

# Foie et Grossesse

N. Ben Zineb

## Modifications physiologiques du foie au cours de la grossesse normale

### Modifications anatomiques

- Foie :
  - La grossesse ne modifie pas la taille du foie.
  - En fin de grossesse, un foie normal n'est pas palpable, il est roulé par l'utérus gravide.
- Voies biliaires :
  - A l'examen échographique : les voies biliaires intra- et extrahépatiques ne sont pas modifiées au cours de la grossesse normale.
  - La vidange vésiculaire est ralentie au cours de la grossesse. La saturation de la bile en cholestérol est augmentée. Il s'ensuit une augmentation de la fréquence de la lithiase vésiculaire.

### Modifications histologiques

- Au cours de la grossesse normale, l'examen histologique du foie n'a révélé que des modifications mineures en microscopie optique.

### Modifications biochimiques

- La grossesse ne modifie pas les valeurs prévues de la bilirubine sérique, des transaminases (ALAT et ASAT), de la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase, de la 5'-nucléotidase ou du taux de prothrombine.
- Les concentrations sériques des protéides totaux et de l'albumine diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution.
- Les phosphatases alcalines s'élèvent dès le 2<sup>ème</sup> trimestre, principalement en rapport avec le passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire (alors que la  $\gamma$ -GT est normale).

### Sur le plan clinique

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

## Les maladies du foie observées au cours de la grossesse

### Les hépatopathies de la grossesse

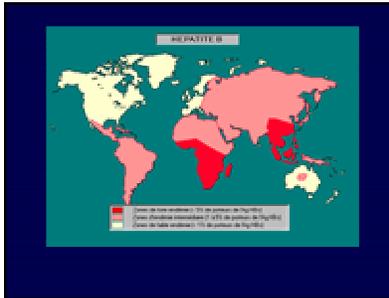
- 3 groupes :
  - Les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite au cours de la grossesse.
  - Les hépatopathies chroniques qui peuvent être révélées par la grossesse ou plus souvent diagnostiquées fortuitement au cours de la grossesse.
  - Les hépatopathies gravidiques qui sont liées à la grossesse de manière spécifique.

### Hépatopathies aiguës et grossesse

- Toutes les hépatopathies aiguës peuvent apparaître pendant la grossesse :
  - Pathologie biliaire :
    - Coliques hépatiques, cholestase, angiocholite, pancréatite biliaire.
    - Diagnostic : données cliniques, biologiques et échographiques.
  - Hépatotoxicité médicamenteuse :
    - Exemple : tétracyclines, macrolides, Augmentin®, anti-épileptiques, neuroleptiques (anti-émétiques).
  - Pathologie vasculaire :
    - Rares cas de syndromes de Budd-Chiari rapportés, peut être en rapport avec l'hypercoagulabilité de la grossesse.
  - Les hépatites virales :
    - C'est la cause la plus fréquente d'ictère au cours de la grossesse.

## Les hépatites virales

- La grossesse ne modifie pas le cours d'une hépatite virale aiguë A ou B.
- Le risque d'hépatite fulminante est augmenté en cas d'hépatite virale aiguë E survenant dans le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Le taux de mortalité est alors considérable (10 % à 40 %).
- Diagnostic d'une hépatite virale au cours de la grossesse :
  - Importance de la cytolysé
  - Positivité des marqueurs viraux :
    - IgM anti-HVA
    - Ag anti-HBs et IgM anti-HBc
    - Sérologie VHC
    - Sérologie HDV
  - En cas d'hépatite virale C aiguë, l'apparition des anticorps étant retardée il faut retaire une sérologie 2 à 3 mois plus tard.



## Hépatite virale B

- La contamination du nouveau-né survient principalement lors de l'accouchement et en période périnatale.
- Risque de contamination du nouveau-né, de l'ordre de :
  - 80% en cas d'hépatite survenant au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.
  - 20% en cas d'hépatite survenant au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.
  - Nul en cas d'hépatite survenant au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.
  - 90% si la mère est porteuse chronique de l'antigène HBs, et que l'ADN viral est détectable dans le sérum.
  - 10% en l'absence de réplication virale (ADN viral indétectable dans le sérum).
- Le nouveau-né contaminé par sa mère devient porteur chronique de l'antigène HBs, il est exposé aux séquelles à long terme de l'hépatite B chronique : cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

