des anti-H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons afin d'éviter des hémorragies digestives.

Par ailleurs, il faut mettre en place des mesures préventives face aux infections post-opératoires. **En cas de toxémie gravidique associée [16], la menace d'éclampsie est prévenue par l'administration de sulfate de magnésium et d'un traitement hypotenseur en cas d'hypertension artérielle associée tel que la dihydropyridine (Nicardipine°).**

4.3 Quelle place pour la transplantation hépatique dans le traitement de la SHAG ?

Dans les rares cas d'hépatite fulminante, la transplantation hépatique demeure le seul traitement efficace. Amon et al [32] décrivent deux cas de

formes sévères de SHAG associées à des pré-éclampsies et dont l'aggravation de l'état a perduré pendant le post-partum, nécessitant une transplantation hépatique. Dans ces deux cas, l'évolution a été favorable mais cette thérapeutique n'empêche pas toujours le décès maternel.

Par ailleurs, en 1999, Franco et al [8] rapportent le premier succès d'une transplantation hépatique auxiliaire chez une patiente de 32 ans, cinq jours après la naissance de ses jumeaux et dont l'aggravation de la stéatose l'avait conduit au coma sévère. La biopsie réalisée confirma par ailleurs les signes histologiques de la maladie. Cette alternative permet d'éviter les traitements immunosuppresseurs à long terme, mais aussi les complications de la greffe d'organe.

Cependant, la majorité des auteurs rappellent la **place limitée de la transplantation hépatique dans le traitement de la SHAG et mettent l'accent sur l'importance d'établir un diagnostic précoce**. Une naissance rapide, dans de bonnes conditions évite la discussion délicate d'une telle indication.

4.4 Le pronostic maternel et foetal.

La mortalité maternelle était de 92% pour les 39 cas publiés avant 1970. Actuellement, le pronostic maternel est nettement meilleur, la mortalité maternelle étant légèrement inférieure à 10%. Ce résultat est retrouvé dans l'étude réalisée par Fesenmeier et al [7] dans trois centres hospitaliers de niveau III de 1995 à 2005.

Ces progrès sont dus tout d'abord aux connaissances plus étendues des professionnels de santé qui suspectent plus précocement la maladie et permettent ainsi un dépistage efficace, même dans le cas des formes mineures. L'accouchement précoce dans un centre adapté permet ainsi aux équipes obstétricales de mieux se préparer à d'éventuelles complications qui auparavant restaient fatales à la mère et à son enfant.

Dans la majorité des cas, les malades guérissent sans séquelles.

Cependant, les femmes ayant eu une SHAG doivent être informées du risque de récurrence de la maladie lors d'une grossesse ultérieure, même si les cas sont rares. Une surveillance clinique et biologique rigoureuse (tests hépatiques, uricémie et numération plaquettaire) doit donc être mise en place au cours du troisième trimestre de la grossesse à raison de deux contrôles par mois.

Jusqu'en 1985, la mortalité fœtale était d'environ 50%. Actuellement, le pronostic fœtal est meilleur du fait du diagnostic plus précoce de la maladie et ainsi d'un accouchement plus précoce. On estime la mortalité fœtale entre 11 et 60% selon l'âge gestationnel et la sévérité de la maladie (en moyenne 23% [30]). Les enfants nés vivants ont un bon pronostic, cependant ils doivent être surveillés cliniquement en raison de la possibilité d'un déficit congénital enzymatique au niveau de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras.

5 – Physiopathologie de la SHAG.

5.1 Diagnostics différentiels : relations entre la SHAG, les lésions hépatiques de pré-éclampsie et le HELLP Syndrome.

5.1.1 SHAG et pré-éclampsie sévère, une même maladie ?

La distinction entre une SHAG et une pré-éclampsie avec atteinte hépatique peut être difficile et cela même si une biopsie hépatique est réalisée. En effet, les aspects histologiques de la toxémie gravidique ne sont pas clairement retrouvés chez les malades atteintes de SHAG alors qu'une atteinte microvacuolaire a été retrouvée chez des patientes pré-éclamptiques [2].

Par ailleurs, il existe des manifestations cliniques et biologiques communes entre ces deux pathologies gravidiques telles que l'hypertension artérielle ou la protéinurie. S'agit-il d'une seule et même pathologie ?

Dans l'état actuel des connaissances, la physiopathologie de ces deux maladies semble tout de même différente : **la pré-éclampsie est une affection fréquente de la fin de la grossesse qui peut donc être associée à une SHAG authentique.**

En pratique, cette distinction ne présente pas de conséquence thérapeutique importante puisque, dans les deux cas, l'arrêt de la grossesse est rapidement envisagé ainsi que la prise en charge d'éventuelles complications associées.

5.1.2 SHAG et HELLP Syndrome.

Défini par la coexistence d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie, le HELLP (hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets) Syndrome est une complication de la pré-éclampsie qui doit faire envisager rapidement l'accouchement. Son diagnostic clinique est difficile car les différences avec la SHAG ne sont pas toujours tranchées [16].

La différence clinique principale de la SHAG par rapport au HELLP Syndrome est **la présence de vomissements en dehors du premier trimestre de la grossesse et l'apparition du syndrome polyurie-polydypsique.**

Au niveau biologique [31], lors de la SHAG, la différence est marquée par :

- **une hyperleucocytose**
- **une hypercréatininémie**
- **une hypoglycémie**
- **une atteinte des facteurs de la coagulation d'origine hépatique (facteur V, VII et X) avec TCA allongé**
- **un taux de fibrinogène diminué**
- **les produits de dégradation du fibrinogène (PDF) augmentés**

Ces modifications biologiques n'apparaissant pas spécifiquement lors du HELLP Syndrome, elles permettent une orientation diagnostique fondamentale en faveur d'une SHAG. En effet, même si le plus souvent la conduite obstétricale reste similaire, à savoir l'arrêt de la grossesse, la préparation de l'équipe médicale aux complications n'est pas la même : par exemple, dans le cadre du HELLP Syndrome on redoutera la formation d'un hématome hépatique sous-capsulaire du foie menaçant de se rompre.

Par ailleurs, la SHAG pouvant être associée à la pré-éclampsie, le HELLP Syndrome pouvant survenir de manière isolée ou constituer une complication de celle-ci dans sa forme sévère, sa survenue est possible au cours d'une SHAG.

5.2 Quelle est l'étiologie de la SHAG ?

La SHAG est une pathologie obstétricale dont la cause reste inconnue. Cette maladie appartient au groupe des stéatoses microvésiculaires avec le syndrome de Reye, les stéatoses hépatiques médicamenteuses (valproate de sodium, tétracyclines naturelles) la maladie des vomissements de la Jamaïque et les déficits congénitaux en enzymes du cycle de l'urée.

