

■ Médecine interne

Stéatose hépatique aiguë gravidique

RÉSUMÉ : La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une pathologie spécifique du 3^e trimestre de la grossesse. Il s'agit d'une complication rare mais sévère. La mortalité maternelle et surtout fœtale reste élevée même si elle a drastiquement diminué ces dernières décennies.

La présentation clinique et biologique est assez évocatrice dans la forme classique, associant nausées, fatigue, potomanie et cytolysé hépatique, baisse du TP. Les diagnostics différentiels sont les hépatites virales aiguës, dont l'hépatite E, la prise excessive de paracétamol et surtout le syndrome HELLP. L'imagerie hépatique peut aider au diagnostic en mettant en évidence une stéatose hépatique. Historiquement, le diagnostic positif reposait sur la biopsie hépatique avec la présence d'une stéatose microvésiculaire pathognomonique de la SHAG. Depuis les années 2000, les critères non invasifs de Swansea ont été validés. La présence d'au moins 6 critères sur les 14 permet de poser le diagnostic de SHAG. La prise en charge repose sur l'extraction fœtale rapide et sur une collaboration étroite entre réanimateurs, obstétriciens et hépatologues.

S'agissant de la physiopathologie de la SHAG, il a été mis en évidence une dysfonction mitochondriale portant sur l'oxydation des acides β . Celle-ci serait responsable d'une accumulation intrahépatocytaire toxique des acides gras et d'une lipotoxicité se traduisant par une production de radicaux libres et un stress métabolique. Il en résulte une stéatose microvacuolaire aiguë dans les hépatocytes conduisant à l'insuffisance hépatique aiguë. Un dépistage génétique (gène *HADHA*) doit être proposé aux femmes ayant présenté une SHAG ainsi qu'aux nouveau-nés.



I. ROSA

Service d'Hépatogastroentérologie,
CHI de CRÉTEIL.

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une maladie spécifique de la grossesse. Décrite initialement au début du xx^e siècle [1], elle survient au 3^e trimestre le plus souvent, la majorité des cas survenant entre la 30^e et la 38^e semaine. Néanmoins, quelques rares cas ont été rapportés avant la 28^e semaine. De rares cas de SHAG ont par ailleurs été décrits en post-partum.

Il s'agit d'une pathologie rare dont la fréquence exacte est difficile à évaluer. Selon les séries, l'incidence serait d'un accouchement sur 13 328 aux États-Unis [2], de 1/1 000 au Pays de Galles [3] et, plus récemment, de 1/20 000 au Royaume-Uni [4]. Bien que rare, cette pathologie peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant.

Son pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières années grâce à

l'extraction fœtale précoce et à la prise en charge multidisciplinaire de la mère et de l'enfant.

■ Présentation clinique

La SHAG peut toucher toutes les femmes enceintes, quels que soient l'âge, l'origine géographique ou le caractère primipare ou multipare. À ce jour, il n'a pas été décrit de facteur épidémiologique prédisposant mais il peut exister une récurrence de la SHAG lors d'une grossesse ultérieure.

À un stade précoce, la SHAG se traduit par une symptomatologie peu spécifique (nausées, vomissements dans 75 % des cas et douleurs épigastriques dans 50 % des cas), éventuellement associée à un syndrome toxémique (HTA) dans 50 % des cas. Le syndrome polyuro-polydip-sique, considéré comme plus caractéris-

■ Médecine interne

tique, n'est présent que chez 10 % des patientes. En cas d'absence de diagnostic à la phase précoce, la SHAG évolue vers un tableau d'insuffisance hépatocellulaire potentiellement mortel pour la mère et le fœtus, associant encéphalopathie hépatique et troubles de l'hémostase accompagnés d'insuffisance rénale aiguë et d'hypoglycémie [5, 6].

■ Examens diagnostiques

Une hypertransaminasémie pouvant aller de la limite supérieure de la normale jusqu'à > 500 UI/L est le premier signe évocateur. Une hyperuricémie, une hyperleucocytose, une thrombopénie et une élévation de l'INR sont habituellement rencontrées [6]. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est fréquente, associant une hypofibrinogénémie à une baisse du TP et des plaquettes [7]. Une insuffisance rénale est habituellement constatée avec également une élévation du taux d'uricémie. Lors des SHAG évoluées, apparaît une hypoglycémie et une insuffisance hépatique sévère caractérisée par une baisse du facteur V. Le dosage de l'ammoniac, assez utilisé dans les pays anglosaxons, n'est pas réalisé en pratique courante en France et n'est pas systématiquement recommandé.

