



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 047/20

LA STEATOSE HEPATIQUE AIGUË GRAVIDIQUE EN REANIMATION OSTETRICAL

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/02/2020

PAR

M. BENHADDU Khalid

Né le 23 Mai 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Stéatose hépatique – Grossesse – Insuffisance hépatique

JURY

M. HARANDOU MUSTAPHA.....
Professeur d'Anesthésie réanimation

PRESIDENT

M. BERDAI MOHAMED ADNANE.....
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

RAPPORTEUR

Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA.....
Professeur de Gynécologie Obstétrique

M. MAMOUNI NISRINE.....
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

JUGES

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION	18
II. PARTIE THEORIQUE	22
A. Les modifications physiologiques hépatiques chez la femme enceinte	28
B. Hépatopathies et grossesse	25
1. Généralités et circonstances de découverte	25
2. Hépatopathies spécifiques de la grossesse	26
a. L'hyperemesis gravidarum	27
b. La cholestase intra-hépatique gravidique	28
c. La Pré-éclampsie/HELLP syndrome	30
C. La stéatose hépatique	31
1. Généralités et étiologies	31
2. Circonstances de découverte, diagnostic et examens complémentaires	33
3. Traitement	36
D. Stéatose hépatique aiguë gravidique Définition	37
1. Définition	37
2. Physiopathologie	38
3. Terrain	43
III. MATÉRIEL ET MÉTHODES	43
IV. RÉSULTATS	52
A. Données épidémiologiques	53
1. L'âge maternel	53
2. Années d'admission	54
3. Antécédents	55
4. Gestité et parité	56
5. Age gestationnel à l'admission	58
6. Durée d'hospitalisation	59

B. Données cliniques	60
1. Circonstances de découverte	60
2. Signes fonctionnels.....	60
3. Examen clinique général	62
4. Examen obstétrical	63
C. Données paracliniques	64
1. Biologie	64
a. L'anémie	64
b. L'hyperleucocytose	64
c. La Thrombopénie.....	64
d. Le taux de prothrombine et le facteur V	66
e. Le bilan hépatique	66
f. L'insuffisance rénale	68
g. L'hypoglycémie.....	69
2. Imagerie	70
D. Critères de Swansea	71
E. Complications maternelles	72
✓ Insuffisance rénale aiguë	72
✓ Insuffisance hépatocellulaire.....	72
✓ Encéphalopathie hépatique	72
✓ Hémorragies	72
✓ Etat de choc	72
✓ Syndrome de détresse respiratoire aiguë.....	73
✓ Défaillance multi-viscérale.....	73
✓ Décès	73
F. Prise en charge thérapeutique	74

1. Traitement symptomatique	74
a. Mise en condition.....	74
b. Remplissage vasculaire	75
c. Transfusion	75
d. Intubation – Ventilation.....	78
e. Drogues vaso-actives.....	78
f. Traitement de l'insuffisance rénale.....	79
g. Traitement de l'encéphalopathie hépatique	79
h. Antibiothérapie	79
i. Traitement antihypertenseur	80
j. Traitement et prévention des troubles de coagulation et de la maladie thrombo-embolique	81
2. Traitement curatif – l'extraction fœtale	82
a. Circonstances et mode d'accouchement	82
b. Mode d'anesthésie	83
c. Etat général néo-natal.....	84
G. Évolution	86
1. Évolution néo-natale	86
2. Évolution maternelle	86
a. Clinique	86
b. Biologique	89
✓ L'anémie	89
✓ La thrombopénie.....	90
✓ L'hyperleucocytose.....	91
✓ Le bilan hépatique.....	92
➤ Les transaminases	92

➤ La bilirubine	93
✓ Le taux de prothrombine	94
✓ L'insuffisance rénale	95
V. DISCUSSION	97
A. Epidémiologie	98
1. L'âge maternel	98
2. Age gestationnel à l'admission	99
3. Antécédents	101
4. Gestité et parité	101
5. Durée d'hospitalisation	103
B. Clinique	104
1. Signes fonctionnels.....	104
2. Examen clinique général	109
3. SHAG et Pré-éclampsie	113
4. Examen obstétrical	116
C. Paraclinique	117
1. Biologie.....	117
a. L'anémie	119
b. L'hyperleucocytose	120
c. La Thrombopénie.....	122
d. Le taux de prothrombine	123
e. Le bilan hépatique	125
f. L'insuffisance rénale	132
g. L'hypoglycémie.....	134
2.Imagerie.....	135
3.Histologie.....	138

D.Critères de Swansea	143
E.Complications maternelles	146
✓ Insuffisance rénale aiguë	147
✓ Insuffisance hépatocellulaire.....	147
✓ Encéphalopathie hépatique	148
✓ Sepsis	149
✓ Hémorragies.....	150
✓ Etat de choc.....	151
✓ Syndrome de détresse respiratoire aiguë.....	151
✓ Œdème aigu du poumon.....	152
✓ Défaillance multi-viscérale.....	152
✓ Décès	153
F. Traitement	135
1. Traitement symptomatique	135
a. Généralités	135
b. Remplissage	158
c. Transfusion	159
d. Intubation – Ventilation	160
e. Drogues vaso-actives.....	161
f. La supplémentation de la fonction rénale	161
g. Antibiothérapie	163
h. La vitamine K	163
2. Traitement curatif	164
a. La transplantation hépatique	164
b. L'extraction fœtale	165
i. Circonstances et mode d'accouchement.....	165

ii. Mode d'anesthésie.....	169
iii. Etat général néo-natal	172
G.Récapitulatif – la stéatose hépatique aiguë gravidique : du diagnostic à la prise en charge	175
H. Évolution	177
1. Évolution néo-natale.....	177
2. Évolution maternelle	178
VI. CONCLUSION	184
RÉSUMÉ	188
BIBLIOGRAPHIE.....	196

LISTE DES ABREVIATIONS

Acyl-CoA	: Acyl-coenzyme A
ALAT	: Alanine amino-transférase
ALST	: Artificial Liver Support Therapy
AN	: Anténatal
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ATCDs	: Antécédents
AUDC	: Acide ursodésoxycholique
AVC	: Accident vasculaire cérébral
Bat/min ou bpm	: Battements par minute
BCF	: Bruits cardiaques fœtaux
Bil. C ou BC	: Bilirubine conjuguée
Bil. NC	: Bilirubine non conjuguée
Bil. T ou BT	: Bilirubine totale
C/m	: Cycles /minute
Cg	: Culot globulaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIG	: cholestase intra-hépatique gravidique
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
Cp	: Culot plaquettaire
CPT I	: Carnitine-palmitoyl-transférase I
CPT II	: Carnitine-palmitoyl-transférase II
CRP	: Protéine C réactive
CU	: Contractions utérines
delta PP	: Variation respiratoire de la pression pulsée en ventilation contrôlée
DMV	: Défaillance multi-viscérale
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines

FC	: Fréquence cardiaque
FIO2	: Fraction inspirée en Oxygène
FR	: Fréquence respiratoire
GB	: Globules blancs
GCS	: Score de Glasgow
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidases
Gly	: Glycémie
GOT	: Glutamate oxyloacétate transaminase
GPT	: Glutamate pyruvate transaminase
HADHA	: hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase
Hb	: Hémoglobine
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDL	: High density lipoprotein
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
HNF	: Héparine non fractionnée
HRP	: Hématome rétro-placentaire
HTA	: Hypertension artérielle
HU	: Hauteur utérine
IHC	: Insuffisance hépatocellulaire
IL-1 β	: Interleukine 1 β
IL-8	: Interleukine 8
IMC	: Indice de masse corporelle
INR	: International Normalized Ratio
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineuse
IVL	: Intraveineuse lente
J1, J2...	: Jour 1, Jour 2...

Kg	: kilogramme
LCHAD	: Long-chain 3 Hydroxy-CoA Déshydrogénase
LDH	: Lactate déshydrogénase
MAF	: Mouvements actifs fœtaux
MARS	: Molecular Adsorbent Recycling System
MCAD	: Medium Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase
MDR3	: Multi-drug Resistance 3
MFIU	: Mort fœtale in-utero
MmHg	: Millimètre de mercure
MTE	: Maladie thromboembolique
MTP	: Protéine mitochondriale trifonctionnelle
N ₂ O	: Protoxyde d'azote
NASH	: Non Alcoholic Steato-Hepatitis
NB	: Nota Bene
NC	: Non communiqué
NFLD	: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NFS	: Numération de la formule sanguine
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
OAP	: Œdème aigu pulmonaire
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs
PaCO ₂	: pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
PAL	: Phosphatases alcalines
PAS	: Pression artérielle systolique
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
PDE	: Poche des eaux
PDF	: Produits de dégradation de la fibrine
PFC	: Plasma frais congelé
PH	: Potentiel hydrogène
PIC	: Pression intracrânienne

PP	: Post-partum
Pq	: Plaquettes
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
SA	: Semaines d'aménorrhée
SCAD	: Small Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SHAG	: Stéatose hépatique aiguë gravidique
SIRS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SPO2	: saturation pulsée en oxygène
SS	: Sérum Salé
T4	: Thyroxine
TA	: Tension artérielle
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α
TP	: Taux de prothrombine
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VB	: Voie basse
VH	: Voie Haute
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
VVC	: Voie veineuse centrale
VVP	: Voie veineuse périphérique
x N	: nombre de fois la normale

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Etiologies des hépatopathies gravidique en fonction de l'âge gestationnel d'apparition

Tableau 2 : Facteurs de risque cliniques d'une stéatohépatite non alcoolique

Tableau 3 : Score de fibrose de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD score)

Tableau 4 : Répartition selon les antécédents retrouvés

Tableau 5 : Répartition selon les circonstances de découverte de la SHAG

Tableau 6 : Répartition selon les signes cliniques fonctionnels

Tableau 7 : Répartition de la pression artérielle à l'admission selon la sévérité

Tableau 8 : Répartition selon les drogues vaso-actives utilisées

Tableau 9 : Répartition selon l'issue néo-natale de la grossesse

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des 3 patientes décédées

Tableau 11 : Age maternel moyen et catégories d'âges

Tableau 12 : Age gestationnel moyen à l'admission

Tableau 13 : Parité et grossesse multiple comparées à la littérature

Tableau 14 : Fréquence des céphalées comparée à la littérature

Tableau 15 : Fréquence des troubles de conscience comparée à la littérature

Tableau 16 : Fréquence de la polyurie-polydipsie comparée à la littérature

Tableau 17 : Fréquence de l'œdème des membres inférieurs comparée à la littérature

Tableau 18 : Fréquence de la protéinurie positive à la BU comparée à la littérature

Tableau 19 : Fréquence de l'association de la pré-éclampsie et de la stéatose hépatique aiguë gravidique comparée à la littérature

Tableau 20 : Les principaux paramètres biologiques modifiés durant la SHAG

Tableau 21 : Taux moyens d'hémoglobine et fréquence de l'anémie comparés à la littérature

Tableau 22 : Taux moyens de leucocytes comparés à la littérature

Tableau 23 : Taux moyens de plaquettes comparés à la littérature

Tableau 24 : Taux de prothrombine comparé à la littérature

Tableau 25 : Cytolyse et taux moyens de transaminases comparés à la littérature

Tableau 26 : Taux moyens de PAL comparés à la littérature

Tableau 27 : Taux de GGT comparés à la littérature

Tableau 28 : Taux moyen de bilirubine conjuguée comparé à la littérature

Tableau 29 : Fréquence de la bilirubine élevée comparée à la littérature

Tableau 30 : Fréquence de l'hypoglycémie comparée à la littérature

Tableau 31 : Les critères de Swansea comparés à la littérature

Tableau 32 : La fréquence de l'insuffisance hépatocellulaire comparée à la littérature

Tableau 33 : La fréquence du sepsis comparée à la littérature

Tableau 34 : Fréquence de l'état de choc comparée à la littérature

Tableau 35 : Fréquence du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) comparée à la littérature

Tableau 36 : Fréquence de l'œdème aigu du poumon (OAP) comparée à la littérature

Tableau 37 : Fréquence de la défaillance multi-viscérale (DMV) comparée à la littérature

Tableau 38 : Différentes solutions de remplissage utilisées comparées à la littérature

Tableau 39 : Fréquence du recours à l'antibiothérapie curative comparée à la littérature

Tableau 40 : L'état néo-natal dans le post-partum immédiat en comparaison à la littérature

Tableau 41 : La mortalité fœtale et néo-natale en comparaison à la littérature

FIGURES

Figure 1 : Interprétation des tests hépatiques au cours de la grossesse normale

Figure 2 : Etiologies de la stéatose hépatique

Figure 3 : Bilan initial d'évaluation d'une stéatose hépatique

Figure 4 : Biochimie de l'oxydation mitochondriale des acides gras

Figure 5 : Rôle de la dysfonction mitochondriale du placenta et du stress oxydatif dans l'atteinte hépatique maternelle

Figure 6 : Répartition des cas étudiés de SHAG selon la catégorie d'âge

Figure 7 : Répartition des cas étudiés selon les années de leur admission

Figure 8 : La prévalence d'antécédents notables chez les patientes étudiées

Figure 9 : Répartition selon la gestité

Figure 10 : Répartition selon la parité

Figure 11 : Répartition selon l'âge gestationnel à l'admission

Figure 12 : Répartition selon la durée d'hospitalisation au service de réanimation mère-enfant

Figure 13 : Répartitions des signes fonctionnels selon leur fréquence

Figure 14 : Répartition selon la fréquence de la thrombopénie

Figure 15 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie

Figure 16 : Répartition selon le Taux de Prothrombine

Figure 17 : Taux moyens de différents paramètres du bilan hépatique

Figure 18 : Les tests hépatiques perturbés selon leur fréquence

Figure 19 : Répartition selon les anomalies biologiques les plus fréquentes

Figure 20 : Répartition selon les critères de Swansea

Figure 21 : Répartition selon les principales complications maternelles

Figure 22 : Répartition selon les produits sanguins transfusés

Figure 23 : Répartition selon les formules de transfusion des produits sanguins labiles

Figure 24 : Répartition selon les produits sanguins transfusés

Figure 25 : Répartition selon la voie d'accouchement

Figure 26 : Répartition selon l'évolution fœtale et néo-natale

Figure 27 : Répartition l'issue du séjour maternel au service de Réanimation mère-enfant

Figure 28 : Evolution des taux d'hémoglobine après l'extraction fœtale

Figure 29 : Evolution des taux moyens de plaquettes après l'extraction fœtale

Figure 30 : Evolution des taux moyens de leucocytes après l'extraction fœtale

Figure 31 : Evolution de la cytolysé hépatique (en moyenne) après l'extraction fœtale

Figure 32 : Evolution des taux moyens de bilirubine totale après l'extraction fœtale

Figure 33 : Evolution du Taux de Prothrombine moyen après l'extraction fœtale

Figure 34 : Evolution du taux moyen de créatinine après l'extraction fœtale

Figure 35 : Evolution des fréquences des anomalies biologiques dans notre série une semaine environ après l'extraction fœtale

Figure 36 : Fréquence de l'ictère en comparaison à la littérature

Figure 37 : Fréquence des vomissements en comparaison à la littérature

Figure 38 : Fréquence des douleurs abdominales en comparaison à la littérature

Figure 39 : Fréquence de l'hypertension artérielle en comparaison à la littérature

Figure 40 : Fréquence de l'ascite comparée à la littérature

Figure 41 : Fréquence de l'hyperleucocytose comparée à la littérature

Figure 42 : Fréquence de la thrombopénie comparée à la littérature

Figure 43 : Fréquence de la cytolysé comparée à la littérature

Figure 44 : Taux moyen de bilirubine totale comparé à la littérature

Figure 45 : Fréquence de l'insuffisance rénale comparée à la littérature

Figure 46 : Biopsie hépatique d'une femme atteinte d'une stéatose hépatique aiguë gravidique.

Figure 47 : Biopsie hépatique (SHAG) avec coloration spécifique des graisses (Sudan IV) étudiée au microscope optique montrant des gouttelettes graisseuses (flèches noires) dispersées de manière diffuse au sein du foie

Figure 48 : Etude en microscopie électronique d'une biopsie hépatique chez une patiente ayant présenté une SHAG

Figure 49 : Aspect histologique (en microscope optique) d'une stéatose hépatique aiguë gravidique en huile rouge (A) et en HE (B).

Figure 50 : Pièce d'autopsie d'une femme ayant succombé à une stéatose aiguë gravidique. Le foie présente une apparence jaunâtre et grasseuse

Figure 51 : Critères de Swansea adoptés en Grande-Bretagne entre 2005 et 2006 pour le diagnostic de la SHAG et publiés en 2008.

Figure 52 : Fréquence de l'encéphalopathie hépatique en comparaison à la littérature

Figure 53 : Fréquence des complications hémorragiques en comparaison à la littérature

Figure 54 : Taux de mortalité en comparaison à la littérature

Figure 55 : Fréquence du recours à la transfusion de produits sanguins labiles en comparaison à la littérature

Figure 56 : Fréquence du recours à l'hémodialyse en comparaison à la littérature

Figure 57 : Fréquence de chacune des 2 voies d'extraction comparée à la littérature

Figure 58 : Algorithme du diagnostic et de la prise en charge de la SHAG

Figure 59 : Algorithme du diagnostic (clinique, biologique et radiologique) de la SHAG

Figure 60 : L'évolution des taux moyens de GOT durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland comparée à notre série

Figure 61 : L'évolution des taux moyens de bilirubine totale durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L).

Figure 62 : L'évolution des taux moyens de créatinine durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L)

Figure 63 : L'évolution des taux moyens de plaquettes durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L)

INTRODUCTION

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une pathologie spécifique de la grossesse, 20 fois plus rare que les manifestations hépatiques de la pré-éclampsie, se manifestant habituellement lors du 3^{ème} trimestre, mais des cas exceptionnels ont été rapportés dès la 23^{ème} SA [38, 129].

Il s'agit d'une hépatopathie gravidique potentiellement mortelle, bien que les taux de mortalité materno-fœtale aient connus une amélioration spectaculaire, passant de 85 % lors de la fin des années 70 jusqu'à un taux entre 18 et 23 % en une dizaine d'années seulement, puis jusqu'à environ 10 % lors de la première décennie du 21^{ème} siècle. Si elle n'est pas reconnue ou traitée à temps, l'évolution peut se faire vers une insuffisance hépatique fulminante avec ictère, encéphalopathie, coagulation intra-vasculaire disséminée, hémorragie gastro-intestinale et utérine incontrôlables et ultimement vers le décès. [52, 130, 131, 134]

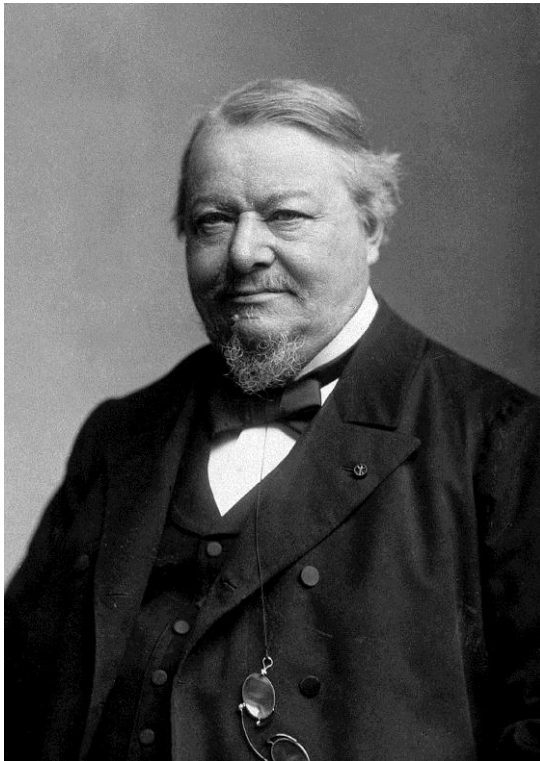
Les décès maternels dus à une insuffisance hépatique aiguë secondaire à une infiltration graisseuse micro-vésiculaire ont été décrits pour la première fois depuis plus de 160 ans, lorsque Stéphane Tarnier, obstétricien français a comparé en 1856 la lésion hépatique de la SHAG au foie d'oie chargé de graisse et aux toiles éclaboussées de peinture [132]. En 1903, l'obstétricien américain J. Whitridge Williams, du célèbre *Johns Hopkins Hospital*, a brièvement cité cette rare condition dans la première édition de son manuel d'obstétrique [133], et seuls des cas sporadiques ont été signalés au cours des 4 décennies suivantes. On doit également à Stander et Cadden la première description de « l'atrophie jaune aiguë du foie pendant la grossesse » [135], dans une publication parue en 1934. Leur récit est remarquable car il fournit une description pathologique du syndrome et recommande un plan d'évaluation et de traitement de ces patientes, dont les éléments de base n'ont pas changé. Mais c'est en 1940 que fut reconnue la stéatose hépatique aiguë gravidique sous son nom actuel et en tant qu'entité à part, grâce à Harold Leeming Sheehan [123], médecin et pathologiste britannique, qui a publié des résultats

histopathologiques détaillés des autopsies de femmes enceintes souffrant de stéatose hépatique aiguë gravidique. La plupart de ces décès étaient dus à une hépato-toxicité liée au chloroforme, qui était un anesthésique couramment utilisé. Il a qualifié les cas idiopathiques d' « atrophie jaune aiguë obstétricale ». 20 ans plus tard, en 1961, Sheehan a défini les manifestations histologiques de l'infiltrat graisseux et a approfondi ses investigations quant à l'évolution clinico-pathologique de ces patientes [136]. Andrew Kenneth Burroughs, un des plus grands hépatologues britanniques du 20^{ème} siècle, a fourni plus tard avec son équipe de la *Royal free hospital school of medicine*, dans une série portant sur 12 cas de SHAG publiée en 1982, une description pathologique méticuleuse de ces patientes comme ayant une infiltration graisseuse micro-vésiculaire généralisée d'hépatocytes « gonflés » avec une nécrose et une cholestase minimales [121].