## Hépatite virale B

- Conduite à tenir à l'accouchement :
  - SEROVACCINATION :
    - Le traitement préventif évite plus de 90% des infections néonatales.
    - À traiter chez tout NS issu d'une mère dont l'Ag HBs est positif.
    - Plusieurs protocoles. Exemple :
      - Injection IM le plus tôt possible après la naissance, de 2 ml (200 µl) d'ig spécifiques anti-HBs, et à un endroit différent du coup d'une dose vaccinale anti-TCR3 ml.
      - A un mois et à 2 mois, on répète une dose vaccinale.
      - Un rappel est fait à un an.
      - Une certaine sérologie de l'efficacité du vaccin est pratiquée deux mois après la troisième injection. Le sujet est immunisé si le taux d'anti-HBs > 10 mUI/ml.
  - AUTRES MESURES :
    - La césarienne ne supprime pas le risque de contamination.
    - L'allaitement maternel est permis si la sérovaccination a été appliquée correctement, et en l'absence de réplication virale.

## Hépatopathies chroniques et grossesse

- La révélation d'une hépatopathie chronique au cours de la grossesse est possible : hépatite chronique auto-immune, hépatite chronique virale, cirrhose biliaire primitive ou maladie de Wilson.
- Chez les patientes atteintes d'une hépatopathie chronique connue, la grossesse est possible :
  - La fécondité devient presque normale lorsque la cirrhose est bien compensée.
  - L'hépatopathie active s'améliore sous l'action d'un traitement approprié.
- Le degré d'atteinte hépatique détermine le risque que court la mère durant la grossesse.
- L'hémorragie des varices œsophagiennes est la complication la plus redoutable de la cirrhose durant la grossesse. L'augmentation du volume et du flux sanguins par l'intermédiaire du système des veines azygos, présente dans toute grossesse normale, occasionne une élévation de la pression dans les veines œsophagiennes, ce qui accroît la taille des varices et la probabilité d'hémorragies.

## Les hépatopathies gravidiques



## Hépatopathies gravidiques

- La grossesse intra-hépatique
- L'ictère des vomissements gravidiques
- La stéatose hépatique aiguë gravidique
- La cholestase intra-hépatique gravidique
- L'atteinte hépatique de la toxémie

## Grossesse intra-hépatique

- L'implantation extra-utérine d'une grossesse au niveau du foie est exceptionnelle.
- Le diagnostic est fait grâce à l'échographie (parfois TDM et IRM).
- L'interruption de la grossesse par laparotomie est recommandée en raison du risque de rupture.

## Hyperemesis gravidarum

- Il correspond aux vomissements incoercibles du 1<sup>er</sup> trimestre.
- Sa prévalence est de 0,3 à 1% des grossesses.
- La cause exacte n'est pas connue et l'origine semble multifactorielle.
- On observe fréquemment au cours de cette affection des anomalies du bilan hépatique avec parfois une élévation des transaminases et éventuellement un ictère. L'ictère disparaît après la correction des troubles hydro-électrolytiques et l'arrêt des vomissements.
- Des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke secondaires à une carence en vitamine B1 ont été observés.
- La présence de troubles électrolytiques motive l'hospitalisation. Le traitement comporte habituellement l'isolement, la correction des désordres hydro-électrolytiques, la nutrition parentérale comportant un apport de vitamine B1 et éventuellement un antiémétique.

## Stéatose Hépatique Aiguë Gravifique (SHAG)

- La SHAG se caractérise par une infiltration graisseuse du foie qui peut évoluer rapidement vers une insuffisance hépatique et vers la mort.
- Maladie rare : 1 pour 10 000 femmes enceintes.
- Sa cause est inconnue, Un déficit enzymatique au niveau de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras a été rapporté chez le fœtus, non confirmé

- La SHAG apparaît au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et sa fréquence maximale se situe autour de 36<sup>e</sup> - 37<sup>e</sup> semaine de grossesse.

- La fréquence des grossesses gémellaires est plus élevée chez les patientes atteintes de SHAG que dans la population générale.

- Habituellement, la SHAG ne récidive pas lors des grossesses ultérieures.

- Les symptômes inauguraux sont banals : nausées, vomissements, douleurs abdominales. L'examen peut révéler un foie sensible à la palpation. Le prurit est rare. Ces signes doivent faire pratiquer une biologie hépatique.