L'échographie hépatique montre en général une hyperéchogénicité diffuse ou hétérogène du foie en faveur d'une SHAG. Sa normalité n'élimine pas le diagnostic et doit faire poursuivre les investigations. La tomодensitométrie sans injection de produit de contraste peut permettre de mesurer la densité hépatique et splénique et de poser le diagnostic de stéatose hépatique. En temps normal, la densité hépatique est supérieure à celle de la rate tandis que lors de la SHAG la densité hépatique devient inférieure, ce qui permet de faire le diagnostic [8]. Une étude française portant sur 5 patientes a récemment suggéré l'apport de l'IRM pour le diagnostic positif de SHAG [9].

Le *gold standard* pour le diagnostic de SHAG est l'histologie. Cependant, la ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen invasif et sa morbi-mortalité n'est pas nulle. De plus, dans la majorité des cas, elle n'est pas nécessaire [10]. Par ailleurs, lors des atteintes avancées de la SHAG, des troubles de la coagulation apparaissent et augmentent le risque de complication. La biopsie peut être discutée en cas de doute diagnostique en pré- ou post-partum. En cas de troubles de la coagulation, elle pourra être réalisée par voie transveineuse. L'examen anatomo-pathologique du foie permet de mettre en évidence une stéatose microvésiculaire centrolobulaire, notamment après coloration Oil Red O. Ces lésions disparaissent très rapidement après la grossesse et n'évoluent jamais vers la chronicité [1].

■ Diagnostic différentiel

Des diagnostics différentiels sont possibles, principalement une hépatite virale aiguë ou un syndrome HELLP (hémolyse, cytolyse et thrombopénie).

En ce qui concerne les hépatites virales, l'hépatite E doit être systématiquement recherchée par sérologie en plus des sérologies habituelles (IgM anti-VHA, Ag HBs et sérologie VHC). La prise de paracétamol doit être systématiquement recherchée, même aux doses thérapeutiques. En effet, un surdosage en paracétamol peut induire une présentation clinique et biologique proche de la SHAG. Néanmoins, le diagnostic différentiel principal reste le syndrome HELLP. Dans ce cas, les anomalies biologiques observées peuvent être similaires à la SHAG mais la survenue d'une hypoglycémie et la baisse prolongée du TP présentes au cours de la SHAG peuvent aider à séparer ces deux diagnostics. La présence d'une hypertension artérielle dans le syndrome HELLP et son absence au cours de la SHAG peuvent également être discriminantes [11].

Les critères de l'équipe de Swansea ont été proposés pour aider au diagnostic [3, 4]. La présence de 6 critères (ou plus) sur les 14 requis en l'absence d'un diagnostic autre pose le diagnostic de SHAG (**tableau 1**). Il faut néanmoins préciser qu'il n'y avait pas eu de réalisation de biopsie hépatique dans cette cohorte, en raison des troubles de coagulation. Il faut également noter le faible nombre de patientes. La sensibilité diagnostique des critères de Swansea était de 100 % avec une spécificité assez faible de 57 %. Ces critères ont été validés de façon rétrospective en comparaison avec les résultats de biopsie hépatique sur 24 patientes [12].

Une analyse chinoise récente portant sur tous les cas de SHAG répertoriés entre 2001 et 2011 a permis de valider ces critères sans biopsie, avec un *cut off* à 5 critères positifs ou plus. Dans ce travail, les auteurs ont repris plus de 29 000 dossiers de patientes hospitalisées pour accouchement et ont identifié 52 cas de SHAG. 31 avaient plus de 6 critères et 21 au moins 5 [13].

1- Vomissements
2- Douleurs abdominales
3- Syndrome polyuro-polydipsique
4- Encéphalopathie
5- Hyperbilirubinémie > 14 µmol/L
6- Hypoglycémie < 4 mmol/L
7- Hyperuricémie > 340 µmol/L
8- Hyperleucocytose > 11 000/mm ³
9- Ascite ou foie hyperéchogène à l'échographie
10- ASAT ou ALAT > 42 UI/L
11- Hyperammonémie > 47 µmol/L
12- Créatininémie > 150 µmol/L
13- Temps de prothrombine > 14 s, TCA > 34 s
14- Histologie confirmant une stéatose microvésiculaire

Tableau 1 : Critères de Swansea. La présence de 6 critères sur 14 est en faveur du diagnostic de SHAG.