La majorité des auteurs s'accordent à dire qu'une reconnaissance anticipée de la SHAG permettrait de nettement améliorer le pronostic materno-fœtal. Dans ce sens, plusieurs critères ont été récemment établis afin de pouvoir faciliter le diagnostic précoce ou de permettre de le confirmer rétrospectivement, comme à titre d'exemples ceux proposés par les britanniques Ch'ng et Al en 2002 et vérifiés par la suite par le système de surveillance obstétricale du Royaume-Uni. Cependant ces rapports ne fournissent que peu de détails concernant la récupération de la fonction hépatique et rénale, bien qu'il soit généralement admis que la rémission commence au moment ou aux alentours de l'accouchement. [38, 69, 72]

Depuis longtemps considérée comme une pathologie mystérieuse, la SHAG bénéficie de plus en plus d'investigations, peut-être à cause de ses risques fatals malgré l'avènement de traitements agressifs ayant réduit considérablement les taux de mortalité. Aujourd'hui, Il est clairement établi que cette maladie hépatique peut être causée par le fœtus atteint d'une anomalie mitochondriale de la bêta-oxydation des acides gras. Cette meilleure compréhension de la physiopathologie, de l'évolution

clinique, biologique et histologique, et des meilleurs moyens de traitement de la stéatose hépatique aiguë gravidique, permet donc de changer l'histoire de la maladie.



Stéphane Tarnier



John Whitridge Williams



Harold Leeming Sheehan



Andrew Kenneth Burroughs

PARTIE THEORIQUE

A. Les modifications physiologiques hépatiques chez la femme enceinte

Bien que le concept du foie gravidique n'existe pas, plusieurs modifications physiologiques hépatiques conséquentes à la grossesse doivent être connues. Ces modifications hépatiques font partie intégrante de tout un remodelage physiologique maternel destiné à assurer au fœtus une croissance et un développement adéquats.

Dès le premier trimestre, et du fait de l'hémodilution par expansion du volume plasmatique, les concentrations de l'albumine et des protides totaux diminuent. Il en est de même pour les taux de bilirubine, dont la décroissance modérée est simplement expliquée par le fait que l'albumine est la protéine qui transporte la bilirubine. [1]

Durant ce même trimestre, les taux de cholestérol total peuvent être normaux ou diminués. En revanche, ils augmenteront progressivement et parallèlement à l'évolution de la grossesse jusqu'à son troisième trimestre. Les triglycérides augmentent également lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. En effet, la synthèse des lipoprotéines, responsables du transport des triglycérides et du cholestérol, et grâce auxquelles ces derniers acquièrent une surface hydrophile leur permettant d'être solubles dans l'eau et donc dans le sang, est accentuée sous l'effet des œstrogènes abondamment présents lors de la période gestationnelle. [2]

Lors des 3 derniers mois de grossesse, les phosphatases alcalines accroissent leur activité, principalement suite au passage dans la circulation maternelle de l'iso-enzyme placentaire et à l'élévation de l'iso-enzyme osseuse. Quant à la 5'nucléotidase, également contenue par le placenta, son activité sérique peut être normale ou légèrement augmentée en comparaison à la phosphatase alcaline. Ceci pourrait être expliqué par une diffusion plus restreinte de la 5'nucléotidase à la circulation maternelle via le placenta à cause de son poids moléculaire, plus grand. [1]

L'activité des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT) diminue légèrement vers la fin de la gestation. Leur synthèse hépatique serait en effet inhibée par la sécrétion hormonale durant la grossesse, le même phénomène pouvant être observé chez les femmes sous contraception orale. [1]

En contrepartie, certains tests hépatiques sont insensibles à la période gravidique et doivent par conséquent, si des écarts significatifs les affectent, être considérés comme pathologiques. Cela s'applique notamment aux transaminases (ALAT, ASAT), aux acides biliaires totaux (dosés à jeun) et au taux de prothrombine (TP). Les taux de certains facteurs de coagulation sont cependant augmentés, associés à une diminution de l'activité fibrinolytique: un état d'hypercoagulabilité s'installe en effet à l'approche du terme afin d'éviter un accouchement et une délivrance hémorragiques pouvant être fatals. [3]

Tests non modifiés par la grossesse :
Transaminases (ALAT, ASAT)
Taux de prothrombine
Concentration sérique des acides biliaires totaux (à jeun)
Tests modifiés par la grossesse* :
Phosphatases alcalines (augmentation au 3 ^e trimestre)
Bilirubinémie (diminution dès le 1 ^{er} trimestre)
GGT (diminution en fin de grossesse)
Albuminémie (diminution dès le 1 ^{er} trimestre)
5'nucléotidase (augmentation modérée)

* Diminution ou augmentation par rapport aux valeurs observées chez des femmes non enceintes.

Figure 1 : Interprétation des tests hépatiques au cours de la grossesse normale [1]

Il est à souligner aussi que chez la femme enceinte, le taux d'alphafœtoprotéine, produite par le foie fœtal, et pouvant jouer dans le sang fœtal un rôle de transporteur ubiquitaire à l'image de l'albumine chez l'adulte, s'élève à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée et atteint son maximum lors du 8^{ème} mois. [4]

Durant la grossesse, et sous l'effet de l'hyperœstrogénie, l'érythrose palmaire, les télangiectasies et les angiomes stellaires sont souvent cliniquement apparents. Ces même taux élevés d'œstrogènes, et également de progestérone, peuvent être entre autres à l'origine d'un déficit de la β -oxydation mitochondriale, principale voie métabolique de la dégradation des acides gras, et dont l'accumulation entraînera, comme sera expliqué dans le chapitre suivant, une infiltration hépatique graisseuse, ou en d'autres termes : la stéatose hépatique. [5]

B. Hépatopathies et grossesse

1. Généralités et circonstances de découverte [6] :

Des atteintes hépatiques peuvent être observées chez la femme enceinte, liées ou non à la grossesse. Bien qu'elles ne compliquent que rarement celle-ci, elles doivent être reconnues et traitées précocement, le pronostic maternel et fœtal pouvant dépendre de la rapidité de prise en charge.

Les hépatopathies observées au cours de la grossesse peuvent être classées en 3 groupes :

- les hépatopathies gravidiques qui sont spécifiques à la grossesse, à savoir l'*Hyperemesis gravidarum*, la *cholestase intra-hépatique gravidique*, les lésions hépatiques de la *pré-éclampsie (HELLP syndrome)* et la *stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)*, sans oublier l'exceptionnelle *grossesse intra-hépatique* ;

- les hépatopathies aiguës intercurrentes qui surviennent de façon fortuite en cours de la grossesse comme les infections virales, les thromboses veineuses, une toxicité médicamenteuse ou une maladie lithiasique ;
- les hépatopathies chroniques préexistantes à la grossesse pouvant être révélées par la grossesse ou diagnostiquées fortuitement au cours de celle-ci, et qui doivent être prises en compte, compte tenu du risque de décompensation d'une cirrhose sous-jacente, par exemple, favorisée par les modifications hémodynamiques de la période gravidique, et du risque de transmission virale fœto-maternelle.

Ces hépatopathies gravidiques doivent être évoquées devant une variété de symptôme. On cite notamment un prurit surtout si celui-ci est généralisé, une hypertension artérielle, une protéinurie, des douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, un syndrome polyuro-polydipsique en dehors de tout diabète, une ascite, un ictère, une thrombopénie. Ces manifestations doivent conduire à la réalisation rapide de tests hépatiques en vue d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces conditionnant le pronostic.

Nous aborderons, dans ce qui suit, uniquement les hépatopathies spécifiquement liées à la grossesse.

2. Hépatopathies spécifiques de la grossesse :

L'étiologie des hépatopathies gravidiques varie selon l'âge gestationnel au début des symptômes, comme montré dans le tableau ci-dessous (tableau 1) :

Tableau 1 : Etiologies des hépatopathies gravidique en fonction de l'âge gestationnel d'apparition. [6]

	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	Post-partum
Hyperemesis gravidarum	+	possible	—	—
Cholestase intra-hépatique gravidique	—	+	+	—
Pré-éclampsie / HELLP syndrome	—	+	+	+ (HELLP)
Stéatose hépatique aiguë gravidique	—	possible	+	—

a. L'hyperemesis gravidarum :

L'hyperemesis gravidarum, ou vomissements gravidiques, est une pathologie du premier trimestre de la grossesse dont la physiopathologie reste indéterminée et qui se manifeste par des vomissements incoercibles responsables de déshydratation et de troubles hydro-électrolytiques aboutissant souvent à une hospitalisation, d'un amaigrissement et d'une cétonurie. [7]

L'origine est multifactorielle : anomalie de la motilité gastrique, facteurs hormonaux, modification du système nerveux autonome. Des troubles psychiatriques, un indice de masse corporelle élevé, une grossesse molaire, une grossesse multiple, un diabète sont également des facteurs favorisants. [7]

Une élévation généralement modérée des transaminases survient fréquemment. Cette augmentation peut atteindre 50 fois la valeur supérieure de la normale et un ictère peut être observé dans les cas les plus sévères. [7]

Une hypokaliémie, une carence en phosphore, en magnésium et surtout des cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke provoquée par un déficit en vitamine B1 lié aux vomissements et par l'utilisation de solutés glucosés ont été rapportés. [8]

Une hyperthyroïdie transitoire est fréquemment associée, caractérisée par une augmentation du taux de T4 et une TSH indétectable secondaire à une augmentation

de l'hormone chorionique gonadotrope qui stimule le récepteur de la TSH, le plus souvent sans manifestations cliniques. La fonction thyroïdienne se normalisant spontanément ensuite au cours de la grossesse, un traitement n'est pas nécessaire.

[9]

L'hospitalisation pour réhydratation, antiémétiques et supplémentation vitaminique s'avère souvent nécessaire. Les symptômes régressent habituellement après 20 semaines d'aménorrhée. Une cause organique doit être recherchée en l'absence d'amélioration.

Le pronostic fœtal est généralement bon. Cependant, lorsque la prise de poids maternel est inférieure à 7 kg, les nouveaux-nés sont le plus souvent hypotrophes, prématurés et ont un score d'Apgar plus bas à cinq minutes. [10]

b. La cholestase intra-hépatique gravidique :

La cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) survient généralement au cours du 2^e et du 3^e trimestre, et disparaît après l'accouchement. Sa prévalence augmente avec l'âge maternel et en cas de grossesse multiple. Il s'agit de la plus fréquente des hépatopathies gravidiques des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres chez les femmes normotendues. [11]

Sa physiopathologie est complexe et résulte de l'effet cholestatique des œstrogènes et de l'anomalie du métabolisme de la progestérone. On évoque notamment une hypothèse génétique suggérant des mutations du gène MDR3 (*multidrug resistance 3*), qui code pour une protéine impliquée dans la sécrétion des phospholipides dans la bile. Ces mutations ont été mises en évidence dans des formes familiales de cholestase avec une augmentation de la GGT (*Gamma Glutamyl-Transférase*) en dehors de la grossesse. Le statut hétérozygote pour le MDR3 serait un facteur prédisposant de cholestase intra-hépatique gravidique. [12]

Un déficit en sélénium, une infection urinaire et certains médicaments (progestérone, amoxicilline...) peuvent également favoriser la survenue de la CIG. [7]

Typiquement, la cholestase intra-hépatique gravidique se traduit par un prurit généralisé, prédominant sur le tronc, la paume des mains et la plante des pieds, pouvant être insomniant. L'examen clinique est normal en dehors de lésions de grattage et d'un ictère qui peut apparaître à un stade tardif. [13]

Le meilleur marqueur de CIG est l'augmentation, constante, de la concentration sérique des acides biliaires. L'activité sérique des transaminases, notamment de l'alanine amino-transférase (ALAT), est le plus souvent augmentée à 10 voire 30 fois la normale, mais elle peut être initialement normale [13]. La GGT est habituellement normale sauf en cas de mutation hétérozygote de MDR3 [12]. Les phosphatases alcalines (PAL) sont également normales ou peuvent être modérément augmentées du fait du passage physiologique de PAL d'origine placentaire dans le sang maternel [6]. Le TP peut diminuer en cas d'ictère et doit alors être corrigé par l'administration parentérale de vitamine K, permettant de prévenir le risque d'hémorragie de la délivrance. [14]

Il n'y a pas d'anomalie échographique des voies biliaires, mais la vésicule biliaire contient fréquemment du sludge ou des calculs. La ponction-biopsie hépatique est rarement nécessaire pour le diagnostic. Elle montre une cholestase hépatocytaire, canaliculaire et centrolobulaire, sans nécrose. [11]

Le pronostic maternel est bon. La surveillance fœtale doit être rapprochée, le pronostic fœtal étant plus réservé. La CIG est associée à un risque d'accouchement prématuré qui pourrait être en rapport avec une augmentation de la contractilité utérine liée aux acides biliaires. Le traitement par AUDC (*acide ursodésoxycholique*) permettrait de diminuer le risque de prématurité et est utile quant au prurit maternel

parfois intolérable. Le risque de mort fœtale In-utero est attribué à une toxicité fœtale des acides biliaires ou à des micro-infarctus placentaires. [14, 15]

Le traitement le plus efficace est la délivrance, le prurit disparaissant dans les heures ou jours qui suivent l'accouchement. Des récurrences peuvent survenir au cours de grossesses ultérieures. Un dosage des transaminases et des acides biliaires peut alors être réalisé à partir du 5^{ème} mois de grossesse afin de débiter l'AUDC sans attendre les manifestations cliniques. Plus rarement, les récurrences peuvent survenir au cours des contraceptions œstro-progestatives justifiant de s'assurer de la normalisation des transaminases avant, puis 3 et 6 mois après la prescription d'une contraception œstro-progestative qui sera dans tous les cas faiblement dosée. En l'absence de normalisation complète du bilan, une consultation est nécessaire car certaines maladies sont plus fréquentes chez les patientes ayant un antécédent de cholestase gravidique, comme la lithiase biliaire, la cirrhose, la pancréatite non alcoolique et les maladies biliaires. [7, 11,16]

c. La Pré-éclampsie/HELLP syndrome:

La pré-éclampsie ou toxémie gravidique est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg associée à une protéinurie supérieure à 0,3 g toutes les 24 heures, survenant après 20 semaines d'aménorrhée. [16]

Le diagnostic peut être retenu également devant les mêmes critères tensionnels associés à une thrombopénie, une perturbation de la fonction hépatique, une insuffisance rénale aiguë, un œdème pulmonaire ou à des manifestations visuelles ou cérébrales. [16]

Le syndrome HELLP survient généralement au cours du troisième, voire du deuxième trimestre de la grossesse mais il peut s'aggraver, voire être diagnostiqué seulement dans le postpartum. Il peut également être observé sans association à la

pré-éclampsie. Les lésions hépatiques consistent en des dépôts de fibrine dans les sinusoides périportaux conduisant à des foyers de nécrose hépatocytaire puis à un infarctus et une hémorragie intra-hépatique. Ces lésions peuvent évoluer vers un hématome sous-capsulaire dont la rupture est de pronostic redoutable. [17]

Les symptômes comportent des épigastalgies en barre caractéristiques ou des douleurs de l'hypochondre droit, un ictère étant plus rarement constaté. Sa définition est plutôt biologique et est caractérisé par une élévation des transaminases, une thrombopénie et une hémolyse. [17]

Le principal diagnostic différentiel est la stéatose hépatique aiguë de la grossesse. Néanmoins, de nombreuses infections (VIH, hépatites virales, leptospirose, paludisme), un syndrome catastrophique des antiphospholipides, un purpura thrombotique thrombocytopénique ou un syndrome hémolytique et urémique peuvent mimer un HELLP syndrome et rendre ainsi difficile la distinction entre ces différentes entités. [6, 18]

Le traitement repose principalement sur l'évacuation utérine. La guérison des infarctus et des hématomes intra-hépatiques se fait habituellement sans séquelle. La prévention de la récurrence au cours d'une grossesse ultérieure repose sur un traitement par aspirine à faible dose à débiter avant la 12^{ème} SA, une consultation pré-conceptionnelle et une surveillance particulière des grossesses à venir. [19]

C. La Stéatose Hépatique :

1. Généralités et étiologies :

La stéatose hépatique se définit par l'accumulation excessive de lipides dans le foie. Celle-ci peut être rangée dans 2 grandes catégories, bien que les étiologies soient multiples (figure 2) : elle peut être d'origine alcoolique, et donc liée à une consommation excessive d'alcool définie comme supérieure à 20g/j chez la femme

et 30g/j chez l'homme, ou d'origine non-alcoolique (NFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease), plus fréquente, et qui peut se présenter sous une forme simple, sans aucune modification autre que la surcharge hépatique en graisses, ou dans le cadre de ce qu'on appelle la stéatohépatite, qui associe, de plus, une réaction inflammatoire et qui est communément abrégée sous le terme de NASH (Non Alcoholic Steato-Hepatitis). [20, 21]

- ▶ Abus d'alcool (hommes > 3 consommations par jour ; femmes > 2 consommations par jour)
- ▶ Stéatose hépatique non alcoolique : obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, syndrome métabolique
- ▶ Hépatite C
- ▶ Maladie de Wilson
- ▶ Médicaments : amiodarone, méthotrexate, tamoxifène, corticostéroïdes, valproate, antirétroviraux
- ▶ Lipodystrophie
- ▶ Malnutrition importante (kwashiorkor)
- ▶ Nutrition parentérale totale
- ▶ Perte de poids rapide
- ▶ Intervention entraînant une malabsorption : résection étendue du grêle
- ▶ Chirurgie bariatrique
- ▶ Syndrome de Reye
- ▶ Stéatose hépatique aiguë de la grossesse
- ▶ Syndrome de HELLP (complication grave de la prééclampsie)
- ▶ Maladies héréditaires du métabolisme

Figure 2 : Etiologies de la stéatose hépatique. [22]

La stéatose hépatique non-alcoolique est généralement la manifestation du syndrome métabolique, dont chaque composante augmente le risque d'occurrence de la NFLD. L'obésité (abdominale appréciée par le tour de taille), l'intolérance au glucose, la dyslipidémie (hypertriglycémie, HDL cholestérol bas) et l'hypertension artérielle constituent le syndrome métabolique et sont, par conséquent, des facteurs de risques de la stéatose hépatique non-alcoolique. [22]

La stéatose hépatique non alcoolique simple est généralement bénigne et d'excellent pronostic. La stéatohépatite non alcoolique comporte, par l'intermédiaire d'une maladie inflammatoire et fibrosante, un risque faible mais certain d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. [23]

2. Circonstances de découverte, diagnostic et examens complémentaires :

Sur le plan clinique, les patients sont d'habitude asymptomatiques, mais peuvent également présenter une gêne intermittente de l'hypocondre droit. La maladie est beaucoup plus rarement découverte au stade de cirrhose. Une hépatomégalie est possible, des signes d'insuffisance hépatique chronique et/ou d'hypertension portale sont exceptionnels. [24]

La majorité des patients sont en surpoids, présentent le syndrome métabolique ou ont au moins un paramètre de ce dernier. Ces données ne sont cependant pas spécifiques au diagnostic. [24]

Sur le plan biologique, il existe une légère élévation du taux des transaminases (entre 1,5 et 4 fois la normale), mais leur normalité n'exclue pas le diagnostic. Le taux de bilirubine et de phosphatase alcaline, et l'INR sont généralement normaux. Toutefois, une hyper-bilirubinémie et une hypo-albuminémie sont possibles indiquant une cirrhose décompensée. [25]

À l'échographie, le foie de stéatose prend un aspect hyper-échogène. Cependant, un aspect similaire peut être observé en cas de fibrose, et aussi de granulomatose. La sensibilité de l'échographie dépend essentiellement de l'intensité de la stéatose, et les performances diagnostiques sont également diminuées par l'obésité morbide. L'échographie reste donc plutôt un moyen de dépistage. [26]

La TDM, sans injection, a une bonne sensibilité pour détecter une stéatose de plus de 33%. L'IRM est excellente quant à la détection de la stéatose et offre une bonne

corrélation avec le volume de graisse hépatique, mais son usage en pratique est limité par son accessibilité. [26]

Le fibroscan, qui permet de mesurer l'élasticité du foie ainsi d'établir le stade de fibrose en fonction de la rigidité hépatique, s'est aussi révélé efficace dans les cas de stéatohépatite non alcoolique. Ces moyens d'imagerie ne permettent cependant ni de confirmer ni d'infirmar la stéatose hépatique non-alcoolique.