- Si le diagnostic n'est pas fait à ce stade, une insuffisance hépatique évolutive survient rapidement, accompagnée d'un ictère, d'une hémorragie généralisée due à une coagulopathie, d'une hypoglycémie, d'une encéphalopathie hépatique et d'une insuffisance rénale.

- Les cas d'une telle gravité connaissent une aggravation progressive inexorable, à moins que le fœtus ne soit expulsé; même dans ces conditions, la détérioration peut se poursuivre pendant encore 48 à 72 heures.

### ■ Biologiquement :

- La bilirubinémie est peu augmentée au début.
- Les transaminases sont augmentées (moins qu'en cas d'une hépatite virale).
- Le taux de prothrombine est plus ou moins abaissé.
- La créatininémie et l'uricémie sont augmentées, constituant des signes d'alarme.

- Ces signes d'alarme doivent conduire à l'interruption immédiate de la grossesse sans attendre l'insuffisance hépatocellulaire, l'ictère et les troubles de la coagulation.

- L'échographie retrouve inconstamment un foie hyperéchogène (foie "brillant" de stéatose).

- L'examen tomodensitométrique du foie peut être utile pour le diagnostic de stéatose en montrant une densité hépatique égale ou inférieure à celle de la rate.

- L'échographie et la tomodensitométrie aident à éliminer un hématome sous-capsulaire ou une lithiase du cholédoque.

- La biopsie hépatique est le meilleur moyen pour confirmer le diagnostic, en mettant en évidence de petites gouttes de graisse (graisse microvésiculaire) dans les hépatocytes.

- En pratique, c'est un examen qui n'est pas toujours effectué car invasif. La biopsie est utile dans les formes atypiques.

- Plusieurs auteurs préfèrent la faire après l'accouchement ou au cours d'une éventuelle césarienne. Lorsque la biopsie hépatique est effectuée trop tardivement après l'accouchement, le diagnostic histologique n'est plus possible car la stéatose disparaît rapidement.

- La biopsie transcutanée du foie est contre-indiquée en cas de troubles de la coagulation. La voie transveineuse est dans ce cas possible.

- Le diagnostic de SHAG est souvent difficile, car l'expression au début n'est pas spécifique.

- Le diagnostic différentiel avec le HELLP syndrome est difficile, les anomalies biologiques étant proches. L'HTA est présente dans 50% des SHAG et peut être absente ou tardive dans certains cas de HELLP. Les nausées et vomissements initiaux, sont en faveur de la SHAG, la précocité de l'HTA et l'existence d'un retard de croissance fœtal sont en faveur du HELLP syndrome. Mais dans les deux cas, il faut envisager rapidement l'interruption de la grossesse.

- Il faut envisager la possibilité d'une SHAG chaque fois que des nausées et des vomissements marqués apparaissent pendant le troisième trimestre de la grossesse. La probabilité augmente s'il s'agit d'une grossesse gémellaire ou en présence de signes de toxémie.

- Le traitement de la SHAG est l'interruption urgente de la grossesse :

- Avant 1970, la maladie était le plus souvent mortelle pour la mère et l'enfant (mortalité maternelle de l'ordre de 90%).
- Le pronostic materno-fœtal a été transformé par l'accouchement précoce (mortalité < 10%). Tout retard de diagnostic ou d'évacuation aggrave le pronostic.

### ■ Schématiquement :

- Si la patiente est en travail et qu'il n'y a pas de signes de souffrance fœtale : accouchement par voie basse sous étroite surveillance.
- Lorsque la patiente n'est pas en travail, et que la maladie est peu sévère (sans trouble de la coagulation) : déclenchement du travail.
- Lorsque la maladie est sévère, en particulier en cas de mort in utero, et que la patiente n'est pas en travail : césarienne en urgence.

### ■ Autres mesures thérapeutiques :

- Dans les formes sévères, les complications infectieuses et hémorragiques qui sont actuellement la principale cause de mortalité doivent être prévenues.
- En cas de troubles de l'hémostase, une transfusion de plaquettes et/ou de plasma frais congelé doit être effectuée avant l'accouchement.
- La glycémie doit être surveillée et l'hypoglycémie traitée par une perfusion continue de sérum glucosé.
- Une hémodialyse est nécessaire en cas d'insuffisance rénale organique.
- Les patientes ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère doivent être surveillées dans un service de soins intensifs avant et après l'accouchement.
- En cas d'hépatopathie fulminante une transplantation hépatique sera discutée.