Toutefois, ces critères ne deviennent positifs qu'à un stade déjà avancé de la SHAG et ne favorisent pas un diagnostic plus précoce. En complément de ces critères, certains auteurs proposent également de réaliser un dosage de l'activité antithrombine. Un taux inférieur à 65 % serait significativement en faveur d'une SHAG alors qu'il est normal au cours du syndrome HELLP. Néanmoins, il a été rapporté au cours des SHAG une incidence de 20 % d'association avec un syndrome HELLP, rendant le diagnostic difficile entre ces deux pathologies [6].

■ Prise en charge et traitement

La prise en charge doit être multidisciplinaire, associant les obstétriciens, les réanimateurs, les hépatologues et les pédiatres.

L'extraction fœtale est le principal traitement de la SHAG. Il faudra éventuellement corriger les troubles de l'hémostase à l'aide de plasma frais, fibrinogène et plaquettes afin de réduire au maximum le risque hémorragique. Il n'existe pas de consensus sur la voie d'accouchement, néanmoins la voie basse semble possible si le travail est déjà enclenché, en l'absence de signes de souffrance maternelle ou fœtale ou en cas de maladie peu sévère. Dans les autres cas, la césarienne semble préférable, au mieux sous anesthésie générale [6].

La mortalité maternelle est principalement liée à la défaillance hépatique et à ses complications malgré une prise en charge en réanimation. Quelques cas de transplantation hépatique ont été décrits dont 1 cas de transplantation hépatique liée à une SHAG majorée par une prise de paracétamol. Actuellement, on estime que la mortalité maternelle est de 10 à 15 % *versus* 85 % dans les années 1980 [6].

À terme, il ne semble pas exister de séquelles chez les mères et la fonction hépatique se normalise en 1 semaine.

Dans une étude chinoise portant sur 42 femmes ayant présenté une SHAG et dont 25 ont été suivies pendant en moyenne 50 mois, aucune d'entre elles n'a développé de maladie chronique du foie ni de complications rénales [14].

En revanche, la mortalité fœtale reste élevée, estimée à 20 %, généralement liée à l'acidose maternelle ou aux complications liées à la prématurité [6, 13].

■ Physiopathologie

Il semble que cette pathologie résulte d'une dysfonction mitochondriale portant sur l'oxydation des acides β . Cette dysfonction peut être liée à un déficit enzymatique chez la mère et le fœtus d'une déshydrogénase appelée LCHAD (mutation c.1528G > C, ou Glu474-Gln, ou p. E474Q) sur le gène *HADHA* codant la sous-unité alpha de la LCHAD [15]. Ce déficit en LCHAD chez le fœtus fait partie du syndrome FAOD (*Fatty acid oxidation disorder*), portant sur la dysfonction de l'oxydation des acides gras et pouvant être responsable d'une atteinte malformative polyviscérale.

POINTS FORTS

- La stéatose aiguë gravidique est une pathologie rare du 3^e trimestre de la grossesse.
- La mortalité maternelle est actuellement faible mais la mortalité fœtale reste élevée.
- Les critères de Swansea permettent un diagnostic non invasif de stéatose hépatique aiguë gravidique.
- La prise en charge repose sur l'extraction fœtale urgente et une prise en charge de la défaillance hépatique de la mère.
- La stéatose hépatique aiguë gravidique peut être associée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation des acides gras, qui doit être dépisté chez la mère et l'enfant.
- Les patientes ayant eu une SHAG doivent être informées du risque de récurrence au cours d'une grossesse ultérieure. La recherche d'une mutation du gène *HADHA* doit être réalisée chez la mère et l'enfant.

La présence de la mutation LCHAD chez le fœtus multiplie par 50 le risque de SHAG. Dans les séries publiées, les fœtus étaient homozygotes ou hétérozygotes composites et les mères hétérozygotes. Le placenta – qui présente le même patrimoine génétique que le fœtus et est donc également déficient – est alors le siège d'une accumulation de métabolites des acides gras qui seront relargués dans le sang maternel. S'ensuit une accumulation intrahépatocytaire toxique des acides gras, une lipotoxicité se traduisant par une production de radicaux libres et un stress métabolique. Il en résulte une stéatose microvacuolaire aiguë.