En fait, une stéatose microvésiculaire peut s'observer au cours de nombreuses autres hépatopathies médicamenteuses, toxiques ou virales.

Toutes ces pathologies ont en commun une altération de la bêta oxydation mitochondriale des acides gras.

Aucun cas familial, c'est-à-dire survenant à la fois chez une mère et sa fille, n'a été rapporté.

Aucun virus n'a été identifié comme facteur favorisant la survenue de la SHAG. Par ailleurs un cas a été observé après une exposition au toluène [24].

2^{ème} PARTIE : Présentation de trois cas cliniques : étude réalisée au CHU de Nantes.

La SHAG est une pathologie gravidique très difficile à diagnostiquer et à prendre en charge. Cette étude a pour but, à travers trois histoires cliniques différentes, d'en montrer les différents aspects lors de sa survenue au cours d'une grossesse monofoetale, d'une grossesse gémellaire, et lors d'une situation exceptionnelle qu'est la récurrence de cette maladie.

I - 1er Cas : étude de la SHAG survenue au cours d'une grossesse monofoetale.

Il s'agit de madame M., âgée de 22 ans, de Groupe ORhésus positif et primigeste.

1.1 Antécédents :

- familiaux : grand-mère diabétique insulino-dépendant
- gynécologique : mycoses à répétitions.

1.2 Déroulement de la grossesse actuelle

Le terme est prévu le 8 mai 2005 d'après la date des dernières règles et confirmé par l'échographie précoce réalisée à 11 SA+4 jours et qui ne révélait pas d'anomalie.

Les échographies réalisées à 22SA+2 jours et à 31SA+4 jours étaient elles aussi normales avec un fœtus dont les biométries correspondaient au 90^{ème} percentile.

Le déroulement de la grossesse est normal sur le plan maternel, fœtal et obstétrical jusqu'au 26 avril 2005.

1.3 Histoire de la maladie :

- 26 avril 2005 :

Madame M. se présente aux urgences gynécologiques et obstétricales pour une importante perturbation de son bilan biologique réalisé suite à sa

consultation d'anesthésie (TP à 40%, TCA allongé à 60 pour 32 et fibrinogène à 0,6 g/l, hyperleucocytose avec 20700 GB/mm³) (Annexe) De plus, un bilan hépatique est réalisé en complément, celui-ci révèle une cholestase gravidique alors que la patiente est asymptomatique.

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) étant alors fortement suspectée, madame M. est césarisée en urgence le jour même sous anesthésie générale au terme de 39SA+ 3jours. Elle donne naissance à Inès, pesant 3740 g et d'Apgar dix à une et cinq minutes de vie. La délivrance ne présente pas de complications.

La patiente est transférée dans le service de réanimation chirurgicale : elle est alors bien réveillée, extubée et son hémodynamique est correcte. Elle porte un redon hypogastrique profond et son abdomen reste sensible mais dépressible.

Dans la soirée, madame M. présente des métrorragies importantes et le bilan sanguin réalisé en post-opératoire révèle une coagulation intra-vasculaire disséminée (Annexe). L'expression utérine effectuée évacue des saignements importants. Elle est donc transfusée en urgence et reçoit cinq plasmas frais congelés, trois culots globulaires, une perfusion de fibrinogène ainsi que du Nalador°.

A 22heures, le nouveau bilan montre un thrombopénie grave (41000 plaquettes/mm²) Elle bénéficie d'une transfusion de CAP2 (culot plaquettaire) qui stoppe le saignement et permet le retour à un état stable.

- 27 avril 2005 :

La patiente est stable sur le plan hémodynamique. Le redon en sentinelle dans le cul de sac de Douglas est peu productif et on ne retrouve pas de saignement vaginal. Le bilan présente toujours une anémie, une thrombopénie, une coagulation perturbée ainsi qu'une hyperleucocytose. En revanche, il n'existe pas de cytolysé hépatique.

- 28 avril 2005 :

Madame M. développe brutalement un syndrome hémorragique : en une heure le redon recueille 1,4 litre de sang, son abdomen est distendu et douloureux et l'échographie abdominale révèle un épanchement de 2 litres. Le bilan sanguin est alors effondré, madame M. reçoit à nouveau trois culots globulaires et trois plasmas frais congelés et est adressée en urgence au bloc opératoire de gynécologie pour une reprise chirurgicale.

L'hémopéritoine est alors évacué sous anesthésie générale mais l'utérus reste hypotonique et un saignement diffus perdure. La ligature des artères utérines ne stoppe pas l'hémorragie. **Il existe une coagulation intra-vasculaire disséminée et le saignement reste incontrôlable : une hystérectomie d'hémostase est réalisée.**

En per-opératoire, la patiente est en état de choc hémorragique nécessitant la transfusion de sept culots globulaires, de cinq plasmas frais congelés et d'un CPA2. En post-opératoire, elle est sédaturée, intubée et ventilée pendant vingt-quatre heures.

- 29 avril 2005 :

Madame M. développe une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique progressive. Son état nécessitera quarante-huit heures d'hémodialyse.

- 30 avril 2005 :

La diurèse reprend et la fonction rénale s'améliore spontanément. En revanche, se développe une cytolysé hépatique avec persistance de la cholestase ainsi que des hypoglycémies sévères nécessitant l'injection de glucose en intra-veineux direct.

- Du 1^{er} au 9 mai 2005 :

L'état clinique de madame M. s'améliore : la diminution de l'ictère est progressive et il n'existe pas de signes d'encéphalopathie hépatique. Sur le plan biologique, l'anémie et la thrombopénie se corrigent lentement alors que la cytolysé hépatique persiste.

La patiente bénéficie d' une prophylaxie anti-thrombotique débutée après normalisation du bilan d'hémostase et du taux de plaquettes le 6 mai 2005 par Lovenox 0,2 ml puis 0,4 ml.

- 9 au 13 mai 2005 :

Madame M. est transférée dans le service des Suites de Couches ; elle s'absentera du service pour être dialysée. Son séjour se déroule sans incidents particuliers et l'examen de sortie réalisé souligne une anémie persistante. Elle est donc sortante le 13 mai 2005 avec une surveillance particulière par une sage-femme à domicile pendant une semaine, un bilan sanguin (coagulation, bilan hépatique et numération formule sanguine) à réaliser chaque semaine .

La visite post-natale effectuée six semaines plus tard ne présente pas de particularités.

- 8 juillet 2005 : Consultation avec le Dr Gournay

Le but de la consultation est de faire un bilan avec le spécialiste hépatologue et de contrôler si la stéatose hépatique aiguë gravidique n'a pas entraîné d'autres complications.