En fait, seule la biopsie hépatique permet de poser ce diagnostic de façon formelle, mais elle reste réservée aux cas particuliers diagnostiques, lorsque le doute persiste malgré un bilan étiologique complet, quant à la cause de l'atteinte hépatique observée ou à la présence d'une hépatopathie concomitante, ou lorsque l'évaluation par les paramètres biométriques ou le fibroscan évoquent un risque élevé de stéatohépatite non alcoolique et de fibrose hépatique. La biopsie sert alors à confirmer ou à infirmer la présence d'une stéatohépatite, à établir le stade de la fibrose et ainsi à reconnaître les patients qui pourraient bénéficier d'une approche thérapeutique plus intensive. [22]

Lorsqu'une stéatose hépatique est soupçonnée ou observée à l'examen d'imagerie, il faut en rechercher la cause (figure 3), en éliminant notamment en premier lieu un abus d'alcool. Les hépatopathies coexistantes, pouvant aggraver le pronostic, sont aussi à rechercher. [22]

- ▶ AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine, RIN, albumine
- ▶ Ferritine et saturation de la transferrine (hémochromatose) ; génotypage C282Y si la ferritine ou la saturation de la transferrine sont élevées
- ▶ Antigène de surface pour l'hépatite B (AgHBs)
- ▶ Anticorps pour l'hépatite C (antiVHC)
- ▶ Facteur antinucléaire, anticorps antimuscle lisse, électrophorèse des protéines (hépatite auto-immune)
- ▶ Céruloplasmine sérique (maladie de Wilson)
- ▶ Alpha-1-antitrypsine sérique (déficit en alpha-1-antitrypsine)
- ▶ Échographie abdominale

Figure 3 : Bilan initial d'évaluation d'une stéatose hépatique. [22]

Il importe également de différencier une stéatose hépatique simple d'une stéatohépatite, en raison des risques évolutifs de cette dernière. Là encore, le seul moyen permettant une évaluation précise est la biopsie hépatique, dont le recours n'est justifié que dans les cas précédemment cités dû aux risques élevés qui y sont associés. Le fibroscan étant également réservé à un deuxième temps, ce sont les facteurs de risque cliniques (tableau 2) et le score de fibrose de la stéatose hépatique non-alcoolique (tableau 3) qui sont utilisés en première intention afin d'établir la probabilité d'une stéatohépatite et de mettre en évidence le risque d'une éventuelle évolution défavorable. [22, 27]

Tableau 2 : Facteurs de risque cliniques d'une stéatohépatite non alcoolique. [28]

Âge ≥ 50 ans
IMC ≥ 30
Diabète
ASAT/ALAT $> 0,8$
Syndrome métabolique

(La présence de deux de ces facteurs ou plus évoque une stéatohépatite non alcoolique)

Tableau 3 : Score de fibrose de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD score). [22]

Paramètres
➤ Âge
➤ Indice de Masse Corporelle
➤ Hyperglycémie et Diabète
➤ ASAT/ALAT
➤ Plaquettes
➤ Albumine
Résultats
➤ $< -1,455$: Absence de fibrose significative
➤ $\geq -1,455$ et $\leq 0,675$: Fibrose indéterminée
➤ $\geq 0,675$: Présence de fibrose significative

3. Traitement :

La pierre angulaire de la prise en charge de la stéatose hépatique est la modification du mode de vie, basée sur des mesures diététiques et l'activité physique visant à obtenir une perte de poids efficace (entre 3 et 10 %), améliorer l'insulino-résistance, faire régresser la stéatose, les lésions hépatocytaires, l'inflammation et la fibrose. [29]

En effet, ces mesures permettent également de prévenir les complications cardiovasculaires dont le risque a été démontré chez les patients atteints de stéatose hépatique non-alcoolique [29]. À l'extrême, une chirurgie bariatrique peut être envisagée. Elle est surtout utile en cas d'obésité morbide ou d'obésité sévère associée à des co-morbidités, mais n'étant pas dénuée de complications et n'ayant pas été jugée réellement efficace quant au traitement de la stéatose hépatique non-alcoolique selon plusieurs études, le recours à celle-ci est donc très limité. [30]

Enfin, la consommation d'alcool devrait être évidemment limitée, pour des bénéfices hépatiques et cardiovasculaires. L'abstinence complète serait préférable mais n'est généralement recommandée qu'en cas de cirrhose. [22]

L'utilité des traitements médicamenteux spécifiques à la stéatose hépatique non-alcoolique n'a pas été clairement établie, et ne fait pas le poids face à celle de la diète et de l'activité physique [28]. Leur emploi devrait être réservé en cas de NASH prouvée à la biopsie. Parmi ces médicaments, on trouve :

- la « pioglitazone », un anti-diabétique oral, pouvant améliorer les transaminases, l'insulino-résistance et les lésions histologiques, mais entraîner en contrepartie certaines complications à type d'insuffisance cardiaque, d'ostéoporose et de prise de poids [31];
- le « rimonabant », un antagoniste des récepteurs endo-cannabinoïdes de type 1, s'est avéré efficace contre l'insulino-résistance et quant à la réduction pondérale. De plus, il posséderait une puissante action anti-fibrosante hépatique ; [32]

- et la Vitamine E, utilisée comme un antioxydant, et qui permettrait une diminution de l'inflammation et de la stéatose hépatique chez le patient non diabétique. Cependant, la vitamine E à forte dose augmenterait la mortalité globale. [33]

La transplantation hépatique n'est pas envisagée souvent à causes des comorbidités, notamment cardiovasculaires et néoplasiques liées au syndrome métabolique. De plus, le risque de récurrence de la stéatose ainsi que de la fibrose hépatique après la transplantation est très élevé. [34]

Un suivi régulier doit être programmé, permettant le dépistage d'une aggravation de l'atteinte hépatique, d'une cirrhose et ses possibles complications, et d'autres complications du syndrome métabolique, notamment cardiovasculaires. Il sera clinique, biologique, échographique et éventuellement histologique. [35]

D. Stéatose hépatique aiguë gravidique

1. Définition :

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), ou la maladie de Sheehan, est une pathologie spécifique de la grossesse, se déclarant lors de son 3^{ème} trimestre, rare, et potentiellement gravissime pour la mère et le fœtus, pouvant survenir après plusieurs grossesses normales. [36]

Bien que le pronostic puisse être considérablement amélioré grâce au diagnostic précoce, la difficulté d'établir ce dernier, essentiellement relative à la spécificité réduite des manifestations cliniques et biologiques, en particulier aux stades peu avancés, constitue un handicap à la prise en charge précoce et donc à l'issue sauve de cette grossesse à haut risque. [36]

Il s'agit d'une infiltration graisseuse micro-vésiculaire des cellules hépatiques maternelles en rapport avec un défaut de réduction des acides gras chez le fœtus, dont le mécanisme semble être étroitement lié à un déficit héréditaire concernant l'enzyme LCHAD (Long-chain 3 hydroxy-CoA déshydrogénase) du cycle de la bêta-oxydation mitochondriale. [37]

Son unique traitement curatif est l'interruption de la grossesse. Quand celle-ci n'est pas réalisée précocement, une insuffisance hépatique fulminante et une encéphalopathie peuvent compliquer le tableau vers la fin de la grossesse, ou même en post-partum immédiat lorsque cette aggravation clinique fait suite à une symptomatologie inaperçue ou faussement interprétée. [38]

Après l'accouchement, la SHAG régresse spontanément et la mère guérit habituellement sans séquelles hépatiques. Cependant, et malgré le caractère rarissime des récives ultérieures, celles-ci ont été rapportées en pratique et doivent par conséquent être prises en considération et constituer un motif de surveillance régulière pour les parturientes concernées. [39]

2. Physiopathologie :

Les acides gras à longues chaînes sont transportés activement au travers de la membrane hépatocytaire puis estérifiés en acyl-CoA.

Une seconde transformation en acyl-carnitine par la carnitine-palmitoyl-transférase I (CPT I), située sur la membrane mitochondriale externe, permet à l'acide gras d'être dirigé dans la mitochondrie sous forme d'acyl-carnitine grâce à une translocase.

Une fois dans la mitochondrie, la carnitine-palmitoyl-transférase II (CPT II), située sur la membrane mitochondriale interne, transforme l'acyl-carnitine en acyl-CoA et carnitine.

L'acyl-CoA réalise alors le cycle de la bêta-oxydation où 2 atomes de carbone sont clivés par 4 réactions enzymatiques successives. Une de ces 4 réactions (3-hydroxyacyl-CoA en 3-ketoacyl-CoA) est catalysée par la long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD), qui compose une partie de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP) incluse dans la membrane mitochondriale interne. [40] (Figure 4)

C'est le déficit en LCHAD chez le fœtus qui est à l'origine de l'accumulation des acides gras au niveau du foie maternel, et dont la toxicité est potentialisée par l'utilisation métabolique réduite de ces derniers lors de la grossesse.

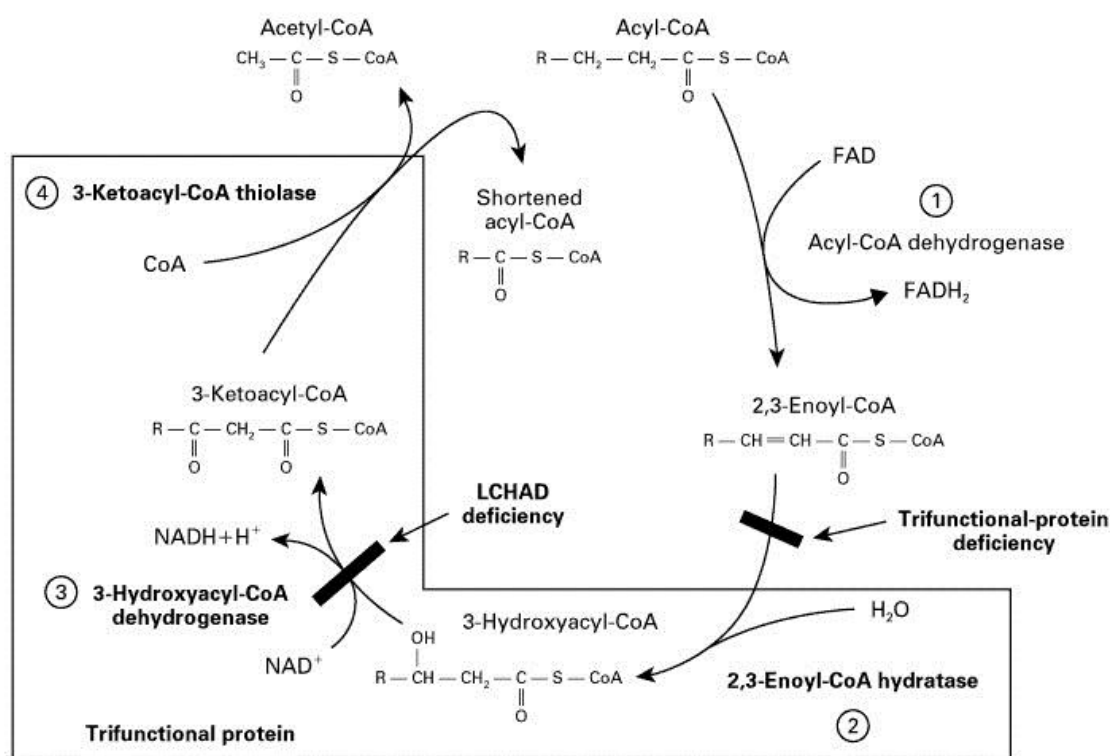


Figure 4 : Biochimie de l'oxydation mitochondriale des acides gras. [40]

Ce déficit en LCHAD trouve son origine dans une mutation génétique (mutation c.1528G>C ou Glu474-Gln) portant sur le gène -HADHA-, situé au 2p23. La LCHAD est en effet constituée de 4 sous-unités α et de 4 sous-unités β . Son activité se situe au niveau de la partie C-terminale de la sous-unité α , codée par le gène concerné par la mutation (HADHA). [41]

Il s'agit en effet d'une anomalie héréditaire autosomique récessive. Le plus souvent, les 2 parents sont hétérozygotes pour le déficit, et le fœtus est homozygote ou bien porteur d'une double hétérozygotie. [42]

D'autres mutations de la LCHAD, déficits de la bêta-oxydation en SCAD et MCAD (Small et Medium chain acyl-CoA-dehydrogenases) ou déficit en carnitine-palmitoyl-transférase I (CPT I) pourraient également être derrière la SHAG, la mutation c.1528G>C n'étant pas toujours identifiée en tant que cause. [43, 44]

La physiopathologie de la SHAG reste donc incomplètement déchiffrée. Il existe en effet une lipolyse physiologique accrue durant la grossesse, l'énergie qui en découle étant nécessaire à la croissance et au développement fœtaux, ainsi qu'une diminution physiologique de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras secondaire à l'augmentation de la concentration en œstrogènes lors du 3ème trimestre. [45, 46]

On incrimine aussi le rôle du placenta, siège d'oxydation des acides gras, et qui n'est que partiellement fonctionnel chez une mère hétérozygote pour le déficit en bêta-oxydation. Le placenta, subissant un stress oxydatif, il en résulte une accentuation de la β -oxydation peroxysomale ainsi qu'une libération de radicaux libres. Le fœtus atteint pourrait également être producteur de métabolites toxiques tels que l'acyl-CoA et l'acyl-carnitine à longues chaînes. Ces derniers, ainsi que les acides gras circulants, passent dans la circulation maternelle et leur majoration rapidement progressive ne peut alors être compensée. Ils vont ensuite endommager

le foie maternel entraînant une stéatose par accumulation avec formation de petites gouttelettes lipidiques au sein du cytosol hépatocytaire. (Figure 5) D'autres tissus, notamment cardiaques et musculaires squelettique, peuvent être concernés par les déficits de l'oxydation des acides gras, celle-ci leur étant une source importante d'énergie. [47, 48]

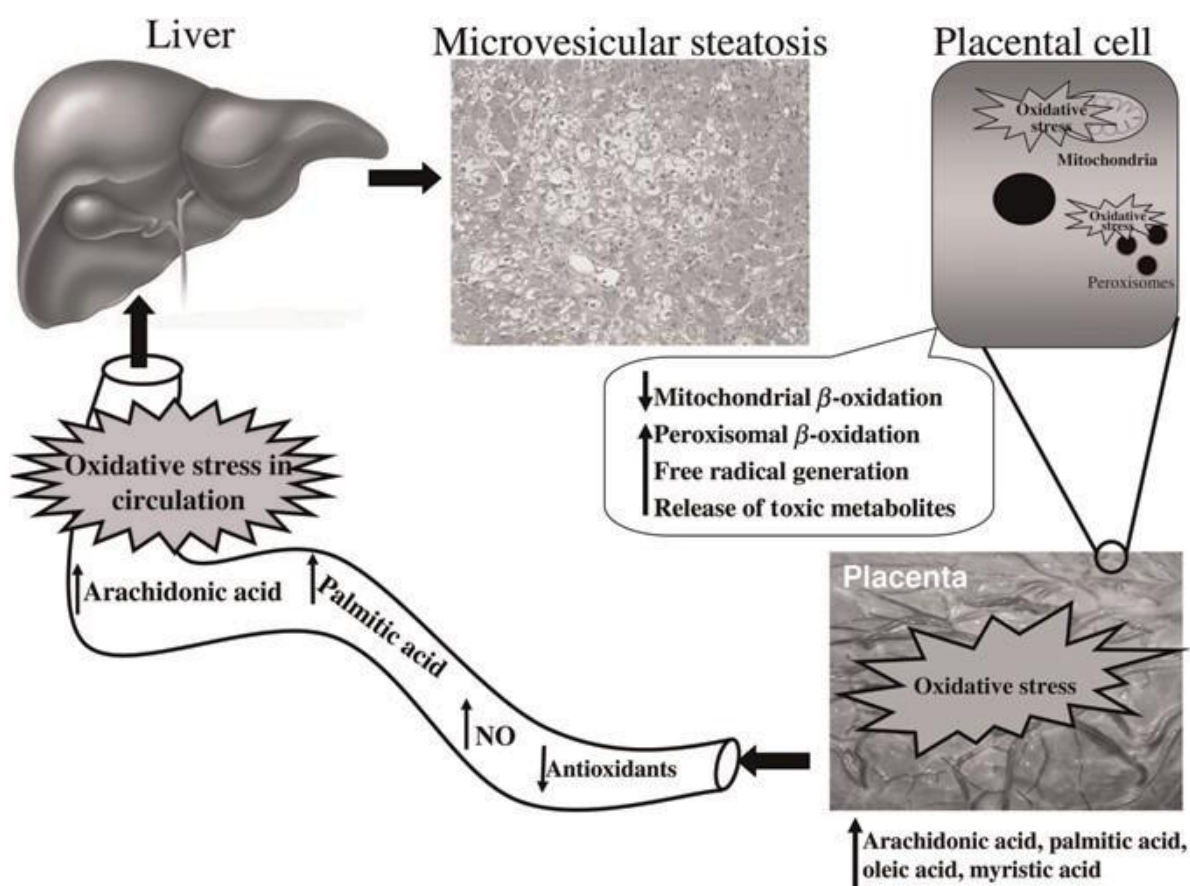


Figure 5 : Rôle de la dysfonction mitochondriale du placenta et du stress oxydatif dans l'atteinte hépatique maternelle

3. Terrain :

Plusieurs facteurs liés au terrain de la parturiente ont été catalogués en ce qui concerne la survenue de la stéatose hépatique aiguë gravidique, en rapport, par exemple, avec l'étape de grossesse habituelle à celle-ci, les antécédents de parité ou encore le rôle de la gémellité.

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une maladie qui survient quasi-exclusivement au 3^{ème} trimestre de grossesse, en particulier lors des 2 derniers mois. Des cas exceptionnels survenus au 2^{ème} trimestre ont été cependant rapportés, d'où l'importance de ne pas exclure le diagnostic de la SHAG en présence des signes cliniques et biologiques en sa faveur et ce même avant sa période de prédilection. [49]

La SHAG se présente le plus souvent chez des femmes primipares, bien qu'elle puisse se révéler après plusieurs grossesses normales. [50] Elle a été aussi mise en évidence de manière plus fréquente au cours des grossesses gémellaires, notamment en post-partum du 2^{ème} jumeau, et a été également objectivée dans le cadre des grossesses triples, la grossesse multiple pouvant constituer un facteur contributif au développement de la maladie. [49, 51]

Un terrain de prédisposition génétique a été identifié (mutation portant sur le gène HADHA) comme cité, de façon plus détaillée, dans le chapitre dédié ci-dessus à la physiopathologie de la SHAG. La transmission héréditaire de la mutation est autosomique récessive. Le plus souvent, les 2 parents sont hétérozygotes pour le déficit, et le fœtus est homozygote ou bien porteur d'une double hétérozygotie. [42]

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, analytique, non interventionnelle, qui s'étale sur 10 ans : de mars 2009 à juin 2019, incluant toutes les patientes, enceintes ou en post-partum, admises pour une stéatose hépatique aiguë gravidique au service de réanimation mère et enfant de la maternité du CHU Hassan II de Fès.