Néanmoins, cela n'explique pas en totalité la physiopathologie de la SHAG puisque la présence de ces mutations n'a pas été retrouvée dans d'autres études. D'autres mutations fœtales entraînant également un dysfonctionnement mitochondrial ont été décrites [16]. Un cas de SHAG a été rapporté chez une mère ayant un déficit en FAO avec un fœtus n'ayant aucune mutation [17].

La recherche de ce déficit en LCHAD, qui se transmet sur le mode autosomique

■ Médecine interne

récessif, doit être proposée à la mère et à l'enfant. En pratique, il faut demander la recherche de mutation commune puis le séquençage complet du gène *HADHA*, facteur de susceptibilité majeur de la SHAG. Cette recherche se fait dans deux laboratoires accrédités en France, au CHU de Bicêtre et au CHRU de Tours [18]. En cas de déficit, l'enfant devra être suivi de manière précoce par un pédiatre et suivre un régime diététique adapté pour réduire le risque de complications et de mort subite. En l'absence de déficit chez l'enfant, le pronostic à long terme est excellent.

■ Conclusion

La SHAG reste une maladie rare du 3^e trimestre de la grossesse, dont l'incidence est bien plus faible que les autres pathologies de la grossesse telles que les pathologies vasculaires ou la cholestase gravidique. Sa gravité potentielle fait que son diagnostic doit être évoqué dès la survenue des signes cliniques évocateurs et confirmé avec l'aide des critères non invasifs de Swansea. La prise en charge doit être multidisciplinaire, associant hépatologues, gynécologues, réanimateurs et pédiatres. Le traitement reste l'extraction fœtale urgente dès le diagnostic posé. La SHAG peut être associée à une mutation du gène *HADHA*, qu'il convient de rechercher chez la mère et chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHEEHAN H. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstetrical Gynecol*, 1940;47:49-62.
2. CASTRO MA, FASSETT MJ, REYNOLDS TB *et al*. Reversible peripartum liver failure: a new perspective of the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:389-395.
3. CH'NG CL, MORGAN M, HAINSWORTH I *et al*. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*, 2002;51:876-880.
4. KNIGHT M, NELSON-PIERCY C, KURINSZUK JJ *et al*. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*, 2008;57:951-956.
5. REYES H, SANDOVAL L, WAINSTEIN A *et al*. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*, 1994;35:101-106.
6. LIU J, GHAZIANI TT, WOLF J. Acute fatty liver of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*, 2017;112:838-846.
7. VIGIL-DE GRACIA P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001;73:215-220.
8. CASTRO MA, OUZOUNIAN JG, COLLETTI PM *et al*. Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy : a review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med*, 1996;41:839-843.
9. CHÂTEL P, RONOT M, ROUX O *et al*. Transient excess of liver fat detected by MRI in women with acute fatty liver ok pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;214:127-129.
10. MINAKAMI H, TAKAYASHI T, TAMADA T. Should routine liver biopsy be done for the definite diagnosis of acute fatty liver of pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*, 1991;164:1690-1691.
11. MINAKAMI H, MORIKAWA M, YAMADA T *et al*. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014;40:641-649.
12. GOEL A, RAMAKRISHNA B, ZACHARIAH U *et al*. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut*, 2011;60:138-139.
13. WANG S, LI SL, CAO YX *et al*. Noninvasive Swansea criteria are valuable alternatives for diagnosing acute fatty liver of pregnancy in a Chinese population. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017;30:2951-2955.
14. HAO-FENG XIONG, JING-YUAN LIU, LI-MIN GUO *et al*. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*, 2015;21:1927-1931.
15. IBDIAH JA, BENNETT MJ, RINALDO P *et al*. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*, 1999;340:1723-1731.
16. ISAACS JD, SIMS HF, POWELL CK *et al*. Maternal acute fatty liver of pregnancy associated with fetal trifunctional protein deficiency: molecular characterization of a novel maternal mutant allele. *Pediatr Res*, 1996;40:393-398.
17. SANTOS L, PATTERSON A, MOREEA SM *et al*. Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2007;30:103.
18. Site internet Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.