Compte-rendu de la consultation : madame M. a présenté pendant sa grossesse un prurit au sixième mois et à partir de ce moment une polydypsie marquée. En revanche, elle ne souffrait pas de vomissements gravidiques, ni de toxémie gravidique. A ce jour, elle ne présente aucun signe de maladie chronique du foie.

Une surveillance mensuelle des tests hépatiques est prescrite jusqu'au mois de septembre.

Conclusion du cas clinique :

Il s'agit bien d'une SHAG et non pas d'un HELLP Syndrome car :

- Madame M. a présenté un **syndrome polyurie-polydipsique** spécifique de la SHAG (sans aucun autre signe clinique)

- **Des hypoglycémies sévères** témoignant de la gravité de la maladie dans ce cas.
- Lors de la première consultation, elle présentait **un TP à 40%**, un **TCA allongé** à 60 pour 32(témoin) , **un taux de fibrinogène diminué** à 0,6 g/l et une **hyperleucocytose** (20700 GB/mm3)
- Enfin, on note une **augmentation des PDF** entre 100 et 200.

L'histoire de madame M. montre à quel point la symptomatologie de la SHAG reste délicate à diagnostiquer aussi bien au niveau clinique que biologique. Son évolution imprévisible et particulièrement grave dans ce cas, même après l'arrêt de la grossesse et une naissance dans de bonnes conditions, ne fait que nous conforter dans une conduite attentiste et interventionniste devant la moindre suspicion de cette maladie.

II- 2^{ème} cas clinique : étude de la SHAG survenue au cours d'une grossesse gémellaire.

Il s'agit de madame B., de groupe ORhésus positif, âgée de 28 ans et primigeste.

2.1 Antécédents :

- médicaux : méningite virale à l'âge de dix ans. (ponction lombaire).

2.2 Déroulement de la grossesse actuelle :

Le terme est prévu le 12 janvier 2005. Il s'agit d'une grossesse gémellaire mono-choriale bi-amniotique.

Le déroulement de la grossesse est normal sur le plan maternel, fœtal et obstétrical jusqu'au terme de 32 SA le 10 novembre 2004.

2.3 Histoire de la maladie :

- 10 novembre 2004 :

Madame B. est transférée de la polyclinique de l'Atlantique pour suspicion de stéatose hépatique aiguë gravidique à 32 SA.

En effet, madame B. était hospitalisée depuis le 9 novembre car elle présentait des **vomissements**, un prurit et ressentait des contractions utérines. Une tocolyse par seringue électrique de LOXEN a été débutée ainsi qu'une cure de corticoïdes afin d'accélérer la maturation pulmonaire des fœtus.

Le 10 novembre, la dégradation de son bilan biologique (ac. Urique=482 µmol/l, **TGO 321 UI/l, TGP 371 UI/l** avec bilirubine normale) (Annexe) conduit les médecins à son transfert au CHU de Nantes , suspectant une SHAG débutante.

- Consultation au CHU le 10 novembre :

L'interrogatoire révèle un prurit généralisé depuis dix jours, des **vomissements depuis trois semaines, une polyurie-polydypsie depuis dix jours**. A l'examen clinique, madame B. présente une hypertension artérielle (sous LOXEN en perfusion) sans albuminurie.

Par ailleurs, le bilan biologique réalisé montre une **hyperleucocytose** (84400 GB/mm³).

Devant la cytolyse majeure et les signes cliniques cités précédemment, le diagnostic de SHAG est évoqué mais aussi celui d'un HELLP syndrome débutant accompagné d'une cholestase gravidique. La décision de césarienne est ainsi posée, sans attendre la deuxième injection de corticoïdes car sont apparues des anomalies de rythme cardiaque chez le 1^{er} jumeau lors de l'enregistrement.

La césarienne se déroule sous rachi-anesthésie et ne présente pas de problèmes particuliers. Madame B. donne donc naissance à Tom tout d'abord pesant 1840g, d'Apgar 9 à une et cinq minutes de vie. Il est bronchoaspiré en salle de naissance et présente un liquide amniotique teinté (ph art=6,96, ph veineux=7,01). Nathan naît deux minutes après : il pèse 1975g et son Apgar n'est pas connu à une minute de vie, il est de 10 à cinq minutes de vie. Il est ventilé au masque en salle de naissance et présente aussi un liquide amniotique teinté (ph art=7,13, ph veineux= 7,14)

Les deux prélèvements de liquide gastrique réalisés ne contenaient pas de bactéries.

Tom et Nathan sont ensuite transférés dans le service de Réanimation néonatale.

Lors du post-partum immédiat, madame B. ne présentant pas de complications, elle est transférée dans le service des Suites de Couches avec cependant une surveillance accrue, son bilan étant encore très perturbé (thrombopénie à 78000 plaquettes/mm³, sels biliaires à 52,8 µmol/l et apparition d'une **coagulation intravasculaire disséminée**(fibrinogène=1,4 g/l , présence de complexes solubles et PDF supérieurs à 200 µg/ml)(Annexe2).

Elle bénéficie donc régulièrement de bilans sanguins complets qui restent fortement perturbés le 11 et 12 novembre. Le 13 novembre le bilan se normalise peu à peu et il est complété d'un bilan de thrombophilie qui ne révèle que la présence d'une mutation du facteur V de Leiden à l'état hétérozygote.

Ainsi du 10 au 16 novembre, le séjour de madame B. en Suites de Couches s'est bien déroulé et son examen de sortie le 16 novembre est normal. En revanche, la persistance discrète de la cholestase (ac . biliaires =9,3 µmol/l) contre-indique la prise d'une contraception oestro-progestative, madame B. utilisera donc une contraception mécanique jusqu'à la normalisation de son bilan hépatique . Elle bénéficie aussi d'une prophylaxie antithrombotique par Lovenox 40 mg jusqu'au 25 novembre. Son allaitement maternel se déroule sans souci particulier.

Cependant ,madame B. doit poursuivre sa surveillance biologique régulièrement après sa sortie de la maternité et trois mois après l'accouchement,elle doit subir une échographie rénale de contrôle,un bilan sanguin(ionogramme, urée, créatinine).

- Le 20 novembre,

Madame B. se présente aux urgences pour des douleurs de la fosse iliaque droite accompagnées de brûlures mictionnelles. On suspecte un hématome de paroi mais après un retour normal des examens réalisés, madame B. retourne à domicile avec une prescription pour réaliser des soins locaux au niveau de sa cicatrice de césarienne.