Toutes les patientes figurant dans notre étude répondaient à nos critères d'inclusions. Autrement-dit, un diagnostic de SHAG retenu en fin de leur séjour au service, ainsi qu'une confirmation échographique de la stéatose hépatique.

Les critères d'exclusion étaient :

- ✓ Existence d'une autre pathologie hépatique expliquant les désordres clinico-biologiques, comme la cholestase intra-hépatique aiguë gravidique, une atteinte hépatique compliquant une pré-éclampsie sévère, un hyperemesis gravidarum, ou toute autre pathologie pouvant se manifester de manière quasi-identique à la SHAG, comme une pancréatite aiguë grave confirmée par TDM, avec absence de signes radiologiques ou histologiques de certitude quant au diagnostic de la SHAG.
- ✓ L'apparition des signes cliniques ou des troubles biologiques au 1^{er} trimestre ou lors de la 1^{ère} moitié du 2^{ème} trimestre de grossesse, des cas se révélant en fin de 2^{ème} trimestre ayant été rapportés par plusieurs auteurs bien qu'il s'agisse d'une pathologie du 3^{ème} trimestre.
- ✓ Absence de données complètes d'un dossier ayant été suspecté de SHAG. Il est à noter qu'une patiente dont le diagnostic de stéatose hépatique aiguë gravidique a été évoqué avait quitté le service contre avis médical le jour-même de son hospitalisation, elle a été par ailleurs exclue de l'étude vu l'absence d'investigations suffisantes pour affirmer ou réfuter le diagnostic.

Chaque patiente a bénéficié, dès son arrivée aux urgences gynécologiques et obstétricales du CHU Hassan II, d'une évaluation clinique complète ainsi qu'un bilan biologique. On a relevé l'âge de la patiente, la gestité et parité, le suivi ou non de la grossesse, les antécédents, l'âge gestationnel, la pression artérielle et la bandelette urinaire à l'admission, les signes fonctionnels, la survenue en pré ou post-partum, l'indication et la voie d'accouchement, le mode anesthésique, et l'existence de complications.

Le bilan biologique comprenait : NFS, urée, créatinine, ionogramme, bilan d'hémostase, bilan hépatique complet, et la protéinurie de 24 heures.

Chaque patiente ayant été hospitalisée en réanimation mère et enfant a bénéficié d'une surveillance rapprochée :

- ✓ Clinique (enregistrement continu de la tension artérielle, surveillance de la diurèse, l'état de conscience, l'évolution du tableau clinique...)
- ✓ Biologique (bilan sanguin maternel réalisé tous les jours, voire toutes les 48 heures, selon la sévérité), afin d'éviter la survenue de certaines complications.
- ✓ Si l'attitude conservatrice était adoptée, une surveillance fœtale était effectuée par les gynéco-obstétriciens à l'aide de moyens de monitoring fœtal et d'échographies obstétricales.

Les critères induisant une terminaison de la grossesse peuvent être maternels et/ou fœtaux.

On a recueillie également des informations concernant les nouveau-nés de nos patientes : âge gestationnel à la naissance, l'APGAR à 0, 5 et 10 min, le poids de naissance, et l'existence de complications.

Les résultats ont été exprimés en nombre, pourcentage, en moyenne ou en moyenne $\pm$ écart-type. Les données ont été traitées à l'aide de Microsoft office Excel 2016.

On a utilisé la fiche d'exploitation suivante :

Nom :

Age :ans

NE :

Originaire de :

• Motif d'hospitalisation :

• Antécédents :

○ Médicaux :

- ☐ HTA
- ☐ Néphropathie
- ☐ Hépatopathie
- ☐ Coagulopathie
- ☐ Thrombophilie
- ☐ Hyper-homocystéinémie

○ Vaccinations antérieures

○ Prise de contraception orale

○ Prise de médicaments hépatotoxiques

○ Chirurgicaux :

○ Gynéco-obstétricaux :

- ☐ G ... P ... ; EV ;
- ☐ Grossesse multiple :
- ☐ Avortement
- ☐ Stéatose hépatique aiguë gravidique
- ☐ Grossesse hépatique
- ☐ Hyperemesis gravidarum
- ☐ Cholestase intra-hépatique gravidique
- ☐ Pré-éclampsie
- ☐ HELLP syndrome
- ☐ HRP
- ☐ MFIU
- ☐ Grossesse actuelle : estimée àSA / mois.
- ☐ Post-partum : si oui, voie d'accouchement :

• Signes fonctionnels :

- ☐ Céphalées
- ☐ Bourdonnement d'oreille

- ☐ Brouillard visuels
- ☐ Troubles de conscience
- ☐ Encéphalopathie hépatique :
 - ❖ Etat de conscience :
 - ❖ Troubles de personnalité :
 - ❖ Troubles neurologiques :

————→ Stade I : ... Stade II : Stade III : Stade IV :

- ☐ Asthénie
- ☐ Anorexie
- ☐ Nausées
- ☐ Vomissements
- ☐ Douleur de l'hypochondre droit
- ☐ Douleur épigastrique en barre
- ☐ Ictère cholestatique
- ☐ Syndrome polyuro-polydipsique
- ☐ Prise de poids
- ☐ Œdème périphérique
- ☐ Ascite
- ☐ Convulsions
- ☐ Signes hémorragiques :

• Examen clinique :

- ☐ Taille : ; Poids : ;
- ☐ TA :mmHg ; FR :C/m ; FC :bpm ; GCS : ;
- ☐ Fièvre :
- ☐ Labstix :
- ☐ OMI
- ☐ Hépatomégalie
- ☐ Douleur abdominale
- ☐ Matité déclive
- ☐ Contracture

• Examen obstétrical :

- ✓ HU :cm
- ✓ BCF : Bat/ min
- ✓ CU :
- ✓ MAF :
- ✓ Col :
 - ☐ fermé
 - ☐ ouvert
- ✓ Présentation :
- ✓ Bassin :

- ✓ PDE :
- Bilan biologique :
 - NFS :
 - ✓ Hb= ; Hématocrite= ; Plaquettes= ; Leucocytes= ;
 - Bilan hépatique :
 - ✓ GOT = / x N ; GPT= /x N;
 - ✓ Bilirubine totale : ;
 - ✓ Bilirubine conjuguée = ; Bilirubine non conjuguée =..... ;
 - ✓ Phosphatases alcalines = ; LDH= ;
 - Bilan d'hémostase :
 - ✓ TP=% ; TCA= ; INR= ;
 - ✓ Anti-thrombine III= ;
 - ✓ Fibrinogène= ; Facteur V= ;
 - ✓ D-dimères= ;
 - Bilan infectieux :
 - ✓ VS= ; CRP= ;
 - ✓ AntibioGramme= ;
 - ✓ Hémoculture= ;
 - Bilan lipidique :
 - ✓ Cholestérol Total=..... ;
 - ✓ Triglycérides= ;
 - Bilan rénal :
 - ✓ Urée= ; Créatinine= ;
 - ✓ Acide urique= ;
 - ✓ Ammoniémie= ;
 - ✓ Protéinurie de 24h= ;
 - Albuminémie= ;
 - Glycémie=
- Examens radiologiques :
 - ✓ Echographie hépatique ◇ Résultat :
 - ✓ TDM abdominale ◇ Résultat :
- Conduite à tenir :
 - ✓ Mise en condition :
 - ☐ VVP : ;
 - ☐ VVC : Site : ;
 - ☐ Sonde urinaire
 - ☐ Sonde naso-gastrique
 - ☐ Oxygénothérapie
 - ☐ Diurèse :
 - ☐ Gazométrie :
 - ☐ Monitoring standard : TA :mmHg ; FC :bpm ; FR :C/m ; SPO2 :% ;

- ☐ Monitoring Invasif : Ligne artérielle : ;
- ☐ Monitoring de PIC : si oui, indication :

✓ Traitement symptomatique :

- ❖ Instabilité hémodynamique :
 - ☐ Remplissage : SS 0,9% : ; Ringer Lactate : ; Autres :
 - ☐ Drogues vaso-actives :
 - ☐ Plasmaphérèses
- ❖ Syndrome hémorragique :
 - ☐ Transfusion : Cg : ; Cp : ; PFC : ;
 - ☐ Traitement de l'hémorragie du Post-partum :
 - Massage utérin : ; Syntocinon : ; Sulprostone : ; Autres :
 - ☐ Hémostase chirurgicale :
- ❖ Défaillance respiratoire :
 - ☐ Intubation : si oui, indication : ; durée : ;
 - ☐ Sédation : Midazolam : ; Fentanyl : ; Curare : ;
 - ☐ Ventilation :
- ❖ Défaillance rénale :
 - ☐ Hémodialyse
 - ☐ Dialyse péritonéale
- ❖ Insuffisance hépato-cellulaire et troubles de l'hémostase :
 - ☐ Facteurs de coagulation : Fibrinogène : ; Autres :
 - ☐ Sérum glucosé : ;
 - ☐ Prévention de la MTE : HBPM : ; HNF : ; Autres :
 - ☐ N-acétyl-cystéine : ;
 - ☐ Foie bio-artificiel (ALST)
 - ☐ Transplantation hépatique
- ❖ Encéphalopathie hépatique :
 - ☐ Lactulose
 - ☐ Autres :
- ❖ Complications infectieuses :
 - ☐ Antibiothérapie :

✓ Traitement curatif :

- Extraction fœtale :
 - ☐ Voie basse : à.....SA
 - ☐ Voie haute : à.....SA ;
 - Anesthésie Générale : ; Modalités :
 - Anesthésie Loco-régionale : ; Modalités :
 - ☐ Corticothérapie : si oui, à.....SA ;

- Complications :
 - Maternelles :

✓ Complications spécifiques :

- ☐ Insuffisance hépatocellulaire
- ☐ Syndrome hémorragique : Hémorragie digestive : ; Autres :
- ☐ CIVD
- ☐ Encéphalopathie hépatique
- ☐ Insuffisance rénale

✓ Complications non spécifiques :

- ☐ Eclampsie
- ☐ Hématome Rétro-placentaire
- ☐ Hématome sous capsulaire
- ☐ OAP
- ☐ Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- ☐ Septicémie
- ☐ Pancréatite aiguë
- ☐ Hémorragie du Post-partum
- ☐ AVC
- ☐ Décès
- ☐ Autres :

○ Nouveau né :

- ☐ Pré maturité
- ☐ Hypotrophie
- ☐ Complication funiculaire : ;
- ☐ Détresse respiratoire
- ☐ Acidose métabolique
- ☐ Décès
- ☐ Autres :

• Evolution :

○ Maternelle :

☐ Séjour en réanimation : Durée : ;

		Avant l'extraction	Après l'extraction		
			J1	J3	J6
Clinique	TA				
	FC				
	FR				
Biologie	Hb				
	Pq				
	GOT				
	GPT				
	Bil. T				
	Bil. C				
	Bil. NC				
	TP				
	TCA				
	Gly				
	Urée				
	Créat.				

☐ Signes fonctionnels :

☐ Transfert en gynécologie

☐ Sortie ordinaire

☐ Décès : Date : ; Cause :

○ Néonatale :

✓ À l'accouchement :

☐ Vivant

☐ Souffrant

☐ Mort-né

✓ Aspect :

☐ À terme

☐ Prématuro

☐ Hypotrophe

✓ Poids à la naissance =g ;

✓ Score d'Apgar à 5 minutes = ;

✓ PH artère ombilicale= ;

☐ Sortie ordinaire

☐ Décès : Date : ; Cause :

RESULTATS

A. Données épidémiologiques

Parmi les patientes ayant été hospitalisées au sein du service de réanimation mère-enfant du CHU Hassan II, on a recensé 13 cas de stéatose hépatique aiguë gravidique.

1. L'âge maternel :

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 32,15 ans avec des extrêmes d'âge allant de 20 ans à 41 ans.

2 de nos patientes, soit 15,39% avaient un âge inférieur à 30 ans.

7, soit 53,84%, étaient âgées entre 30 et 35 ans.

Enfin, 4 patientes (30,77%) excédaient les 35 ans.

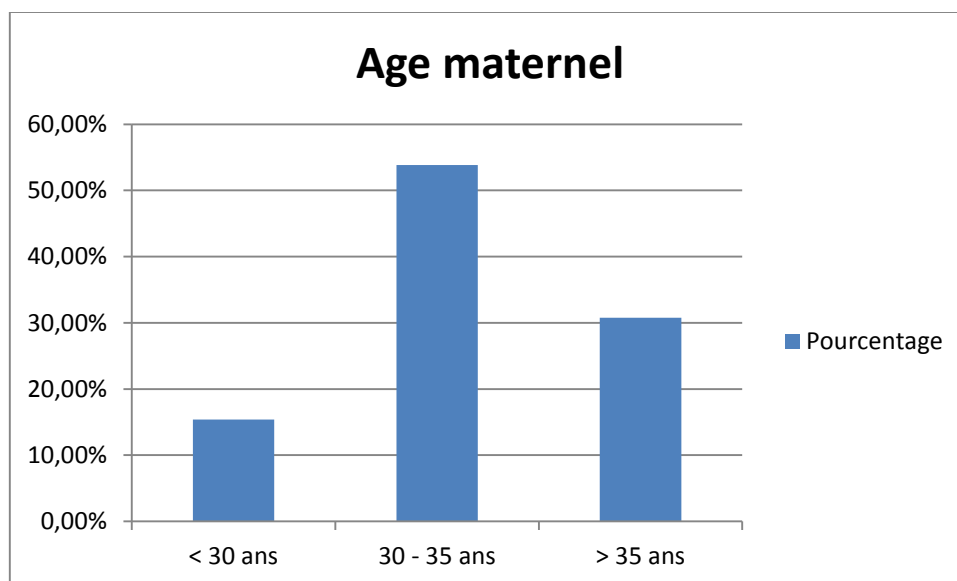


Figure 6 : Répartition des cas étudiés de SHAG selon la catégorie d'âge.

2. Années d'admission :

Le nombre de patientes admises au service de réanimation mère–enfant du CHU Hassan II de Fès pour la prise en charge d'une stéatose hépatique aiguë gravidique variait selon les années d'études.

En effet, 46,15 % de nos patientes (6) ont été admises entre 2009 et 2017, alors que plus de la moitié des cas étudiés, soit 53,85 % (7) ont été admises lors des années 2018 et 2019. Le diagnostic précoce de la SHAG, notamment grâce à l'échographie réalisée par des mains expérimentées, ainsi que la vigilance accrue concernant cette pathologie, pourraient expliquer cette disparité.

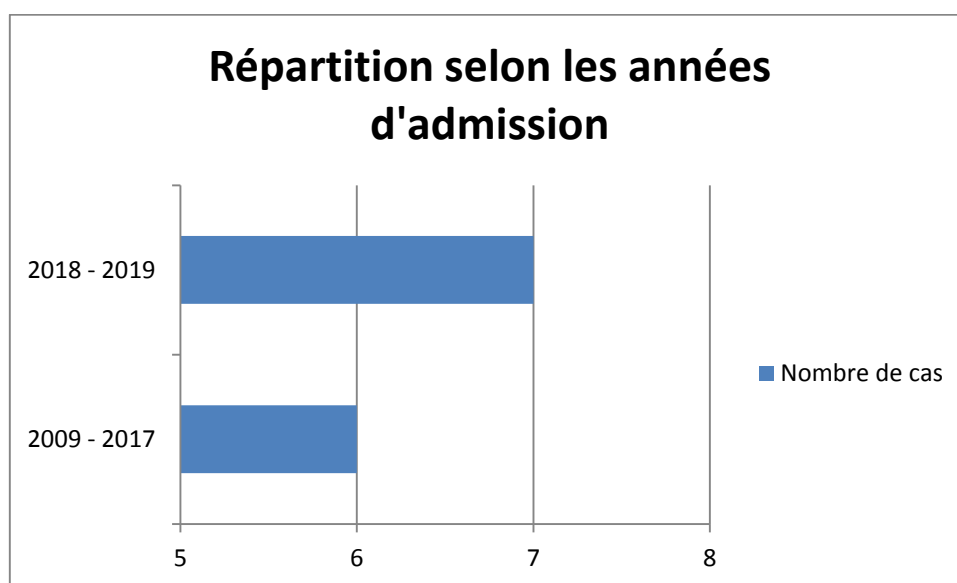


Figure 7 : Répartition des cas étudiés selon les années de leur admission.

3. Antécédents :

5 des patientes hospitalisées n'avaient aucun antécédent.

8 avaient par-contre des antécédents notables :

- 4 patientes ont signalé des antécédents d'avortement ;
- un MFIU a été rapporté chez 3 d'entre elles ;
- et un antécédent de Pré-éclampsie a été retrouvé chez une seule patiente.

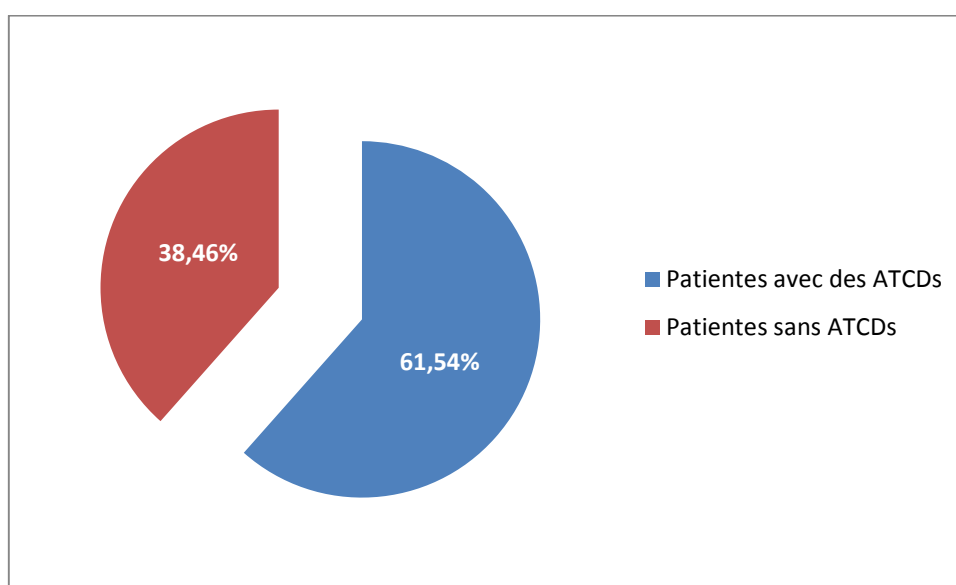


Figure 8 : La prévalence d'antécédents notables chez les patientes étudiées.

Tableau 4 : Répartition selon les antécédents retrouvés.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Avortement	4	30,75 %
MFIU	3	23,10 %
Pré-éclampsie	1	7,69 %
Total	8	61,54 %

4. Gestités et parités :

La moyenne de gestité dans notre série était de 3, allant d'un minimum de 1 et à un maximum de 5.

- 2 parturientes étaient primigestes (15,38 %) ;
- 3 étaient paucigestes (23,08 %) ;
- et 8 étaient multigestes (61,54 %).

La moyenne de parité était de 2, allant d'un minimum de 0 et un maximum de 4. Par ailleurs :

- 3 parturientes étaient nullipares, soit 23,08 % ;
- 3 étaient primipares (23,08 %) ;
- 2 étaient paucipares (15,38 %) ;
- et 5 étaient multipares (38,46 %).

Il est à noter qu'une seule parturiente présentait une grossesse gémellaire.