## Cholestase Intra-hépatique Gravidique (CIG)

- C'est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques du troisième trimestre.
- Elle représente près de 25 % des icères survenant au cours de la grossesse.
- Sa cause est inconnue. Il existe une prédisposition génétique à cette maladie. La cholestase (insuffisance de l'excrétion de la bile) représente une réponse anormale du foie à l'augmentation normale des œstrogènes endogènes durant la grossesse.
- Elle se développe en général chez des primipares ayant souvent des antécédents familiaux de cholestase gravidique et/ou des antécédents de prurit lors d'une contraception orale estroprogestative.

- Le prurit d'intensité progressivement croissante est le symptôme principal, observé dans 95% des cas.

- Il apparaît typiquement au cours du troisième trimestre de la grossesse.
- Il est le plus souvent isolé.
- Parfois, il est associé à un subictère ou aux autres signes de cholestase (urines foncées, selles pâles).
- L'état général est bon, il n'y a pas de nausée, de vomissement ni de douleur abdominale.
- Le foie est de volume normal et indolore.

- Signes biologiques :
  - Élévation marquée des phosphatases alcalines avec  $\gamma$ -GT habituellement normale.
  - Élévation habituellement modérée des transaminases.
  - Parfois hyperbilirubinémie conjuguée.
- L'échographie hépatique est normale.
- Il n'y a pas de signes de toxicité, de signes d'insuffisance hépato-cellulaire ni d'élévation de la créatinine et de l'acide urique. Les facteurs de coagulation (en dehors d'une malabsorption de la vitamine K secondaire à la cholestase) sont normaux.
- La biopsie du foie (exceptionnellement pratiquée dans certains cas atypiques) ne révèle qu'une cholestase sans inflammation.

- Diagnostic différentiel :
  - Pathologie lithiasique : elle s'accompagne d'ictère et de fièvre. L'échographie du foie et des voies biliaires est systématique en cas de premier épisode de CIG.
  - Une cholestase peut être liée à une infection urinaire et une CIG peut être aggravée par une infection urinaire. L'ECBU doit être systématique.
  - Une primo-infection à cytomégalo virus (CMV) durant la grossesse peut simuler une CIG. Le diagnostic repose sur la séroconversion anti-CMV.
  - Hépatite médicamenteuse : interrogatoire.
  - Dermatoses prurigineuses de la grossesse : elles n'altèrent pas le bilan hépatique.

- Au cours de la CIG :
  - Le pronostic maternel est bon :
    - La mortalité est nulle.
    - Il existe un faible risque d'hémorragie de la délivrance liée à l'hypovitaminose K.
  - Le pronostic fœtal est plus réservé :
    - Le taux de prématurité est élevé, de l'ordre de 20 à 40% , majoré par la fréquence de grossesses multiples.
    - La mortalité in utero est augmentée.
  - Toute grossesse compliquée de CIG est une grossesse à risque qui nécessite :
    - Une surveillance régulière maternelle (TP et tests hépatiques).
    - Une surveillance fœtale (enregistrement du rythme cardiaque fœtal).

- Traitement médical : but : améliorer la tolérance au prurit et de diminuer la cholestase.
  - La prise de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax®) le soir, améliore la tolérance du prurit.
  - La cholestyramine :
    - Dose de 8 à 16 grammes par jour
    - Diminue l'absorption intestinale des sels biliaires et accroît leur excrétion locale.
    - Le traitement doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée.
    - L'action sur le prurit est inconstante.
    - Chez les patientes icteriques ou traitées par la cholestyramine, il est utile de prévenir la carence en vitamine K par une injection IM de 10 mg de vitamine K une fois par semaine.