- Visite post natale :

Madame B. va bien, ses bilans sanguins sont normaux .Elle souhaite une contraception orale micro-progestative : le médecin lui prescrit donc Cérazette pour une durée de trois mois.

2.4 Déroulement du séjour des jumeaux :

- Tom :

Il présente une grande prématurité, une maladie des membranes hyalines et une probable infection néonatale à son arrivée dans le service. Au niveau respiratoire, il est sous ventilation assistée, puis sous CPAP et enfin sous oxygène . Il présente une pathologie du surfactant traitée par une dose de surfactant exogène. L'échographie transfontanellaire et l'électroencéphalogramme sont normaux, alors que sa radiographie pulmonaire présente les aspects d'une insuffisance respiratoire. Il reçoit une antibioprophylaxie pendant trois jours. Il sort du service le 10 décembre 2004 en bonne santé.

- Nathan :

Il présente lui aussi une grande prématurité, une maladie des membranes hyalines et une probable infection néonatale. Tout comme son frère il est assisté au niveau respiratoire. Son échographie transfontanellaire est normale. L'électroencéphalogramme présente un tracé un peu discontinu avant de se normaliser et la radiographie pulmonaire présente un aspect de maladie des membranes hyalines. Il reçoit aussi une antibioprophylaxie ainsi que des diurétiques. Il sort du service le 8 décembre 2004 en bonne santé également.

- Madame B. est suivie par son médecin généraliste et lors de sa visite le 26 mai 2005 elle va très bien.

Conclusion du cas clinique : Etait-ce une SHAG ou un HELLP Syndrome associée à une cholestase intrahépatique gravidique ?

- Signes cliniques coexistants au sein des deux hypothèses :
 - Vomissements
 - Prurit
 - Hypertension artérielle

- Signes biologiques coexistants au sein des deux hypothèses :
 - Hyperuricémie
 - Augmentation significative des transaminases
 - CIVD
 - Thrombopénie

- Signes clinique et biologique en faveur d'une SHAG :
 - **Syndrome polyurie-polydypsique**
 - **Hyperleucocytose (sans infection)**
 - **Hypercréatininémie**

Plus tardivement sont aussi apparus une **diminution du TP, du taux de fibrinogène et aussi une augmentation des PDF.**

A ce jour, le diagnostic le plus probable reste celui de la SHAG même si l'éventualité d'une hypertension artérielle associée à un HELLP syndrome et à une cholestase intrahépatique gravidique n'est pas totalement exclue dans ce cas présent. L'histoire de madame B. souligne ainsi la **difficulté à différencier une SHAG d'un HELLP Syndrome** lorsque les signes cliniques et biologiques ne parviennent pas à établir, dès le début de la maladie, des éléments suffisants pour trancher. Ce cas clinique nous rappelle la part décisive de l'interrogatoire dans l'établissement du diagnostic de cette maladie.

III - 3^{ème} cas clinique : étude d'un cas de récurrence de SHAG, les deux grossesses étant des grossesses monofoetales.

Il s'agit de madame C., de groupe A Rhésus positif, âgée de 30 ans, deuxième geste nullipare.

3.1 Antécédents :

- chirurgicaux : situs inversus (chirurgie digestive au 5^{ème} jour de la période néonatale.
- médicaux : ulcère gastrique
- obstétricaux : fausse couche spontanée en septembre 2005 (aspiration)

3.2 Déroulement de la grossesse actuelle :

Il s'agit de la première grossesse évolutive de la patiente, nous aborderons ensuite sa seconde grossesse évolutive.

Ainsi, pour cette première grossesse, le terme est prévu le 25 décembre 1996.

Les échographies réalisées ne présentent pas d'anomalie jusqu'à 34 SA+ 3 jours où un retard de croissance intra-utérin est retrouvé, les biométries fœtales étant au 10^{ème} percentile. Par ailleurs, depuis 33 SA, madame C. présente **des vomissements** et une **douleur épigastrique persistante** pour laquelle elle est hospitalisée à 35 SA + 2 jours à la Clinique où elle est suivie. L'abdomen sans préparation réalisé ne retrouve pas d'occlusion, elle reste donc hospitalisée pour être réhydratée et soulagée par une perfusion de Primpéran° administré en intra-veineux.

3.3 Histoire de la maladie :

- Le 21 novembre 1996 :

Madame C. est à 36 SA+5 jours et présente **une recrudescence des symptômes cités précédemment, ainsi qu' une perte de poids de 4 kg en 15 jours, un ictère modéré et des urines foncées (pas de décoloration des selles)**. De plus, elle perçoit moins les mouvements actifs de son bébé.

Elle est donc transférée au CHU de Nantes où les médecins décident de l'hospitaliser afin de réaliser un bilan biologique complet. Les résultats révèlent : (Annexe)

- **cytolyse majeure** (TGO=951 UI/l, TGP=894 UI/l ,bilirubine totale=73mg/l et bilirubine conjuguée=49mg/l et TP=46%)
- **insuffisance rénale fonctionnelle** (créatinine=314 µmol/l)
- Hyperuricémie (ac. Urique=1157 µmol/l)
- Hémococoncentration (hématocrite=47%)

Ces résultats mettent en évidence une probable stéatose hépatique aiguë gravidique pour laquelle il faut rapidement envisager l'arrêt de la grossesse et ainsi une naissance par césarienne.

L'échographie obstétricale réalisée ce jour montre toujours le RCIU avec des biométries au 10-15^{ème} percentile mais avec une évolution satisfaisante par rapport à la dernière échographie (poids estimé à 2300g). Cependant, le fœtus est peu actif pendant l'examen et la quantité de liquide amniotique est proche de l'oligoamnios.

Une échographie hépatique est aussi réalisée et montre un aspect normal du foie qui semble cependant un peu petit. Il n'existe pas d'épanchement sous-capsulaire.

Le bilan complété révèle une **chute des facteurs II,VII et X** et un TP= 42% ainsi qu'une déshydratation majeure. Une correction par l'administration de 2 PFC et de 10 mg de vitamine K est donc nécessaire avant la réalisation de la césarienne. Celle-ci est donc effectuée sous anesthésie générale et ne présente pas de complications : madame C. donne naissance à Alexandra, pesant 2385g et d'Apgar 9 à une et cinq minutes de vie.(pH normaux)

La patiente se réveille rapidement et est transférée dans le service de Réanimation médicale où son état est stable. Elle présente tout de même une pâleur et un ictère cutanéomuqueux modéré.