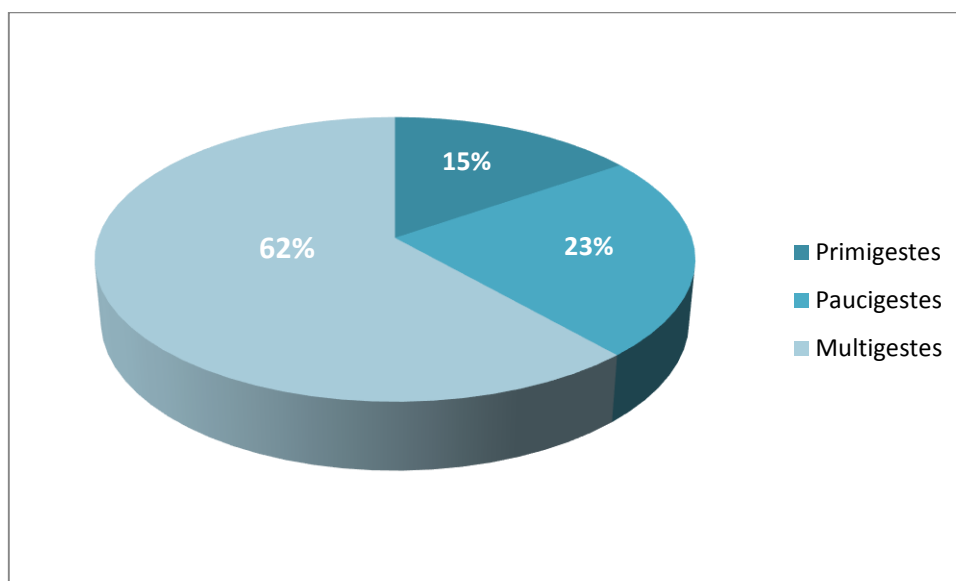


Figure 9 : Répartition selon la gestité.

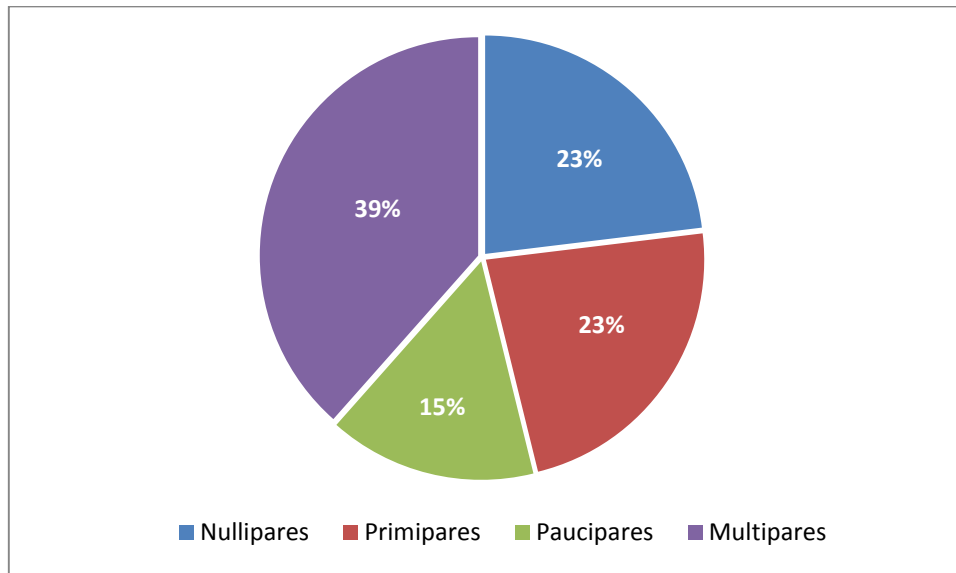


Figure 10 : Répartition selon la parité.

5. Age gestationnel à l'admission :

9 de nos patientes ont été admises en post-partum, soit un taux de 69,23 %.

4 parturientes ont été admises en pré-partum (30,77 %), dont 3 étaient à leur 3^{ème} trimestre et une seule à la fin de son 2^{ème} trimestre :

- Deux parturientes étaient à leur 36^{ème} SA ;
- Une parturiente était à sa 32 SA ;
- et enfin, une seule était à sa 26^{ème} SA.

L'âge gestationnel moyen chez ces patientes, admises en pré-partum, était donc de 32,5 SA.

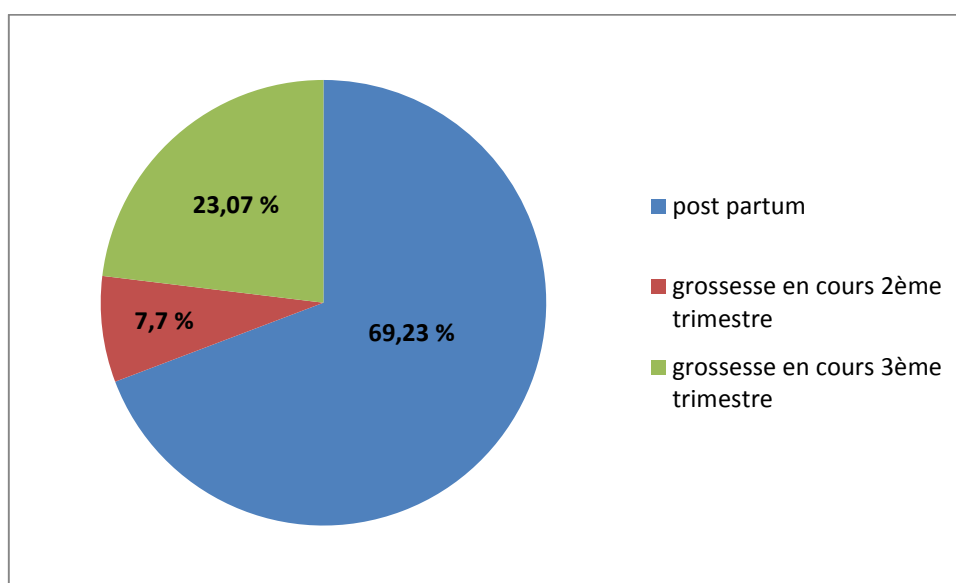


Figure 11 : Répartition selon l'âge gestationnel à l'admission.

6. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patientes au service de réanimation mère-enfant était de 10 ± 11 jours. Les extrêmes allaient de 2 à 45 jours.

- 5 des hospitalisées (38,46 %) ont eu besoin de plus de 6 jours de séjour au service ;
- 3 patientes ont été hospitalisées durant 6 jours (23,08 %) ;
- et 5 (38,46 %) durant moins de 6 jours.

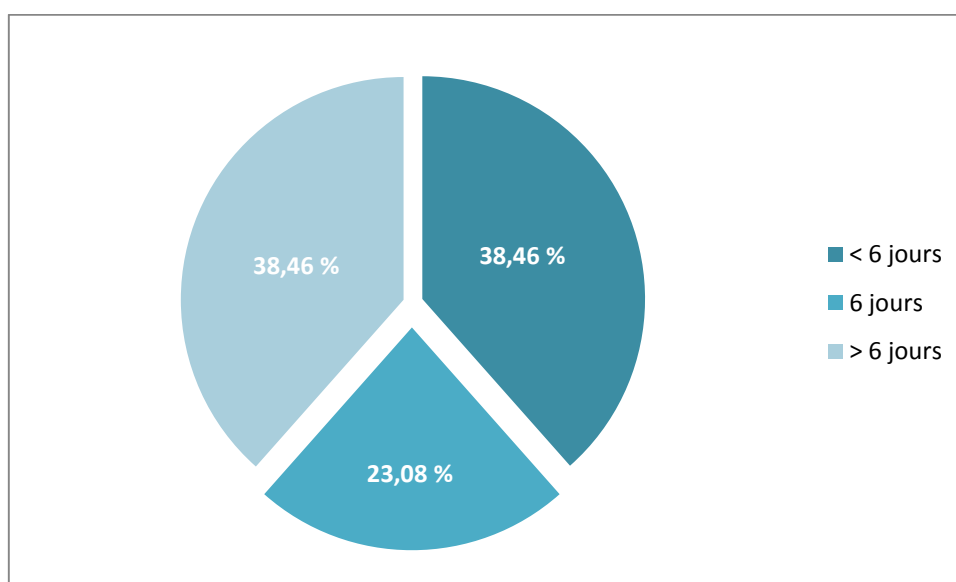


Figure 12 : Répartition selon la durée d'hospitalisation au service de réanimation mère-enfant.

B. Données cliniques

1. Les circonstances de découverte :

Tableau 5 : Répartition selon les circonstances de découverte de la SHAG.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Fréquence
Ictère	7	46,67 %
Pré-éclampsie	4	26,67 %
Encéphalopathie Hépatique	3	20 %
Hémorragie du Post-partum	1	6,66 %

(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez une même patiente)

L'ictère, survenu au 3^{ème} trimestre chez 6 des parturientes concernées, et au 2^{ème} trimestre chez une seule, était la circonstance de découverte prédominante dans notre série, puisqu'il a affiché, seul, une fréquence proche de la moitié ; tandis que les autres circonstances confondues représentaient 53,33 %, et dont la pré-éclampsie et l'encéphalopathie hépatique étaient les plus fréquentes.

2. Signes fonctionnels :

Tableau 6 : Répartition selon les signes cliniques fonctionnels.

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Ictère	13	100 %
Troubles de conscience	6	46,15 %
Vomissements	5	38,46 %
Douleurs abdominales	4	30,77 %
Signes respiratoires	4	30,77 %
Polyurie-polydipsie	2	15,38 %
Signes hémorragiques	2	15,38 %
Céphalées	1	7,70 %

(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez une même patiente)

- ✓ Toutes les patientes (13) présentaient au moment de leur admission un ictère :
 - Il s'agissait d'un ictère franc chez 8 cas, soit dans 61,54 % des cas.
 - Chez les 5 autres hospitalisées (38,46 %), il s'agissait d'un sub-ictère.
- ✓ Des troubles de conscience étaient présents dans 46,15 % des cas (6 cas).
- ✓ 5 patientes présentaient des nausées et des vomissements, d'un taux donc de 38,46 %.
- ✓ La douleur abdominale était présente chez 4 patientes (30,77 %) :
 - La douleur était épigastrique chez toutes ces patientes (4).
 - 2 de ces cas, soit 50 %, ont également présenté des douleurs au niveau de l'hypochondre droit.
- ✓ 4 patientes (30,77 %) manifestaient des signes respiratoires à type de polypnée.
- ✓ La polyurie-polydipsie a été évoquée chez 2 cas (15,38 %).
- ✓ 2 cas également présentaient une hémorragie :
 - Il s'agissait d'une hémorragie de délivrance,
 - et d'une hémorragie conjonctivale.
- ✓ Des céphalées ont été notées chez une seule patiente (7,7 %).

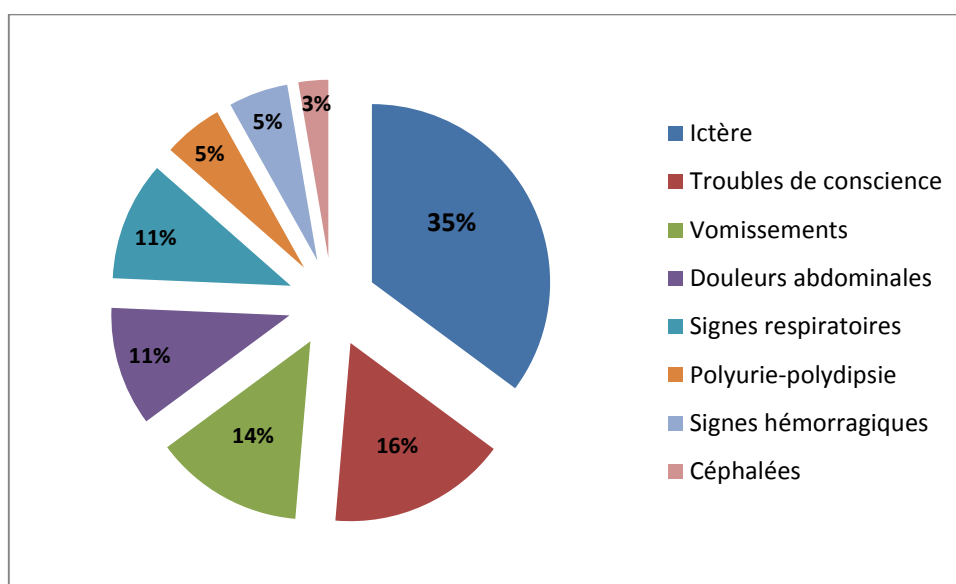


Figure 13 : Répartitions des signes fonctionnels selon leur fréquence.

3. Examen clinique général :

- ✓ La tension artérielle :
 - La Pression artérielle systolique à l'admission allait d'un minimum de 90 mmHg à un maximum de 190 mmHg, avec une moyenne de 127,7 mmHg.
 - La Pression artérielle diastolique variait entre 50 et 100 mmHg, avec une moyenne de 76,92 mmHg.
 - La pression artérielle systolique était élevée (≥ 140 mmHg) chez 5 admises, soit dans 38,46 % des cas. Elle était supérieure ou égale à 16 mmHg chez 3 cas (23,07 %).
 - La pression artérielle diastolique était élevée (≥ 90 mmHg) chez 4 patientes, soit dans 30,77 % des cas. Dans aucun cas elle n'a dépassé les 100 mmHg.

Tableau 7 : Répartition de la pression artérielle à l'admission selon la sévérité.

Pression Artérielle		Nombre de cas	%
Systolique	< 140 mmHg	8	61,54 %
	140 – 150 mmHg	2	15,39 %
	≥ 160 mmHg	3	23,07 %
Diastolique	< 90 mmHg	9	69,23 %
	90 – 100 mmHg	4	30,77 %
	≥ 110 mmHg	0	0 %

- ✓ La protéinurie a été recherchée par bandelette urinaire à l'admission chez 7 patientes. Elle était positive (≥ 2 croix) chez 4 patientes (30,77 %).
- ✓ Telle la littérature l'a décrite, l'association entre la stéatose hépatique aiguë gravidique et la pré-éclampsie est assez fréquente. Dans notre cas, la pré-éclampsie faisait l'objet de 4 patientes (30,77 %).
- ✓ 6 patientes (46,15 %) manifestaient des troubles de conscience et chez lesquelles le GCS à l'admission était inférieur à 15.

- ✓ L'œdème des membres inférieurs a été retrouvé chez 4 patientes, soit dans 30,77 % des cas.
- ✓ L'ascite a été retrouvée chez 3 patientes, soit dans 23,07 % des cas.

4. Examen Obstétrical :

- ✓ Chez les 4 parturientes, dont la grossesse était en cours à l'admission, la hauteur utérine correspondait à l'âge gestationnel sauf chez une seule chez laquelle la HU était inférieur à ce que voudrait la normale, et malgré que celle-ci ait eu une grossesse gémellaire. Ceci peut-être expliqué par le fait qu'il s'agissait d'une MFIU pour l'un des jumeaux, et d'un RCIU pour l'autre.
- ✓ Les bruits cardiaques fœtaux étaient négatifs dans la moitié des cas.
- ✓ 2 des parturientes (50 %) présentaient une menace d'accouchement prématuré avec des contractions utérines et au toucher vaginal un col utérin dilaté :
 - L'une à 36 semaines d'aménorrhée, et dont les membranes étaient rompues justifiant un accouchement immédiat par voie basse ;
 - L'autre à 32 SA, avec des membranes intactes, et qui a bénéficié d'une attitude conservatrice à type de tocolyse (par inhibiteur calcique) et d'une corticothérapie anténatale par bêtaméthasone (12 mg/j) pendant 2 jours, le tableau clinique ayant été dans ce cas initialement dénué de gravité. La décision ensuite était d'effectuer un accouchement par voie basse, dont l'issue était un nouveau-né souffrant transféré ensuite en réanimation néo-natale.
- ✓ Pour les 2 autres parturientes admises en anté-partum, la décision dans le 1^{er} cas était de réaliser une césarienne pour sauvetage maternel, tandis que dans le deuxième cas, celui de la grossesse gémellaire, l'accouchement du premier jumeau s'est fait par voie basse, alors qu'il y a eu recours à la césarienne en vue de l'extraction du 2^{ème} jumeau.

C.Données Paracliniques

1. Biologie :

a. L'anémie :

Le taux moyen d'hémoglobine était de 9,45 g/dl, avec des extrêmes allant de 5,9 à 14,4 g/dl.

Dans notre série, 8 patientes présentaient une anémie (considérée à partir d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl), soit 61,53 % des cas.

b. L'hyperleucocytose :

Le taux moyen de leucocytes au moment du diagnostic était de 20.148 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 4640 à 33.390 /mm³.

En ayant considéré un taux de leucocytes supérieur à 11.000 /mm³ comme une hyperleucocytose, cette dernière a été donc retrouvée chez 12 patientes, soit dans 92,30 % des cas.

Un seul et unique cas présentait un taux de leucocytes normal.

c. La thrombopénie :

Le taux moyen de plaquettes au moment du diagnostic était de 94.769 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 14.000 à 259.000 /mm³.

Une thrombopénie (Plaquettes < 150.000 /mm³) a été objectivée chez 10 hospitalisées, soit dans 76,92 % des cas.

3 patientes (23,07 %) avaient un taux de plaquettes compris entre 50.000 et 100.000 /mm³.

Une thrombopénie inférieure à 50.000 éléments /mm³ a été mise en évidence dans 30,77 % des cas (4 cas).

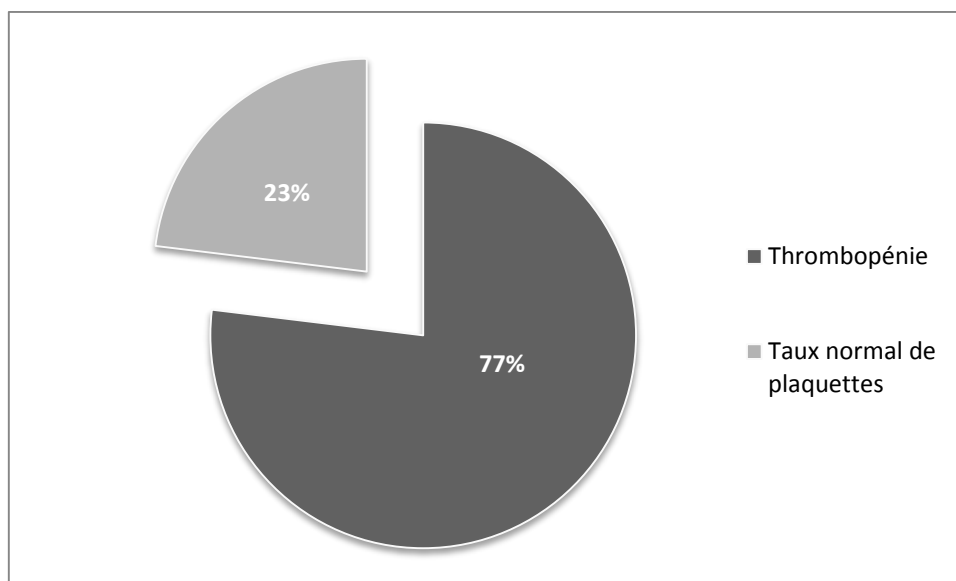


Figure 14 : Répartition selon la fréquence de la thrombopénie.

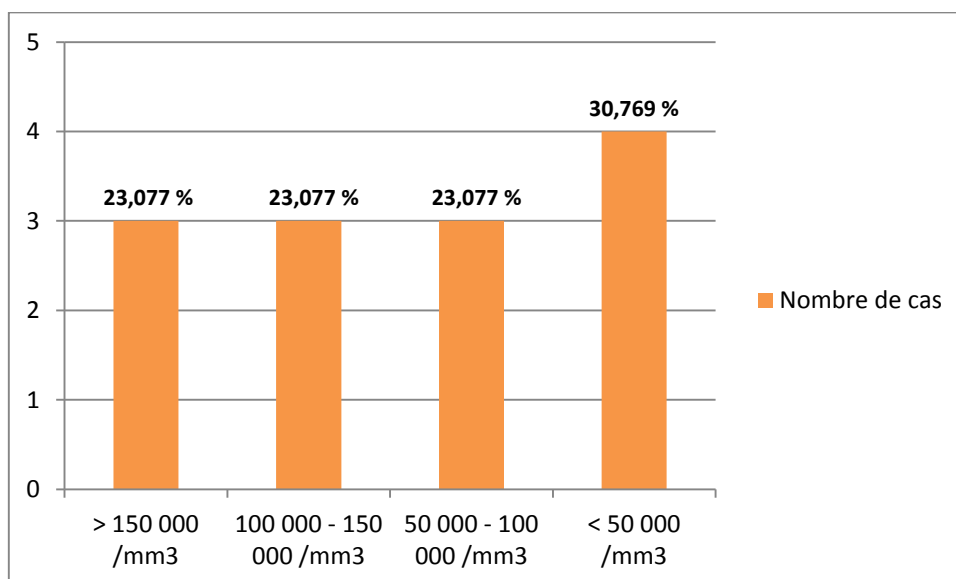


Figure 15 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie.

d. Le taux de prothrombine et facteur V :

- ✓ Le taux moyen de prothrombine au moment du diagnostic était de 45 %, allant d'un minimum de 19 % à un maximum de 73 %.