- L'acide ursodésoxycholique :
  - Utile en cas de forme sévère (CIG avant la 34 SA, antécédent de mort in utero).
  - Dose : 1 gramme/j, en 2 prises, jusqu'à l'accouchement.
  - Tenir compte du délai d'action (1 ou 2 semaines) : il est probablement inutile de traiter en fin de grossesse si un déclenchement est envisagé dans les jours qui suivent.
- Traitement obstétrical :
  - Plusieurs auteurs proposent le déclenchement dès que la maturité pulmonaire est acquise.
  - Tenir compte des éléments de pronostic fœtal :
    - Date d'apparition du prurit : 2<sup>ème</sup> trimestre = plus sévère
    - Terme : risque de mort in utero plus important à terme
    - Intensité de la cholestase : taux de bilirubinémie
    - Anomalies du RCF

- L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.
- La cholestase disparaît habituellement dans les 2 semaines qui suivent l'accouchement : régression en 2 à 3 jours du prurit, en 4 à 10 jours du subictère et en 15 jours environ des anomalies biologiques hépatiques.
- La persistance d'anomalies biologiques hépatiques 3 mois après l'accouchement doit faire rechercher une hépatopathie chronique.
- Le risque de récurrence de la cholestase intra-hépatique lors d'une grossesse ultérieure ou à l'occasion d'une contraception estroprogestative est estimé à 70%.

## Toxémie gravidique et Syndrome HELLP

- La pré-éclampsie ou pré-éclampsie-éclampsie est une maladie multisystémique du 3<sup>e</sup> trimestre, atteignant en particulier le système nerveux central, le rein et le foie
- L'atteinte hépatique est fréquente mais d'intensité variable.
- Il s'agit d'une microangiopathie qui au niveau du foie se traduit par des dépôts de fibrine dans les sinusoides périportaux susceptibles d'entraîner des foyers de nécrose, des infarctus et des hématomas hépatiques.
- Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'une douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, de nausées et de vomissements. La constatation d'un ictère à bilirubine libre (hémolyse) est plus rare. Les transaminases sont toujours augmentées.

- Les hématomes sous-capsulaires sont rarement observés. Leur diagnostic repose habituellement sur l'échographie ou l'examen tomographique du foie, mais peut également être fait au cours de la parotomie lors de la césarienne. Ces hématomes peuvent se rompre entraînant un état de choc et nécessitant en plus de l'évacuation utérine un geste d'hémostase chirurgicale hépatique.
- Le HELLP syndrome est une entité décrite en 1982 :
  - Hémolyse (anémie hémolytique avec augmentation de la bilirubine libre, des LDH, chute de l'haptoglobine, présence de schizocytes sur le frottis sanguin).
  - Elevated Liver enzyme (élévation modérée des transaminases).
  - Low Platelets (plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>).

- Le HELLP syndrome est habituellement associé avec la prééclampsie. Il peut parfois apparaître en l'absence d'hypertension ou de protéinurie.
- Les complications hépatiques sont semblables à celles de la prééclampsie.
- Il peut être difficile de distinguer un HELLP syndrome d'une SHAG, mais dans les deux cas, il faut envisager rapidement l'interruption de la grossesse.
- Le traitement associe remplissage vasculaire, traitement anti-hypertenseur, prévention des convulsions et surtout extraction fœtale rapide.

Terme	SHAG 3 <sup>e</sup> trim.	CIG 3 <sup>e</sup> trim.	HELLP 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trim.
Plaquettes	Normales ou ↓	Normales	↓↓
TP	↓↓↓ (formes graves)	↓	Normal
Facteur V	↓↓↓ (formes graves)	Normal	Normal
Hémolyse	Non	Non	Oui
Transaminases	↑↑↑	↑	↑
Glucose	↓↓	Normal	Normal
Fibrinogène	↓↓	Normal	Normal
Polydipsie	15%	Non	Non
Créatininémie	Normal ou ↑	Normal	Normal ou ↑

## Conclusion

- Le pronostic des hépatopathies gravidiques est lié à la précocité du diagnostic.
- Le dosage des transaminases doit être effectué chaque fois que l'on suspecte une hépatopathie au cours de la grossesse :
  - Prurit
  - Nausées ou vomissements
  - Hypertension artérielle et protéinurie
  - Douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit
  - Polyurie et polydipsie sans diabète sucré
  - Ictère
  - Thrombopénie

- La mise en évidence d'une élévation des transaminases doit toujours être considérée comme pathologique, traduisant le plus souvent une maladie du foie ou des voies biliaires.
- Une collaboration régulière entre l'équipe obstétricale et un hépatologue permet à chacun de progresser dans la connaissance de ces maladies qui sont à la frontière de plusieurs spécialités et dont la cause exacte est encore en général inconnue.