- Du 21 au 24 novembre 1996 :

L'évolution est simple dans le service de Réanimation médicale. La fonction rénale se normalise après réhydratation (créatinine=66 µmol/l et urée =6,7mmol/l). La cytolyse hépatique disparaît progressivement. Madame C. est donc transférée en Maternité le 24 novembre dans le service des Suites de Couches avec du Nizaxid° (traite l'ulcère gastrique, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatocellulaire sévère)

Le séjour ne présentera pas de problème particulier. Une échographie pelvienne est réalisée pour un hématome de l'angle droit de l'hystérostomie à J4 de la césarienne. Celui-ci mesure 30x20 mm et on retrouve un abcès de paroi peu de temps avant la sortie de la patiente.

Le prélèvement révèle une infection à staphylocoque doré responsable de l'abcès.

- Le 02 décembre 1996 :

L'examen de sortie de madame C. est normal. Le traitement de son abcès consiste en des soins infirmiers à domicile couplés à une antibiothérapie par de l'Augmentin° 500 mg (3 cp/jour pendant 4 jours). Elle doit aussi poursuivre sa prophylaxie anti-thrombotique par Fraxiparine 0,3 ml pendant 7 jours (une injection sous-cutanée par jour) Par ailleurs, elle n'allait pas, elle doit donc poursuivre le Parlodel° pendant 8 jours et utilisera les spermicides Pharmatex comme contraception.

Le 6 décembre, un bilan sanguin est prévu afin de contrôler la numération formule sanguine ainsi que les plaquettes. Trois semaines plus tard, un bilan complet est prescrit : ionogramme sanguin, urée, créatinine, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines et bilirubines totale et conjuguée.

Par ailleurs, madame C. a reçu 4 concentrés globulaires et 2 PFC, elle doit donc faire contrôler à 2, 4 et 6 mois après la transfusion, les transaminases et

faire rechercher les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que celle du VIH au troisième contrôle.

Conclusion du cas clinique :

- Signes cliniques retrouvés :
 - Vomissements
 - Perte de poids
 - Ictère modéré
 - Epigastralgies

- Signes biologiques :
 - **Cytolyse hépatique majeure**
 - Hémococoncentration
 - Insuffisance rénale fonctionnelle : **hypercréatininémie** et hyperuricémie
 - **Chute des facteurs de coagulation (II, VII et X et TP=42%)**

Ainsi, les signes en faveur du diagnostic de SHAG sont surtout d'origine biologique avec la cytolysé hépatique majeure, l'hypercréatininémie et l'insuffisance hépatocellulaire marquée par la chute des facteurs de coagulation. En effet, dans ce cas précis, les signes cliniques seuls ne permettent pas d'affirmer qu'il s'agit d'une SHAG plutôt qu'un HELLP Syndrome. C'est donc la biologie qui permet d'orienter le diagnostic et d'adapter la prise en charge de madame C.

3.4 Déroulement de la deuxième grossesse :

Le terme est prévu le 30 mars 2001. La grossesse se déroule normalement sur le plan maternel, fœtal et obstétrical jusqu'au terme de 32SA+ 3 jours date à laquelle madame C. consulte son médecin à la Clinique de la Haut Forêt pour des nausées, des vomissements et un amaigrissement. A ce moment, son bilan biologique est normal, avec cependant une légère augmentation des transaminases(Annexe).

- Elle est donc hospitalisée à la clinique pendant une semaine puis le 4 février 2001 **adressée par son médecin au CHU de Nantes pour une forte suspicion de stéatose hépatique aiguë gravidique à 33SA+1jour**. Elle bénéficie avant son transfert d'une injection de 12 mg de Célestène° en IM (corticoïdes pour accélérer la maturation pulmonaire du fœtus)

A son arrivée, la patiente présente donc des **vomissements importants** accompagnés d'une asthénie et d'une perte de poids de 4kg en une semaine. Par ailleurs, ses urines se sont foncées mais sans décoloration de ses selles. Elle présente aussi une **polyurie (elle se lève 7 à 10 fois par nuit) et une polydypsie**.

Un bilan complet est prélevé : celui-ci révèle une très importante cytolyse hépatique (TGO=6,53 μ kat/l et TGP=9,45 μ kat/l), une hyperuricémie (Ac.urique=414 μ mol/l) et une hyperbilirubinémie (bilirubine conjuguée=36mg/l et bilirubine totale=50 mg/l) .(Annexe)

Madame C. est donc hospitalisée pour surveillance, la césarienne étant prévue le lendemain matin après la deuxième injection de corticoïdes afin de réaliser une cure complète.

Elle bénéficie d'une échographie hépatique qui montre un aspect normal du foie avec cependant des polyadénopathies sous hépatiques.

- Le 5 février 2001 :

Madame C. donne naissance, par césarienne sous anesthésie générale, à Jules pesant 2020g et d'Apgar 10 à une et cinq minutes de vie. Son adaptation à la vie extra-utérine n'a pas nécessité de réanimation particulière, il est conduit en Néonatalogie du fait de sa prématurité.

- Séjour en Néonatalogie : du 05 février au 01 mars 2001

Pendant l'hospitalisation, Jules est sous assistance respiratoire, puis sous CPAP nasale et enfin sous oxygénothérapie en fonction de ses besoins.

Il développe la maladie des membranes hyalines et un ictère à bilirubine non conjuguée traité par photothérapie.

Cependant, les échographies transfontanellaires, l'électroencéphalogramme et les radiographies pulmonaires sont normaux. Il est aussi traité par des antibiotiques du fait de sa prématurité en attendant les résultats des prélèvements faits à la naissance, qui se sont avérés négatifs. Sa sortie du service n'a pas posé de problèmes.

- Séjour en Suites de Couches : du 5 au 12 février 2001

L'hospitalisation de madame C. s'est déroulée sans souci particulier ainsi que son examen de sortie. Une échographie abdominale et hépatique de contrôle doit être réalisé dans trois mois.

Conclusion du cas clinique :

Madame C. représente un cas exceptionnel puisque la SHAG ne récidive que très rarement. En théorie, dans ce cas, la maladie se manifeste par des signes cliniques et biologiques similaires lors des deux grossesses.

En effet, la survenue des **vomissements, de l'ictère et du syndrome polyurie-polydypsique** a tout de suite alerté les médecins. Le bilan biologique s'est ensuite rapidement perturbé avec de nouveau l'apparition **d'une cytolyse hépatique majeure**. Le diagnostic est alors rapidement posé : **il s'agit à nouveau d'une SHAG**.

L'histoire atypique de madame C. s'est heureusement bien déroulée, cependant elle doit rencontrer un hépatologue spécialiste de la maladie (Dr GOURNAY) afin de s'assurer que celle-ci reste sans conséquences sur sa santé. Par ailleurs, la mise en cause d'un gène spécifique dans la survenue de la maladie fait envisager, dans ce cas de récurrence, une éventuelle recherche génétique afin de déterminer si madame C était porteuse du gène.