11 de nos patientes (84,61 %) avaient un TP inférieur à 70 %, dont 8 (61,53 %) avaient un TP inférieur à 50 %.

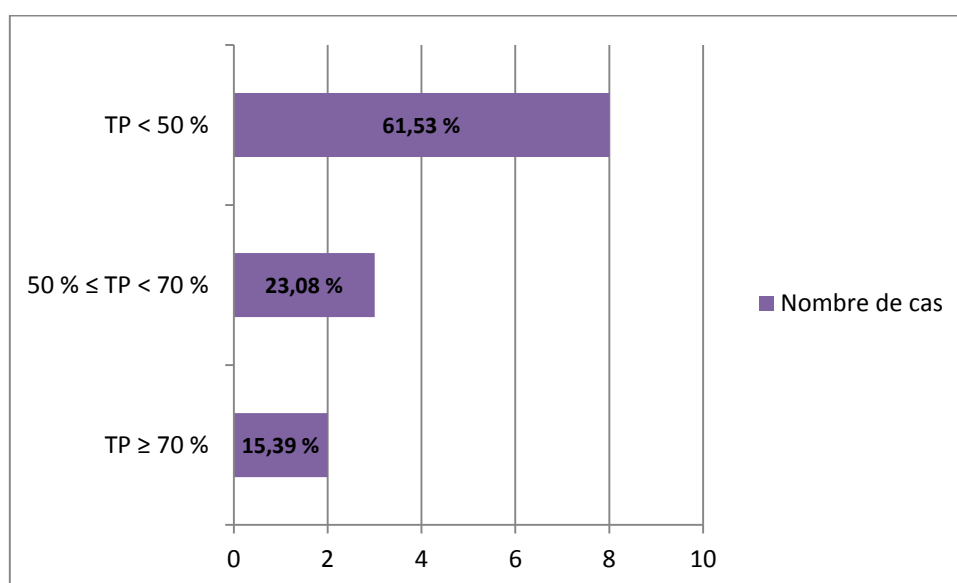


Figure 16 : Répartition selon le Taux de Prothrombine.

- ✓ Le facteur V a été dosé chez 4 patientes. La moyenne était de 51 %, avec des extrêmes allant d'un minimum de 18,5 % à un maximum de 104 %.

Il était normal (soit entre 50 et 150 %) dans la moitié de ces cas et au dessous du seuil de la normale dans l'autre moitié.

e. Bilan hépatique :

- ✓ La cytolysé :
- La cytolysé hépatique a été objectivée au moment du diagnostic chez les 13 patientes étudiées, soit dans 100 % des cas.
 - Le taux moyen de GOT dans notre série était de 274 ± 182 UI/L, soit plus ou moins 8 fois la normale, avec des extrêmes allant de 61 (environ 2 fois la normale) à 630 UI/L (18 fois la normale).

- Le taux moyen de GPT était de 229 ± 292 UI/L, soit près de 6 fois la normale, allant d'un minimum de 33 à 1053 UI/L (soit jusqu'à 27 fois la normale). Les taux de GPT étaient élevés chez 10 patientes, soit dans 76,92 % des cas, et ont été retrouvés entre les limites de la normale dans les cas restants (23,08 %).
 - Le taux moyen de LDH était de 1181 UI/L (environ 5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 494 (2 fois la normale) à 3325 UI/L (13 fois la normale). Toutes les patientes (13) avaient donc des taux de LDH élevés au moment du diagnostic.
- ✓ Le taux moyen de PAL était de 262 UI/L (environ 2 fois la normale), allant d'un minimum de 130 UI/L à un maximum de 423 UI/L (3,5 fois la normale). Il était donc élevé dans 100 % des cas.
- ✓ Le taux moyen de GGT était de 96 UI/L, soit 2,5 fois la normale. La valeur la plus basse était de 33 UI/L et la plus élevée était de 183 UI/L (5 fois la normale). Les taux de GGT étaient pathologiques chez 10 hospitalisées, soit dans 76,92 % des cas, et respectaient par ailleurs les seuils de la normale dans 23,08 % des cas.

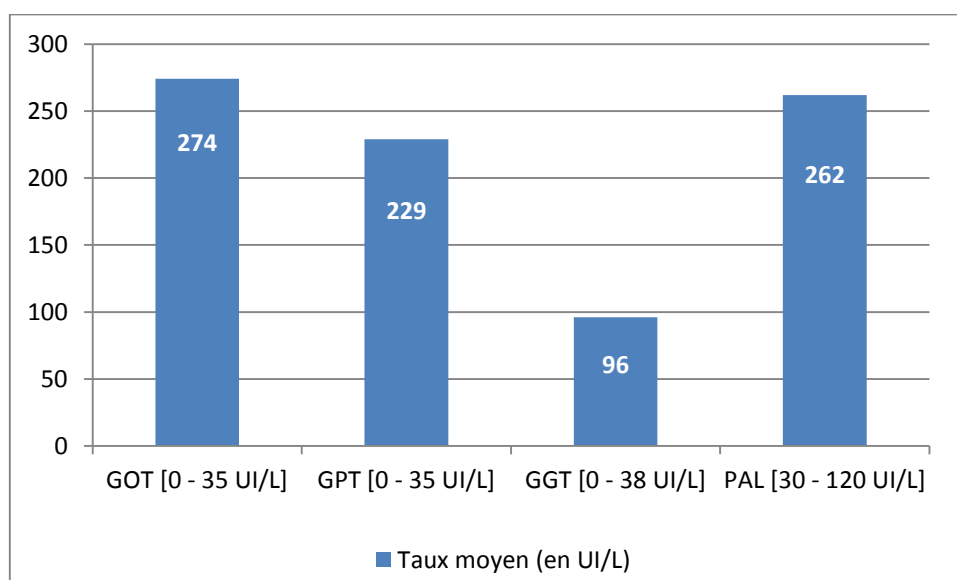


Figure 17 : Taux moyens de différents paramètres du bilan hépatique.

(NB : [les valeurs correspondent aux seuils de la normale])

✓ La bilirubine :

- Le taux moyen de bilirubine totale au moment du diagnostic était de $118,84 \pm 67,12$ mg/l, avec des extrêmes allant de 13 à 260 mg/l.
- Le taux moyens de bilirubine conjuguée était de 78,92 mg/l, allant d'un minimum de 4 mg/L à un maximum de 121 mg/l.
- La bilirubine totale et conjuguée excédait la normale chez 12 admises, soit dans 92,30 % des cas. Une seule patiente (7,7 %) présentait donc des taux normaux (soit inférieurs à 12 mg/l pour la BT et inférieurs à 2 mg/l pour la BC).

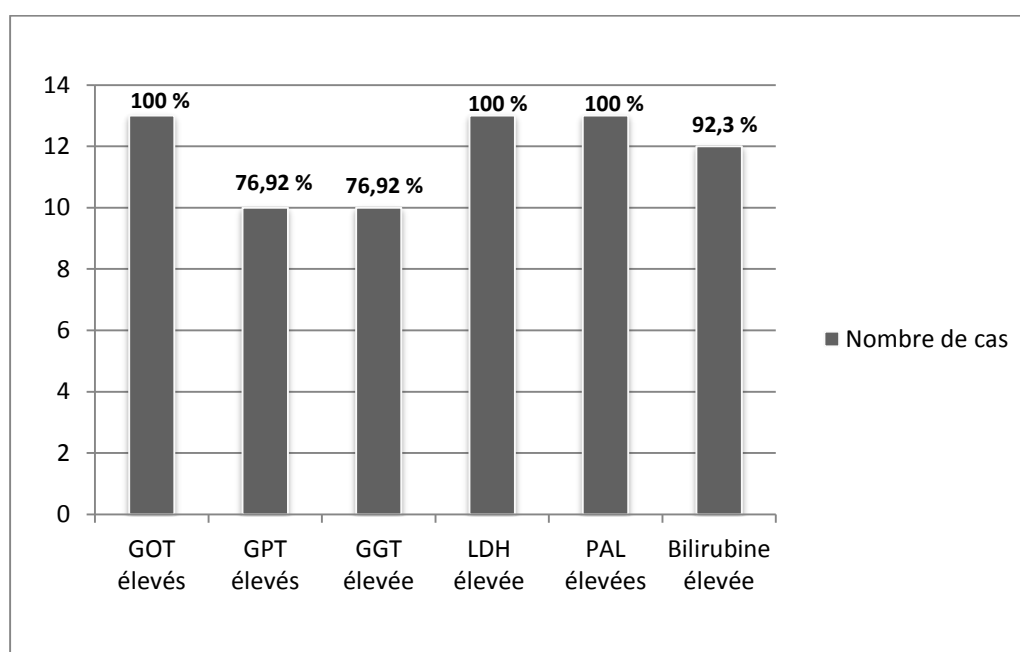


Figure 18 : Les tests hépatiques perturbés selon leur fréquence.

f. L'insuffisance rénale :

11 patientes présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic, soit 84,61 %.

- ✓ Le taux moyen de l'urée sanguine était de 0,93 g/l, allant d'un minimum de 0,34 g/l à un maximum de 2,09 g/l.

Dans 9 cas, le taux d'urée était élevé, soit dans 69,23 % des cas. Les 4 cas restants (30,77 %) avaient des taux normaux d'urée au moment du diagnostic.

- ✓ Le taux moyen de la créatininémie était de 35,84 mg/l, allant d'un minimum de 7 mg/l à un maximum de 129 mg/l.

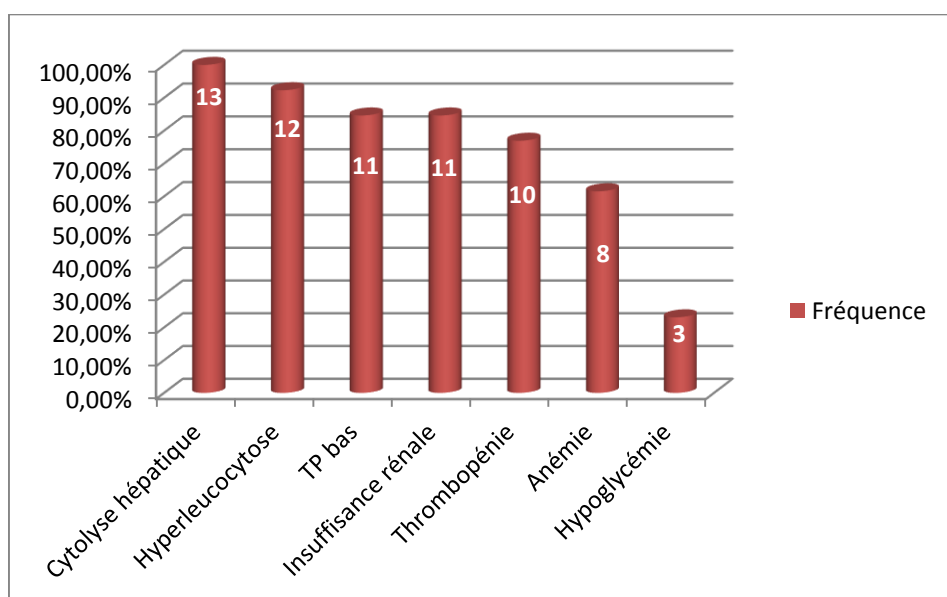
Dans 11 cas, le taux de créatinine était élevé, soit dans 84,61 % des cas. Les 2 cas restants (15,39 %) avaient des taux normaux de créatinine au moment du diagnostic.

- ✓ Le taux moyen de l'acide urique était de 101,15 mg/l, allant d'un minimum de 43 mg/l à un maximum de 172 mg/l.

Dans 10 cas, le taux d'acide urique était élevé, soit dans 76,92 % des cas. Les 3 cas restants (23,08 %) avaient des taux normaux d'acide urique au moment du diagnostic.

g. L'hypoglycémie :

Au moment du diagnostic, la glycémie était normale dans 76,92 % des cas (10). Seules 3 patientes, soit 23,08 %, présentaient une hypoglycémie avec une moyenne de 0,51 g/l.



*Figure 19 : Répartition selon les anomalies biologiques les plus fréquentes.
(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez une même patiente)*

2.Imagerie :

✓ Echographie abdominale :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie abdominale. Celle-ci a permis de conforter le diagnostic de stéatose hépatique aigüe gravidique dans 100 % des cas, puisqu'un foie de stéatose a été retrouvé chez les 13 admises au service de réanimation mère-enfant du CHU Hassan II de Fès.

L'échographie abdominale a également mis en évidence un épanchement intra-péritonéal chez 3 patientes, soit dans 23,08 % des cas.

✓ TDM abdominale :

Un scanner abdominal a été réalisé chez 3 patientes (23,08 %), confirmant les résultats de l'échographie en faveur du diagnostic de la SHAG.

✓ Echographie obstétricale :

Une échographie obstétricale a été réalisée chez les 4 parturientes, dont la grossesse était en cours à leur admission, objectivant :

- Un oligoamnios chez 2 parturientes (50 %). Dans ces 2 cas, il s'agissait d'un retard de croissance intra-utérin ;
- et une activité cardiaque négative chez un seul cas (25 %). Il s'agissait en effet d'une mort fœtale in-utéro.

D. Critères de Swansea

Les critères de Swansea incluent 14 paramètres, cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques [69] :

- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- polyurie-polydipsie ;
- encéphalopathie ;
- coagulopathie ;
- hyperbilirubinémie (bilirubine totale > 14 mg/L) ;
- hypoglycémie (glycémie < 0,72 g/l) ;
- Hyperuricémie (acide urique > 57 mg/l) ;
- hyperleucocytose (leucocytes > 11000 éléments /mm³)
- insuffisance rénale (créatininémie > 17 mg/l) ;
- élévation des transaminases (GOT > 42 UI/L) ;
- ascite ou foie brillant à l'échographie ;
- hyperammoniémie (ammoniémie > 47 µmol/L) ;
- stéatose microvacuolaire à la biopsie hépatique.

La moyenne était approximativement de 7 critères présents (7,46).

11 patientes avaient au moins 6 critères de Swansea réunis au moment du diagnostic, soit 84,61 %.

Seules 2 patientes (15,39 %) avaient moins de 6 critères. Chacune de ces dernières avait cependant 5 critères réunis.

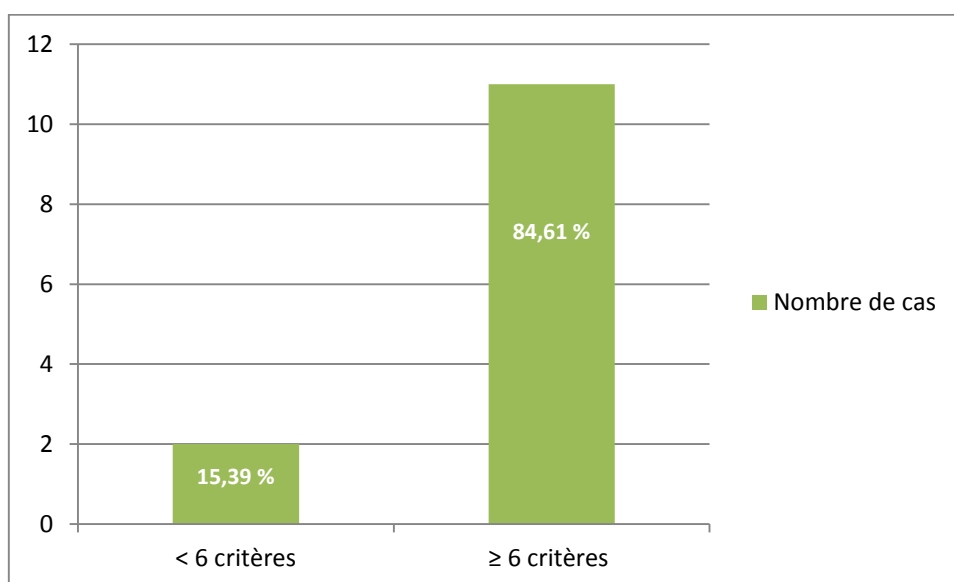


Figure 20 : Répartition selon les critères de Swansea.

E.Complications maternelles

- ✓ 11 patientes ont présenté une insuffisance rénale aiguë, soit 84,61 %.
- ✓ L'insuffisance hépatocellulaire a compliqué 46,15 % des cas (6).
- ✓ 3 patientes (23,08 %) ont présenté une encéphalopathie hépatique.
- ✓ Une infection urinaire, confirmée par ECBU, a été retrouvée chez 4 patientes au cours de leur hospitalisation, soit dans 30,77 % des cas.
- ✓ Des manifestations hémorragiques se sont présentées dans 23,08 % des cas (3) :
 - une hémorragie conjonctivale,
 - une gingivorragie,
 - et une hémorragie du post-partum. Cette dernière a été rapidement prise en charge, notamment à travers une perfusion d'oxytocine (Syntocinon), un remplissage vasculaire et une transfusion de culots globulaires. Après 6 jours de son hospitalisation, la patiente a pu quitter le service sans nécessité de prise en charge supplémentaire.
- ✓ 4 hospitalisées (30,77 %) ont subi un état de choc.

- ✓ Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) s'est présenté chez 3 patientes, soit dans 23,08 % des cas.
- ✓ Un œdème aigu du poumon (OAP) a été objectivé chez une seule patiente au cours de son hospitalisation, soit dans 7,7 % des cas.
- ✓ Au total, 4 patientes ont développé une défaillance multi-viscérale. Celle-ci a donc fait l'objet de 30,77 % des cas.
- ✓ Enfin, 3 patientes sont décédées suite à l'état de choc et à la défaillance multi-viscérale. Ainsi, la mortalité dans notre série a atteint les 23,08 %.

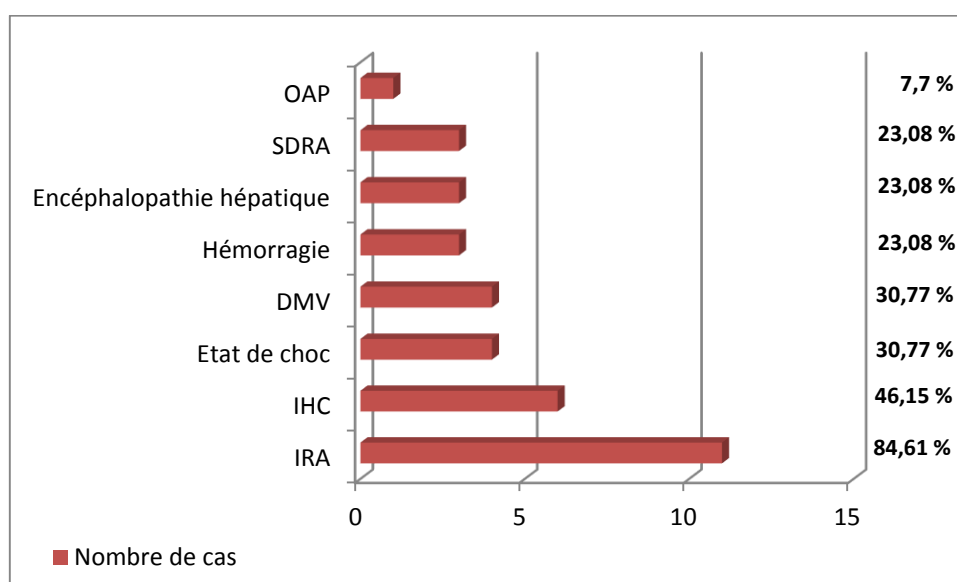


Figure 21 : Répartition selon les principales complications maternelles.

(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez une même patiente)

F.Prise en charge thérapeutique

1.Traitement symptomatique :

a. Mise en condition :

- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié d'un monitoring standard.
- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié d'une voie veineuse périphérique.
- ✓ 6 patientes ont bénéficié d'une voie veineuse centrale, soit 46,15 %.