Ainsi, d'après le Dr Gournay, madame C. ne présente aucune séquelle hépatique de ses deux grossesses compliquées de SHAG et l'étude génétique n'a pas été réalisée.

3^{ème} PARTIE : Discussion

D'après la revue de la littérature, les objectifs des études réalisées sur cette pathologie rare mais grave qu'est la SHAG ont pour but d'établir de façon de plus en plus précise des critères permettant **un diagnostic plus précoce de la maladie [22]**. En effet, on recherche toujours l'âge des patientes, leur parité, le terme de survenue de la stéatose mais surtout dans quelles conditions est apparue la maladie, quels éléments ont permis d'établir le diagnostic ? La difficulté de cette étape est toujours mise en avant, même dans les études les plus récentes comme celle de Fesenmeier et al [7] réalisée en 2005.

Les connaissances actuelles permettent de dresser des signes cliniques spécifiques tels que les **vomissements au-delà du premier trimestre de la grossesse et l'apparition du syndrome polyurie-polydypsique**. Comment faire quand, comme dans le cas de madame M., aucun signe clinique n'apparaît ? L'imagerie, en particulier l'échographie et la tomodensitométrie, peuvent présenter un intérêt diagnostique mais leur négativité ne doit en aucun cas exclure cette hypothèse diagnostique. Son affirmation est posée par l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie hépatique, cet examen étant peu réalisé.

La biologie nous permet alors de nous orienter, la SHAG entraînant particulièrement une hypoglycémie, une hyperleucocytose, une hypercréatininémie et une chute des facteurs de la coagulation d'origine hépatique (V, VII et X). Cependant les résultats évoquent souvent plusieurs diagnostics possibles comme dans l'histoire de madame B. : comment trancher entre un HELLP Syndrome, une pré-éclampsie sévère et un SHAG ?

Devant toute suspicion, il ne faut en aucun cas perdre du temps à affiner le diagnostic : la SHAG doit être considérée comme **une urgence thérapeutique obstétricale dont la prise en charge doit être pluridisciplinaire** (obstétriciens, médecin réanimateur, hématologues, hépatologues et sage-femme) Le seul traitement curatif est l'arrêt de la

grossesse. En l'absence de traitement, son évolution est catastrophique et peut conduire au décès maternel et foetal. Cette issue est hélas encore retrouvée dans les études actuelles et cela, malgré une prise en charge de plus en plus précoce.

Par quel moyen peut-on envisager l'amélioration de cette phase diagnostique décisive dans le pronostic maternel et foetal ?

En 1991, Schoeman et al [32] rapportent un cas de récurrence de SHAG et évoque la possibilité d'une prédisposition génétique à cette maladie [20]. En effet, l'étude a démontré un défaut d'oxydation des acides gras ; la mère était porteuse à l'état hétérozygote de cette déficience.

En 1996, Treem et al [19] ont étudié douze femmes atteintes de SHAG et leurs enfants (à partir de l'examen de fibroblastes cutanés chez la mère, le père et l'enfant) afin de rechercher l'activité de la long-chain 3-hydroxyacyl Co A dehydrogenase (LCHAD). Huit femmes présentaient une diminution en LCHAD, ce qui correspond à l'état hétérozygote de cette déficience.

Ces huit femmes hétérozygotes ont eu un total de neuf grossesses compliquées de SHAG dont sept ont présenté en plus un HELLP Syndrome sévère. Quatre des neuf enfants nés sont atteints d'une déficience de la LCHAD à l'état homozygote et trois autres sont présumés atteints sur des critères cliniques, post mortem et sur la confirmation de l'état hétérozygote des parents. Les deux autres enfants sont porteurs du déficit à l'état hétérozygote.

Treem et al démontrent ainsi un risque accru de survenue d'une SHAG chez les femmes hétérozygotes développant un HELLP Syndrome suggérant que la pré-éclampsie sévère peut ainsi se compliquer d'une SHAG chez une femme prédisposée.

Par ailleurs, Tyni et al [18] ont étudié rétrospectivement 63 grossesses ayant donné naissance à des enfants atteints de déficit en LCHAD et retrouvent les mêmes résultats que précédemment.

Il existe deux mutations possibles sur le gène codant pour la synthèse de la LCHAD et entraînant ainsi sa déficience : la C1132T et la G1528C qui est la plus fréquente et qui résulte d'une mutation d'une guanine par une cytosine sur le gène.

Ibdah et al [9] ont retrouvé dans leur étude 79% des grossesses compliquées de SHAG ou d'un HELLP Syndrome chez des femmes hétérozygotes porteuses de fœtus présentant la mutation.

Cependant, Maitra et al [12] ont étudié dix grossesses compliquées de SHAG afin de déterminer la prévalence de la mutation G1528C de la LCHAD dans cette population. Leurs résultats sont similaires à ceux de Mansouri et al [13] qui n'ont pas retrouvé cette mutation génétique dans leur étude française. En effet, ces résultats suggèrent l'existence de plusieurs entités dont l'expression clinique est voisine. Ainsi, l'enfant peut présenter une mutation différente de celle de sa mère : le développement d'une SHAG ou d'un HELLP Syndrome ne correspond donc pas à un génotype unique.

La SHAG serait le seul exemple connu d'une maladie du fœtus (déficit enzymatique en LCHAD) pouvant conduire à une maladie de la mère pendant la grossesse, si celle-ci présente les prédispositions génétiques, c'est-à-dire être hétérozygote pour le gène impliqué.

Ainsi, les enfants nés dans de telles circonstances doivent faire l'objet d'une **surveillance pédiatrique**, en particulier des signes d'hypoglycémie et d'hyperbilirubinémie pouvant évoquer un déficit dans le processus d'oxydation des acides gras.

En 2006, Browning et al [3] évaluent les relations entre tous les types de déficience d'oxydation des acides gras chez le fœtus et les différentes pathologies hépatiques maternelles comprenant la SHAG et le HELLP Syndrome. Ils mettent ainsi en évidence le risque de survenue d'une telle pathologie lorsque le fœtus présente une déficience au niveau de la LCHAD mais aussi au niveau de la chaîne courte (short chain acyl-Co A dehydrogenase) et de la chaîne moyenne (medium chain acyl-Co A

dehydrogenase). Ainsi, au terme de cette étude, les résultats démontrent que la SHAG serait spécifiquement causée par une déficience de la chaîne moyenne de cette enzyme.

Une prédisposition aux pathologies hépatiques gravidiques pourrait donc, grâce aux prochaines études et aux recherches de plus en plus élaborées, être ainsi connue de la patiente ? L'élaboration d'autres tests de dépistage que la culture de fibroblastes cutanés serait aussi mise en place pour les patientes porteuses de cette anomalie génétique.

Quelle conduite à tenir devront alors adopter les soignants dans le suivi de grossesse d'une patiente « à priori » plus à risque ?

Cette connaissance amène de nombreuses questions : comment peut-on interpréter ces examens, les études précédentes ayant infirmé l'existence d'un génotype unique prédisposant à la survenue d'une SHAG ou d'un HELLP Syndrome ? Si ces résultats sont fiables, comment pourrait-on améliorer le suivi obstétrical de ces patientes ?

Les sages-femmes demeurent ainsi au premier plan dans la suspicion de la SHAG en assurant le suivi de la grossesse physiologique et la prise en charge immédiate des consultantes en urgence. Par un interrogatoire et un examen clinique précis, insistant sur les notions de nausées, de vomissements (au-delà du premier trimestre de la grossesse), de polyurie, de polydipsie, de douleurs épigastriques, de prurit, d'ictère et d'hypertension artérielle en particulier chez des femmes prédisposées, elles pourront déjà évoquer le diagnostic et avertir rapidement l'équipe médicale. Les examens complémentaires seront ainsi engagés rapidement (transaminases, créatininémie, hémogramme avec plaquettes, TP et Facteur V, glycémie) et le passage en salle de naissance se fera dans de meilleures conditions.

La sage-femme devra alors rester très vigilante, en particulier si la décision médicale d'un accouchement par voie basse est posée, indiquant un stade peu avancé de la SHAG. Son évolution imprévisible peut, à tout moment, conduire à une césarienne en urgence : la sage-femme saura avertir

l'obstétricien et le médecin réanimateur en cas d'aggravation de la maladie et ainsi préparer la patiente si la décision de césarienne est posée. Dans ce cas de figure, elle assure aussi conjointement avec l'infirmier anesthésiste la surveillance de la patiente en phase post-opératoire, attentive à la moindre complication, vigilante particulièrement au niveau des saignements, le risque d'hémorragie de la délivrance étant accru. Dans le cas de SHAG sévère, les patientes sont transférées directement en réanimation médicale. La sage-femme pourra aussi surveiller la patiente en suites de couches puis en post-partum si cela est nécessaire par un suivi à domicile.

Ainsi, les sages-femmes peuvent tenir une place très importante dans les premières étapes du dépistage de la SHAG mais aussi dans sa prise en charge maternelle et fœtale. De meilleures connaissances de la maladie permettront probablement à l'équipe médicale au complet de parvenir à stopper la grossesse dans les meilleures conditions possibles, atténuant ainsi les risques de complications inévitables.

Conclusion

La stéatose hépatique aiguë gravidique constitue une des hépatopathies gravidiques les plus sérieuses, dont la fréquence de survenue est sous-estimée du fait des formes mineures. L'élément déterminant du pronostic materno-fœtal demeure l'établissement rapide du diagnostic, souvent retardé par le manque de spécificité et la variabilité des symptômes initiaux. Par ailleurs, l'absence de signes biologiques spécifiques et d'aspect caractéristique en imagerie médicale ne doit en aucun cas exclure le diagnostic.

En l'absence de traitement, cette maladie évolue de façon dramatique conduisant à une insuffisance hépato-cellulaire, un syndrome hémorragique sévère et une insuffisance rénale. Des troubles de la conscience peuvent aussi survenir et à terme, le risque de mortalité maternelle et fœtal est très élevé. La SHAG doit donc être considérée comme une urgence thérapeutique obstétricale dont le seul traitement curatif est l'arrêt de la grossesse. La prise en charge doit être assurée dans un centre hospitalier de niveau III par une équipe pluridisciplinaire.

La sage-femme doit donc avoir les connaissances suffisantes pour suspecter cette maladie qui peut passer inaperçue sans investigations et considérer la possibilité d'une éventuelle récurrence chez une même patiente. Dans la pratique quotidienne, une meilleure compréhension de cette pathologie ainsi que les progrès dans la recherche génétique nous permettront peut-être un jour d'établir un diagnostic dans des conditions rassurantes et ainsi de minimiser les complications de cette maladie encore aujourd'hui imprévisible et fatale.

Bibliographie

Articles et ouvrages :

1. Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21:109-115.
2. Bacq Y. Foie et grossesse. *Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-041-G-15, Gynécologie/Obstétrique, 5-045-E-10, 1996, 8 p.*
3. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107:115-120.
4. Castro MA, Fasset 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.
5. Castro MA, Ouzounian JG, Colletti PM, Shaw KJ, Stein SM, Goodwin TM. Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med.* 1996;41:839-43.
6. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol.* 1998;91:806-808.
7. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1416-1419.
8. Franco J, Newcomer J, Adams M, Saeian K. Auxiliary liver transplant in acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95:1042.
9. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med.* 1999;340:1723-1731.
10. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335:569-576.
11. Lansac J, Berger C, Magnin G. *Obstétrique pour le praticien.* 4ème édition MASSON, Paris, pages :176-178.

12. Maitra A, Domiati-Saad R, Yost N, Cunningham G, Barton Rogers B, Bennet 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;51:658-661.
13. 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.
14. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis : A life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:502-505.
15. Monga M, Katz AR. Acute fatty liver in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 1999;93:811-813.
16. Pottecher T. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie (texte court) *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2001;30:121-132.
17. Suzuki S, Watanabe S, Araki T. Acute fatty liver of pregnancy at 23 weeks of gestation *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:223-224.
18. Tyni T, Ekholm E, Pikho H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-608.
19. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, Stanley CA, Riely CA, Hyams JS. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2293-2300.

Abstracts :

20. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. *Adv Neonatal Care.* 2004;4:26-32.
21. Cejudo Carranza E, Helguera Martinez A, Garcia Caceres E. Acute fatty liver of pregnancy. Experience of 7 years. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68:191-197.

22. Dedecker F, Graesslin O, Palot M, Fortier D, Quereux C, Gabriel R. Acute fatty liver of pregnancy: a rare pathology of the third trimester. *Gynaecol Obstet Fertil* 2006;34:131-133.
23. Kennedy S, Hall PM, Seymour AE, Hague WM. Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:387-391.
24. Paraf F, Lewis J, Jothy S. Acute fatty liver of pregnancy after exposure to toluene. A case report. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17:163-165.
25. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73:215-220.
26. Yucesoy G, Ozken SO, Bodur H, Cakiroglu Y, Caliskan E, Ozeren S. Acute fatty liver of pregnancy complicated with disseminated intravascular coagulation and haemorrhage: a case report. *Int J Clin Pract Suppl*. 2005;147:82-84.