Les principales indications de celle-ci étaient le monitoring des pressions de remplissage (pression veineuse centrale), l'administration des drogues vaso-actives, l'hypokaliémie ou encore la difficulté d'accès veineux périphérique.

- ✓ 6 patientes ont bénéficié d'un cathéter artériel, radial ou fémoral. Celui-ci était nécessaire quant au monitoring de la pression artérielle et de la volémie chez les patientes instables sur le plan hémodynamique, quant à la gazométrie et à la mesure de la variation respiratoire de la pression pulsée en ventilation contrôlée (delta PP).
- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié d'un sondage urinaire.
- ✓ 6 patientes ont eu besoin d'une sonde naso-gastrique, soit 46,15 %.
- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié d'un monitoring de la diurèse :
 - Celle-ci était conservée chez 6 patientes, soit dans 46,15 % des cas ;
 - 5 patientes étaient oligo-anuriques, soit 38,46 %.
 - Une reprise de la diurèse a été notée chez 3 de ces patientes, dont 2 après prise de diurétique et une après avoir bénéficié d'une hémodialyse.
 - L'oligo-anurie a cependant persisté chez les 2 autres patientes, celles-ci sont ensuite décédées.
 - 2 cas étaient anuriques, soit 15,38 %. La diurèse s'est par la suite améliorée chez ces 2 patientes après réhydratation et administration de diurétiques.

b. Remplissage vasculaire :

- ✓ Toutes les patientes ont bénéficié d'un remplissage vasculaire :
- en cristalloïdes :
 - à type de sérum salé 0,9% dans 100 % des cas ;
 - à type de Ringer Lactate dans 46,15 % des cas (6).
- Tandis qu'il n'y a eu recours aux colloïdes en aucun cas.
- ✓ Un apport glucidique à travers le sérum glucosé (5, 10 ou 30%) a été réalisé chez toutes les patientes.
- ✓ 5 patientes ont bénéficié d'un apport d'albumine humaine, soit 38,46 %.
- ✓ 6 patientes ont eu recours à un support nutritionnel par voie entérale 46,15 %, tandis qu'aucun cas d'alimentation parentérale n'a été noté.

c. Transfusion :

- ✓ 10 patientes ont bénéficié d'une transfusion de produits sanguins labiles, soit 76,92 % des cas.
- La transfusion des 3 produits sanguins (CG + CP + PFC) a été enregistrée chez 4 patientes, soit dans 30,77 % des cas.
- 3 patientes ont bénéficié d'une transfusion de 2 produits sanguins (CG + PFC), soit 23,08 % des cas.
- Le plasma frais congelé (PFC) a été transfusé seul chez 2 patientes, soit dans 15,38 % des cas.
- Une seule patiente a bénéficié d'une transfusion de culots plaquettaires seuls, soit 7,7 % des cas.
- ✓ La moyenne de culots globulaires par patiente était de 2 CG, allant d'un minimum de 1 CG à un maximum de 5 CG.
- ✓ La moyenne de culots plaquettaires par patiente était de 9 CP, avec des extrêmes allant de 2 à 13 CP.

- ✓ La moyenne de PFC transfusé était de 2 culots par patientes, avec des extrêmes allant de 1 à 6 culots.

Au total, 9 patientes ont bénéficié d'une transfusion de plasma frais congelé, 7 patientes d'une transfusion de culots globulaires, tandis qu'une transfusion de culots plaquettaires a été enregistré dans 5 cas.

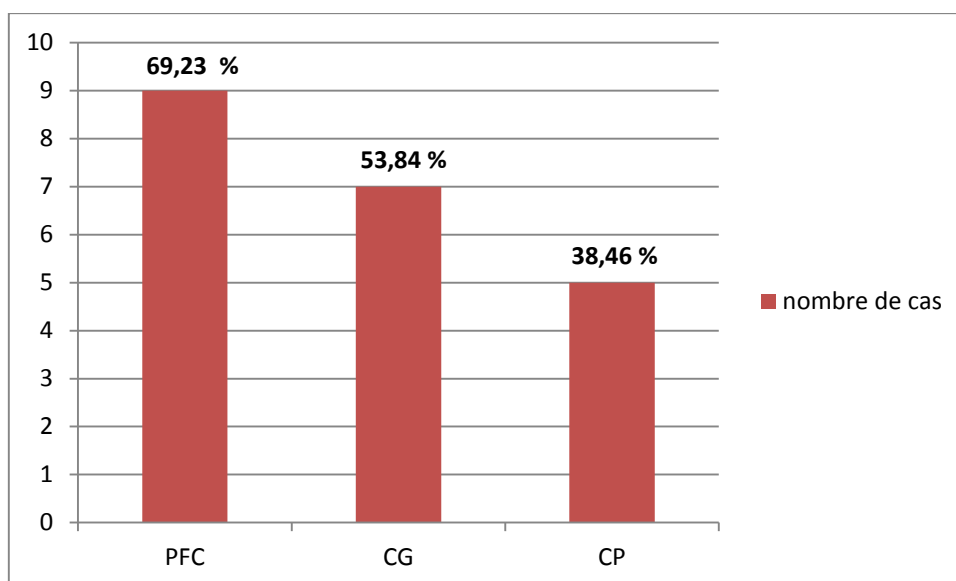


Figure 22 : Répartition selon les produits sanguins transfusés.

(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez une même patiente)

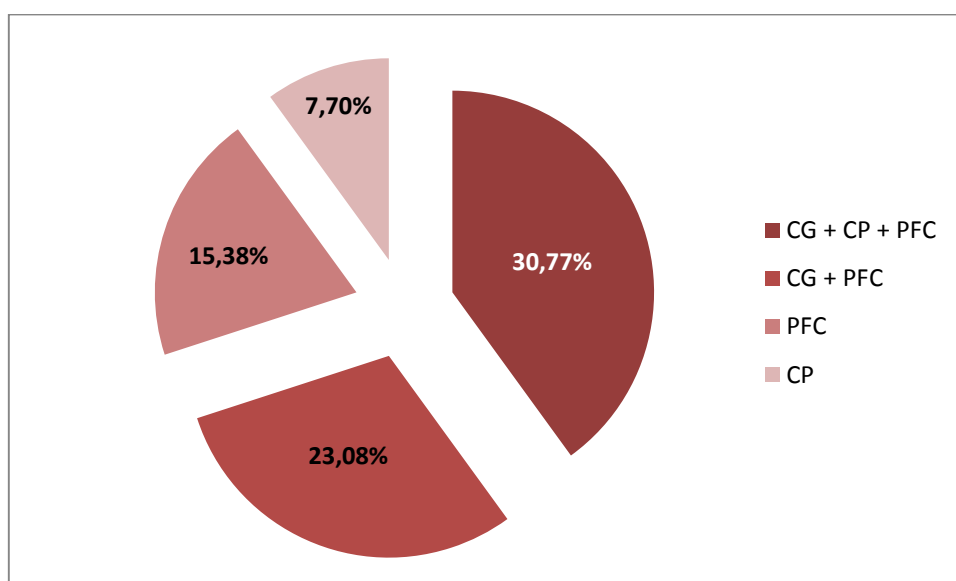


Figure 23 : Répartition selon les formules de transfusion des produits sanguins labiles.

d. Intubation – Ventilation :

6 patientes ont eu la nécessité d'une intubation (césarienne non incluse) et d'une ventilation mécanique, soit 46,15 % des cas, dans le cadre de l'insuffisance hépatocellulaire.

✓ Mis à part la nécessité d'intubation pour anesthésie générale en vue de la césarienne chez 2 des parturientes admises en pré-partum (et dont une a été ré-intubée pour les critères ci-dessous), les indications étaient principalement :

- Neurologiques : chez 4 patientes, soit dans 66,66 % des cas intubés (30,77 % des cas étudiés), pour troubles de conscience avec un GCS profond ;
- Hémodynamiques : dans le cadre d'états de choc avec perturbations des constantes hémodynamiques et circulatoires, chez 2 patientes, soit dans 33,33 % des cas intubés (15,38 % des cas étudiés).

✓ Lors de ces intubations (toutes indications confondues), les inductions se faisaient en séquence rapide, à estomac plein :

- Pré-oxygénation
- Injection d'un hypnotique :
 - Propofol (Diprivan) : dans 100 % des cas ;
- Injection d'un curare :
 - Bromure de rocuronium (Esmeron) : 100% des patientes ;
- Manœuvre de Sellick
- Intubation endo-trachéale
- Morphinique :
 - Fentanyl : dans 83,3 % des cas (5) ;
 - Sufentanil : dans 16,7 % des cas (1).

✓ L'entretien de la sédation se faisait par :

- un hypnotique :

- Propofol : dans 33,3 % des cas (2) ;
- Midazolam : dans 66,7 % des cas (4)
- un morphinique :
 - Fentanyl : dans 100 % des cas.

Les critères d'extubation étaient:

- Respiratoires : Respiration spontanée, régulière, sans signes de lutte, épreuve de tube en T satisfaisante, avec une saturation et une gazométrie correctes.
- Neurologiques : ouverture complète des yeux, compréhension d'ordres simples : réveil complet.
- Stabilité hémodynamique.
- Analgésie correcte.

Parmi ces patientes, trois ont connu une évolution favorable. Par conséquent, deux ont pu être extubées lors du même jour, tandis qu'une patiente l'a été le lendemain. Les trois autres patientes intubées ont par contre connu une évolution moins prospère, puisque les tentatives d'extubation ont échoué dans un contexte de défaillance multi-viscérale suivi de décès.

e. Drogues vaso-actives :

Dans 38,46 % des cas le recours aux drogues vaso-actives a été nécessaire, soit chez 5 patientes.

- La noradrénaline était la drogue la plus utilisée : chez 5 patientes, soit dans 100 % des cas ;
- L'adrénaline (en plus de la noradrénaline) a été utilisée chez une seule patiente, soit dans 20 % des cas ;
- Dans les 20 % des cas restants (une patiente), on a eu recours à la dobutamine (en plus de la noradrénaline).

Tableau 8 : Répartition selon les drogues vaso-actives utilisées.

Drogues VA	Nombre de cas	%
Noradrénaline seule	3	60 %
Noradrénaline + Adrénaline	1	20 %
Noradrénaline + Dobutamine	1	20 %

f. Traitement de l'insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale était oligo-anurique dans 5 cas, anurique dans 2 cas et à diurèse conservée dans 4 cas.

- ✓ 3 patientes ont eu besoin d'une hémodialyse, soit 23,08 %.
- ✓ 7 patientes, soit 53,84 %, ont bénéficié d'un diurétique de l'anse (Lasilix ou Lasilix spécial).
- ✓ Les deux traitements ont été associés chez 2 patientes, soit dans 20 % de ces cas.

g. Traitement de l'encéphalopathie hépatique :

Un traitement par Lactulose (Duphalac) a été nécessaire dans 23,08 % des cas, soit chez 3 patientes.

h. Antibiothérapie :

- ✓ Une antibiothérapie à visée curative a été nécessaire dans 38,46 % des cas, soit chez 5 patientes. Pour :
 - Pneumopathie : dans 2 cas ;
 - Bactériémie : dans 2 cas ;
 - Infection urinaire : dans un seul cas.
- ✓ Les germes mis en évidence étaient :
 - Klebsiella pneumoniae : dans 2 cas ;
 - Staphylococcus aureus : dans un seul cas ;
 - Acinetobacter baumannii : dans un seul cas ;
 - Escherichia coli : dans un seul cas.

✓ Les antibiotiques utilisés étaient :

- Imipénem (Tienam) : dans 3 cas ;
- Ceftazidime (Fortum) : dans un seul cas ;
- Polymyxine E (Colimycine) : dans un seul cas ;
- Amikacine (Amiklin) : dans un seul cas ;
- Amoxicilline protégée : dans un seul cas.

(NB : différents antibiotiques peuvent avoir été utilisés chez une même patientes.)

✓ 2 parturientes (15,38 %), dont l'accouchement s'est fait par voie haute, ont bénéficié d'une antibioprophylaxie à base d'Amoxicilline + Acide clavulanique.

i. Traitement antihypertenseur et sulfate de magnésium :

✓ 4 patientes, pré-éclamptiques, ont nécessité un traitement antihypertenseur, soit 30,77 % des cas.

Les classes utilisées étaient :

- un inhibiteur calcique : la nicardipine (Loxen),
- et antihypertenseur d'action centrale : l'alpha-méthyldopa (Aldomet).

Ces 2 antihypertenseurs ont été utilisés en bithérapie dans 2 cas (50 %), tandis qu'une seule patiente a bénéficié d'une monothérapie à base de nicardipine et une seule à base d'alpha-méthyldopa (25 % chacune).

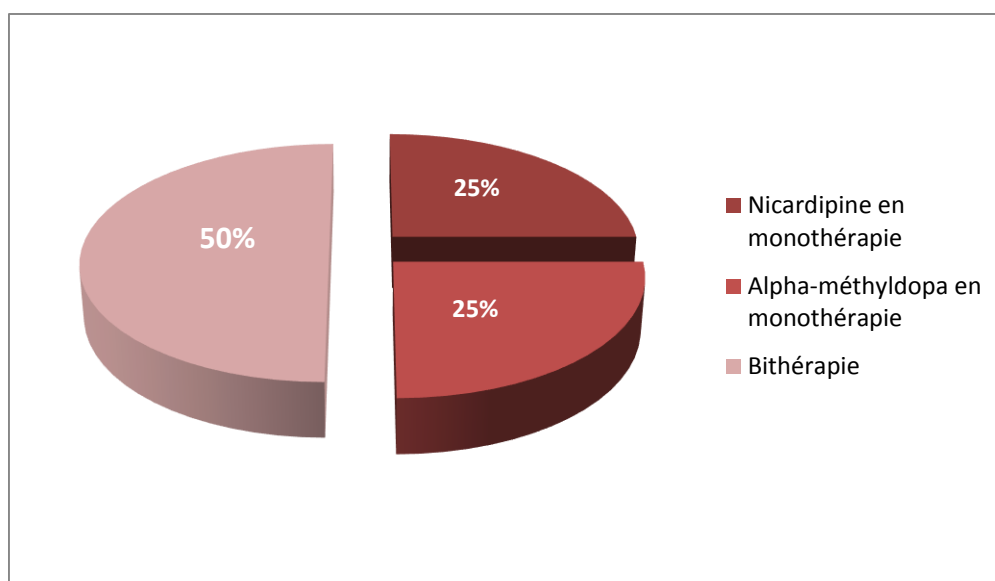


Figure 24 : Répartition selon les produits sanguins transfusés.

- ✓ 3 patientes (23,08 %) présentaient une pré-éclampsie sévère et ont reçu par conséquent 4 g de sulfate de magnésium en IV en 20 min, suivi d'une perfusion continue de 1 g/h pendant les 24 heures.

j. Traitement et prévention des troubles de coagulation et de la maladie thrombo-embolique :

- ✓ La vitamine K (Konakion) a été utilisée chez 6 patientes, soit dans 46,15 % des cas, en guise de prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K.
- ✓ 5 patientes, soit 38,46 %, ont bénéficié d'une prévention de la maladie thrombo-embolique à base (après amélioration du TP) :
 - d'héparine de bas poids moléculaire : Enoxaparine (Lovenox), chez 3 patientes (60 %),
 - et d'héparine non fractionnée : chez 2 patientes, soit dans 40 % des cas.

2. Traitement curatif – l'extraction fœtale :

a. Circonstances et mode d'accouchement :

- ✓ L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 35,5 SA, allant d'un minimum de 27 SA à un maximum de 40 SA.
- ✓ 46,15 % des accouchements étaient donc prématurés.
- ✓ L'accouchement par voie basse était prédominant, concernant 9 parturientes, soit 64,28 % des cas.
- ✓ L'accouchement par voie haute a été réalisé dans 35,72 % des cas (5 parturientes).
- ✓ Il est à noter que chez la parturiente ayant présenté une grossesse gémellaire, l'extraction du premier jumeau s'est faite par voie basse, et que celle du deuxième jumeau, compliqué d'une MFIU, s'est faite par césarienne.

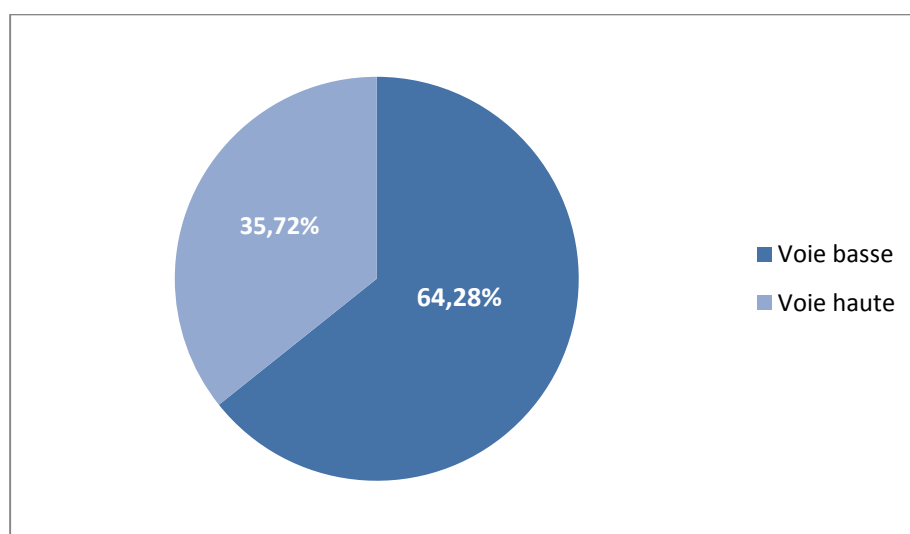


Figure 25 : Répartition selon la voie d'accouchement.

(NB : Il y a eu recours aux 2 modes d'accouchements dans le cas de la grossesse gémellaire).

✓ Il est également à noter que seulement 4 parturientes ont été admises en pré-partum (30,77 %), dont le cas de grossesse gémellaire cité ci-dessus. Par ailleurs, 5 accouchements ont eu lieu :

- 3 par voie basse (75 %). Dans deux de ces cas, la parturiente était en travail lors de son admission. Le 3^{ème} cas concernait le 1^{er} jumeau d'une grossesse gémellaire.
- 2 par voie haute (25 %), dont une césarienne pour sauvetage maternel et une réalisée afin d'extraire le deuxième jumeau. Dans le premier cas, on a une mort périnatale a été enregistrée, tandis qu'il s'agissait d'une mort fœtale in utéro dans le deuxième.

b. Mode d'anesthésie :

En temps normal, l'anesthésie loco-régionale est la technique à privilégier en l'absence de trouble de coagulation. Cependant, 4 des 5 parturientes ayant accouché par voie haute avaient un TP bas. De plus, le TP était inférieur à 50 % chez 3 de ces 4 parturientes. Une seule parturiente avait un TP correcte supérieur à 70 % mais un taux de plaquettes inférieur à 50.000 /mm³.

Par conséquent, la césarienne a été réalisée sous anesthésie générale dans 100 % des cas, selon le protocole suivant :

- ✓ Monitoring : cardioscope, oxymétrie de pouls : saturation pulsée en oxygène (SpO₂), pression artérielle non invasive ;
- ✓ Abord veineux périphérique ;
- ✓ Remplissage vasculaire par des cristalloïdes ;
- ✓ Décubitus latéral gauche (de 10 à 15°) ;
- ✓ Pré-oxygénation à 100 % de FIO₂ ;
- ✓ Rocuronium (1 mg/kg), propofol (2,5 mg /kg), manœuvre de Sellick ;

- ✓ On a eu recours dans un seul cas (PAS>160mmHg) au contrôle de l'hypertension par nicardipine à travers un bolus de 1 mg en IV ;
- ✓ Ventilation O₂ à 100% ;
- ✓ L'entretien de l'anesthésie s'est fait par propofol en perfusion dans 4 cas, et par fluothane dans un seul cas ;
- ✓ Fentanyl 2 à 3 µg/kg, après clampage du cordon ;
- ✓ Amoxicilline (2g) + Acide Clavulanique (1g), après clampage du cordon dans 3 cas et à l'induction dans 2 cas ;
- ✓ Syntocinon (10 UI en IVL +10 UI en perfusion) ;
- ✓ Toutes ces patientes, intubées et ventilées, ont été ensuite admises en réanimation.

c. Etat général néo-natal :

- ✓ À l'accouchement, 2 cas de mort fœtale in utéro (14,29 %) et 1 cas de mortalité périnatale (7,14 %) avaient été enregistrés.
- ✓ Dans les autres cas, le poids de naissance moyen était de 2594 g, allant d'un minimum de 1340 g à un maximum de 3650 g.
- ✓ Au total, 5 nouveaux-nés (vivants) étaient hypotrophes (< 2500 g), soit 45,45 %.
- ✓ 4 nouveaux-nés étaient de sexe féminin, soit 28,57 %, tandis que le sexe masculin représentait 71,43 % des naissances dans notre série.
- ✓ Le score d'APGAR moyen à 5 minutes chez les nouveaux-nés vivants (11) était de 7,8 /10, avec des extrêmes allant d'un score à 2 /10 jusqu'à 10 /10.
- ✓ Par ailleurs, 3 nouveaux-nés étaient souffrants avec un score d'APGAR à 5 minutes inférieur à 7, soit 27,27 % des nouveaux-nés vivants.