Documents électroniques:

27. Bacq Y. Collège de Gynécologie Centre Val de Loire: Vinci 2004. Les hépatopathies gravidiques. <http://perso.wanadoo.fr/college-gyneco.cvl/2004/Bacq.htm>
28. Cours de DES ANGERS Foie et grossesse Pr Poulain, Dr Coiffix http://agof.ifrance.com/ouest/ouest_cours3.htm
29. Conduite à tenir devant une hépatopathie du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Département d'hépatogastroentérologie Centre Hospitalier Le Mans http://www.bmlweb.org/foie_et_grossesse.html
30. Chapitre 14 – Section 17 : Principes fondamentaux de gastro-entérologie <http://gastroresource.com/GITextbook/fr/chapter14/14-17.htm>
31. Palot M, Kessler P, Visseaux H, Botmans C La toxémie gravidique Conférence d'actualisation 1997 p.633-50. http://www.sfar.org/sfar_actu/ca97/html/ca97_042/97_42.htm

Thèses :

32. Holtz EA La stéatose hépatique aiguë gravidique ou maladie de Sheehan. Revue de la littérature récente à propos d'un cas.

Thèse présentée pour le diplôme de docteur en Médecine : Strasbourg : 2004 ; n°38.

Cours :

32. Le Vaillant C, Evrard S « Foie et grossesse » Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine Fœtale, CHU Nantes.

Annexes

Mme C G1	31-oct	08-nov	20-nov	21-nov	22-nov	27-nov	29-nov
GB			12200	12400	13400	12900	16100
GR			5,42	5,55	5,12	3,91	3,95
Hb			15,8	15,8	15,1	11,5	11,8
Hématocrite			46	47	43,6	33,7	33,9
VGM			84,8	85	85,1	86,2	85,9
Plaquettes			232000	251000		341000	452000
TP	98			46	44	92	90
TCA	31/31		35,5/33	33/39,1	33/40,1	33/41,1	
Fib.				5,5	4	5	
C.Solubles				absence			
PDF				inf. à 10			
Na		135	132	132	132	138	
K		3	2,9	4,2	4,2	3,3	
protides		72	92	86		62	
Glucose		3,55	4,93	8,3	8,3	4,4	
Urée				12,8	12,8	3,4	
Créatinine				314	314	55	
ac.urique				1157	1151	251	
TGO	462	307	553	951	921	30	
TGP	738	428	630	894	894	84	
GGT	12		20	26	26	33	
Ph.alcalines	134	143	225			286	
Bili. Totale	26	20		73	73		
Bili. Conj.	20	14		49	49		
CRP					6,4	46,4	118
Fact. II					36%		
Fact. V					101%		
Fact.VII+X					35%		
Hapto.					1,11		
ECBU							négatif
Pvt endocol							staph auréus
Hép.A,B,C						Négatif	

	04-févr	05-févr	05fév à 17h	06-févr	07-févr	09-févr	12-févr
Mme C. G2							
GB	15090	12100	18000	12500	9270	8370	8340
GR	4,49	4,65	4,05	3,81	3,75	4,04	4,8
HB	12,8	13,5	11,6	10,9	10,8	11,7	13,7
Hématocrite	38,4	40	35	33,7	33,4	35,9	42,9
VGM	85,5	86	86,4	86		88,9	89,4
Plaquettes	241000	224000	206000	199000	210000	297000	450000
TP	99%	97%	101%	101%	101%		
TCA	29,9/32	32/28	32/28	32/31,6	32/31,3		
Fib.	4,5	4,6	4,3	4,2	4,1		
C.solubles	absence	absence			absence	absence	
PDF		inf. à 10			inf. à 10	inf. à 10	
Na	133	133		139	139	140	
K	3	3,4		3,4	3,9	3,9	
Ca	2,32	2,41		2,13	2,08	2,25	
Glucose	5,9	5,6		4,4	4,5	4	
Urée	3,2	2,9		4	3,1	3,7	
Créat.	46	46		53	36	39	
Ac.urique	414	471	510	469	320	251	245
TGO	6,53	8,07	8,4	5,88	3	1,2	0,38
TGP	9,45	11,21	11,06	8,38	6,4	3,84	1,73
GGT			0,19		0,26		
Ph. Alc.	3,31		2,8		2,46		
Bili.Totale	50	62	45	28	22	12	9
Bili.conj.	36	50	36	20	14	4	5
Amylase	0,41	0,34	0,25				
CRP							
Prot 24h				négatif			
BU				négatif			
Plvt endocol				négatif			
Ac. Biliaires					9,4		

Résumé :

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une hépatopathie rare mais potentiellement mortelle pour la mère et l'enfant. Sa fréquence reste mal connue en France et est probablement sous-estimée du fait des formes mineures. Elle survient plus fréquemment au troisième trimestre de la grossesse et son diagnostic reste difficile du fait de la similitude de ses signes cliniques et biologiques avec d'autres hépatopathies gravidiques. Il doit être évoqué devant l'apparition de nausées et de vomissements au-delà du premier trimestre de la grossesse, de douleurs épigastriques, d'un syndrome polyuro-polydypsique, et parfois d'un ictère et de signes de toxémie gravidique. Au niveau biologique, la SHAG entraîne particulièrement une hypoglycémie, une hyperleucocytose, une hypercréatininémie et une chute des facteurs de coagulation d'origine hépatique (V, VII et X). Les examens d'imagerie médicale sont peu contributifs mais leur négativité ne doit en aucun cas exclure le diagnostic. La certitude n'est établie que par l'examen anatomo-pathologique du foie (stéatose microvésiculaire) peu réalisé en pratique.

Le pronostic maternel et fœtal dépend de la précocité du diagnostic, le seul traitement curatif de la maladie étant l'arrêt de la grossesse. En l'absence de prise en charge, les complications sont catastrophiques : une insuffisance hépatique grave apparaît associée à un syndrome hémorragique pouvant conduire à la CIVD. Une insuffisance rénale peut aussi exister ainsi que des troubles graves de la conscience. La maladie peut récidiver.

Il existe dans cette pathologie une altération de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras en raison d'un déficit enzymatique : les femmes sont porteuses d'un déficit en Co A dehydrogenase (LCHAD), à l'état hétérozygote et la maladie se déclenche si le fœtus est porteur du déficit à l'état homozygote.

Mots-clés :

Hépatopathie gravidique
Vomissements gravidiques
Syndrome polyuro-polydypsique

Urgence obstétricale
Stéatose hépatique
Oxydation des acides gras