Tableau 9 : Répartition selon l'issue néo-natale de la grossesse.

Nouveaux-nés			Nombre de cas	%
MFIU			2	14,29 %
Mort-né			1	7,14 %
Nouveaux-nés vivants	Poids de naissance	Hypotrophie	5	45,45 %
		Poids normal	6	54,55 %
	APGAR à 5 minutes	APGAR à 5 min. < 7	3	27,27 %
		APGAR à 5 min. ≥ 7	8	72,73 %

G. Évolution

1. Évolution néo-natale :

3 nouveaux-nés, souffrants, ont nécessité un transfert en réanimation néo-natale, soit 27,27 % des nouveaux-nés vivants (21,42 % au total).

Parmi ces 3 cas, 1 seul est décédé, soit 9,09 % des nouveaux-nés vivants.

57,14 % des cas (8) présentaient une période périnatale ordinaire.

Au total, le taux de mortalité fœtale et néo-natale était de 28,57 % :

- 2 MFIU,
- Une mort périnatale,
- et un décès post-natal.

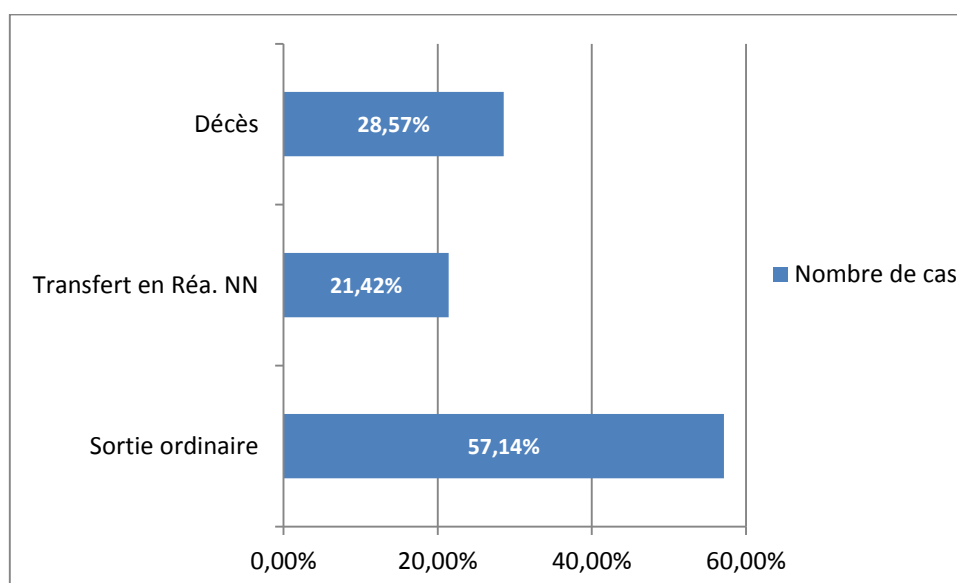


Figure 26 : Répartition selon l'évolution fœtale et néo-natale.

(NB : Plusieurs paramètres peuvent être intriqués chez un même nouveau-né)

2.Évolution maternelle :

a. clinique :

- ✓ Après l'extraction fœtale et les traitements symptomatiques, 10 patientes (76,92 %) ont connu une amélioration clinique progressive, à l'approche des 6 jours (en moyenne) suivant l'accouchement. Cette amélioration a été notée sur un seul ou plusieurs plans, dont notamment l'ictère, les troubles de conscience, l'état respiratoire et hémodynamique, bien que certains cas ont manifesté une aggravation transitoire dans les quelques jours suivant immédiatement l'extraction fœtale, à type de saignements gynécologiques récurrents et de fièvre, ainsi que d'épisodes d'instabilité circulatoire.
- ✓ Ces patientes ont quitté le service de manière ordinaire sans aucune nécessité de prise en charge supplémentaire. Par ailleurs, on n'a noté des séquelles cliniques ou biologiques à la sortie que dans un seul cas, chez qui la fonction rénale était encore perturbée, nécessitant un suivi néphrologique.
- ✓ 3 patientes sont décédées, toutes par état de choc et défaillance multi-viscérale attribuables à l'insuffisance hépatocellulaire confirmée. Le taux de mortalité maternelle dans notre série était donc de 23,08 %.
- ✓ Au total, la durée moyenne d'hospitalisation de nos patientes était de 10 jours par patiente. Les extrêmes allaient de 2 à 45 jours.

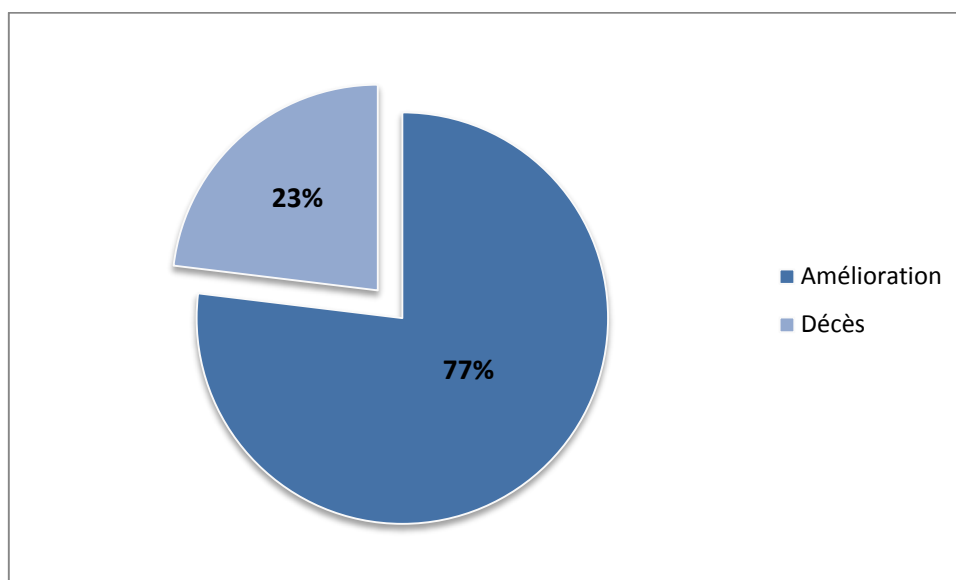


Figure 27 : Répartition selon l'issue du séjour maternel au service de Réanimation mère-enfant.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des 3 patientes décédées.

Cas de décès	Age	Admission en (AN ou PP)	Complications	Délai Décès (en jours du PP)
1 ^{er}	21 ans	PP	IHC, IRA, Etat de choc septique, DMV	J4
2 ^{ème}	30 ans	PP	IHC, IRA, Hémorragie conjonctivale, Encéphalopathie hépatique, SDRA, Etat de choc, DMV	J7
3 ^{ème}	32 ans	PP	IHC, IRA, Encéphalopathie hépatique, SDRA, Etat de choc, DMV	J6

(AN : Anténatal, PP : Post-partum, IHC : Insuffisance hépatocellulaire, IRA : Insuffisance rénale aiguë, DMV : Défaillance Multi-viscérale, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë)

b. biologique :

NB : les chiffres et statistiques concernant les différents bilans réalisés à J+6 de l'extraction fœtale n'incluent que 12 cas au lieu des 13 initiaux. Ceci est dû au fait qu'une patiente est décédée 4 jours après le post-partum.

✓ L'anémie :

- Avant l'extraction fœtale, le taux moyen de l'hémoglobine était de 10,06 g/dl. 6 patientes étaient anémiques (Hb < 10,5 g/dl), soit 46,15 % des cas.
- 3 jours après l'extraction, le taux moyen de l'hémoglobine était de 8,82 g/dl. 10 patientes étaient anémiques, soit 76,92 % des cas.

Le taux d'hémoglobine a baissé dans 9 cas, s'est amélioré chez 2 et est resté normal chez 2 patientes.

- À 6 jours du post-partum, le taux d'hémoglobine moyen était de 8,81 g/dl. 9 patientes étaient toujours anémiques (75 %), 4 d'entre elles ont cependant vu leur taux d'hémoglobine s'améliorer. Celui-ci est resté constant dans 4 cas, a baissé chez 2 patientes et est resté normal chez 2 autres.

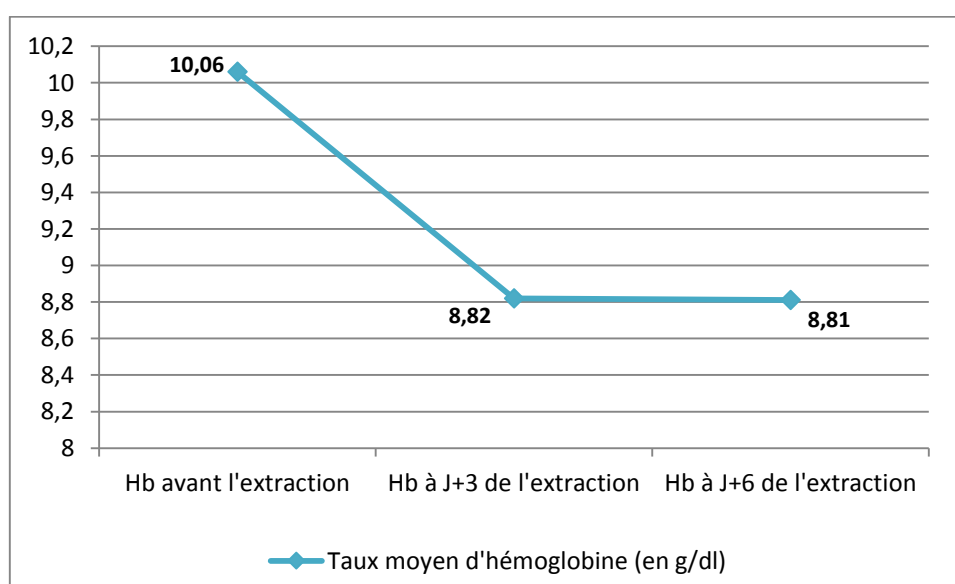


Figure 28 : Evolution des taux d'hémoglobine après l'extraction fœtale.

✓ La thrombopénie :

- Avant l'extraction fœtale, le taux moyen de plaquettes était de 104 538 éléments /mm³. 9 patientes (69,23 %) avaient une thrombopénie (Pq < 150 000 /mm³), dont 3 avaient un taux inférieur à 50 000 /mm³.
- 3 jours après l'extraction, le taux moyen de plaquettes était de 85.846 /mm³. 12 patientes (92,30 %) avaient une thrombopénie, dont 3 avaient un taux inférieur à 50.000 /mm³.

Le taux de plaquettes a baissé chez 7 patientes, s'est amélioré chez 5 et est resté normal chez une seule.

- 6 jours après l'extraction, le taux moyen de plaquettes était de 110.067 éléments /mm³. 8 patientes avaient une thrombopénie (66,7 %). 4 d'entre elles avaient des plaquettes inférieures à 50.000 /mm³, dont 2 sont ensuite décédées. D'un autre côté, 7 patientes ont amélioré leurs chiffres de plaquettes, dont 4 qui ont vu leur taux de plaquettes se normaliser.

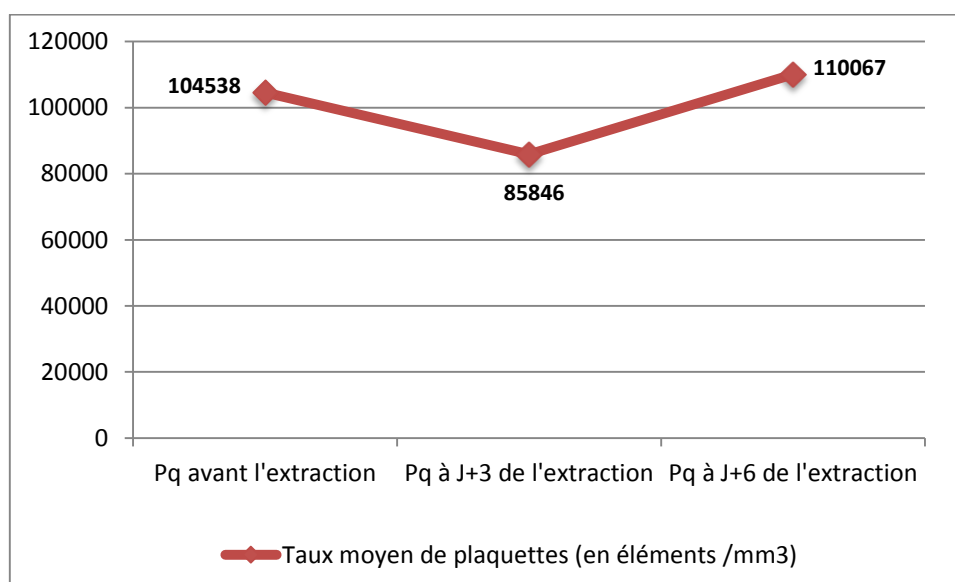


Figure 29 : Evolution des taux moyens de plaquettes après l'extraction fœtale.

✓ L'hyperleucocytose :

- Avant l'extraction fœtale, le taux moyen des leucocytes était de 20 294 éléments /mm³. 11 patientes présentaient une hyperleucocytose (leucocytes > 11 000 /mm³), soit 84,61 % des cas.
- 3 jours après l'extraction, le taux moyen des leucocytes était de 19 325 /mm³. 12 patientes avaient une hyperleucocytose, soit 92,30 % des cas.
Le taux de leucocytes a augmenté chez 5 patientes, mais s'est amélioré chez 8.
- À 6 jours du post-partum, le taux moyenne des leucocytes était de 15 225 éléments /mm³. 7 patientes avaient une hyperleucocytose, soit 58,33 %.
Le taux de leucocytes s'est amélioré chez 8 patientes, parmi lesquelles 3 ont connu un retour à la normale des leucocytes, tandis que ces derniers ont augmenté chez 2 autres patientes.

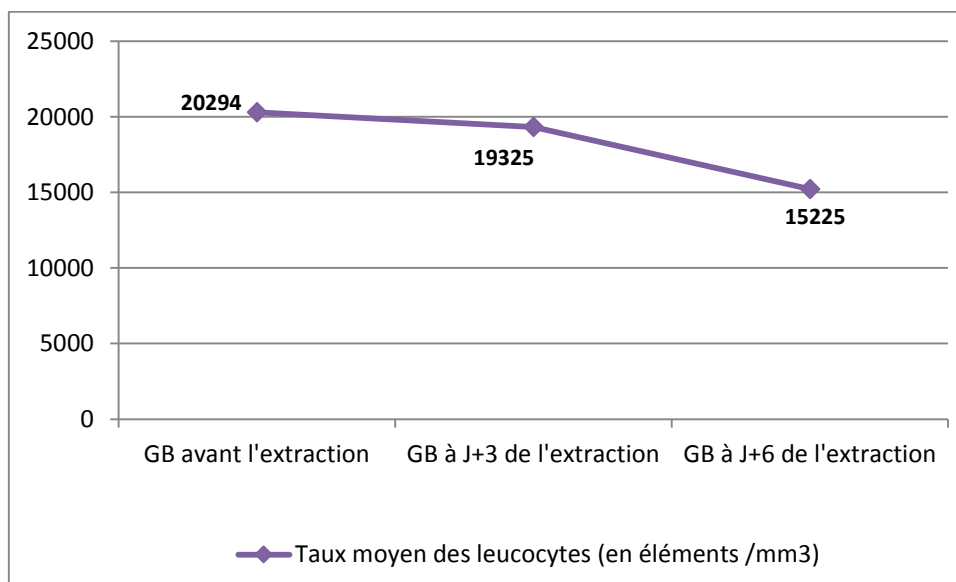


Figure 30 : Evolution des taux moyens de leucocytes après l'extraction fœtale.

✓ Bilan hépatique :

- Avant l'extraction fœtale, 12 patientes (92,30 %) avaient une cytolysé hépatique, avec un taux moyen de GOT à 301,53 UI /L, soit un taux 8,6 fois la normale.
- 3 jours après l'extraction, une cytolysé hépatique a été objectivée chez 11 patientes (84,61 %), avec un taux moyen de GOT à 141 UI /L, soit un taux 4 fois la normale.

Le taux de GOT a augmenté chez 6 patientes, s'est amélioré chez 5 patientes et s'est normalisé chez 2.

- 6 jours après l'extraction, la cytolysé hépatique faisait encore l'objet de 9 patientes (75 %), avec un taux moyen de GOT à 93 UI/L (2,6 fois la normale). Mais il est important à noter que ce dernier s'est amélioré chez 5 patientes, dont 2 ayant connu une normalisation de leur bilan de cytolysé. En contrepartie, ce dernier est resté constant dans 5 cas et a continué à respecter les seuils de la normale dans les 2 cas restants.

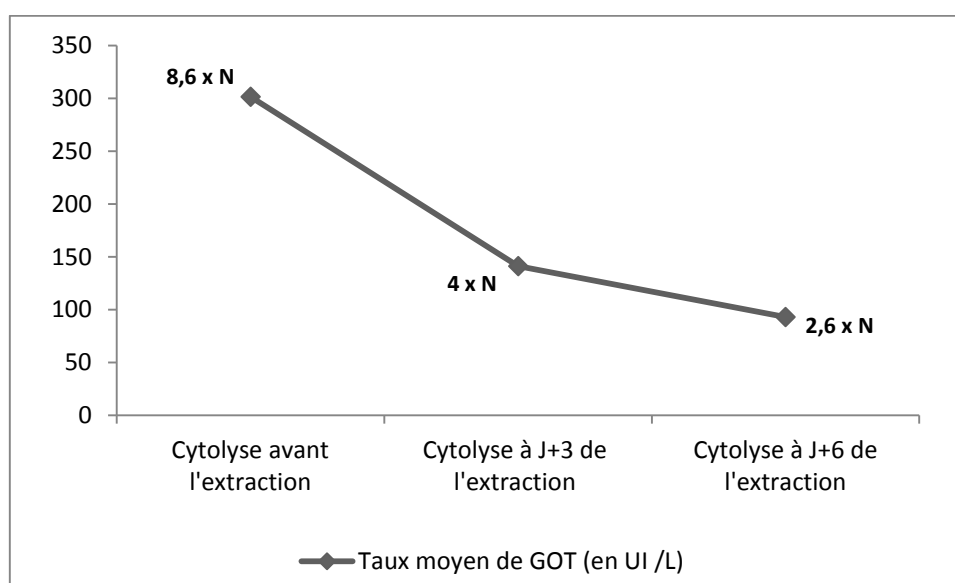


Figure 31 : Evolution de la cytolysé hépatique (en moyenne) après l'extraction fœtale.

- Le taux moyen de bilirubine totale avant l'extraction était de 111,38 mg/l. Celle-ci était élevée par rapport à la normale chez 11 patientes, soit 84,61 % des cas.
- 3 jours après l'extraction fœtale, le taux moyen était de 133,5 mg/l. La bilirubine totale était élevée par rapport à la normale chez 12 patientes, soit 92,30 % des cas. Elle a augmenté chez 8 patientes, s'est améliorée chez 4 et est restée normale chez une seule.
- À 6 jours du post-partum, le taux moyen de bilirubine totale était de 111,8 mg/l. Celui-ci était toujours élevé chez 11 patientes (91,66 %), mais avec une amélioration chez 8 d'entre elles. On note également 3 cas dont le taux de BT a augmenté, parmi eux on trouve 1 cas de décès, et un cas ayant gardé ses chiffres normaux de bilirubine durant son hospitalisation.

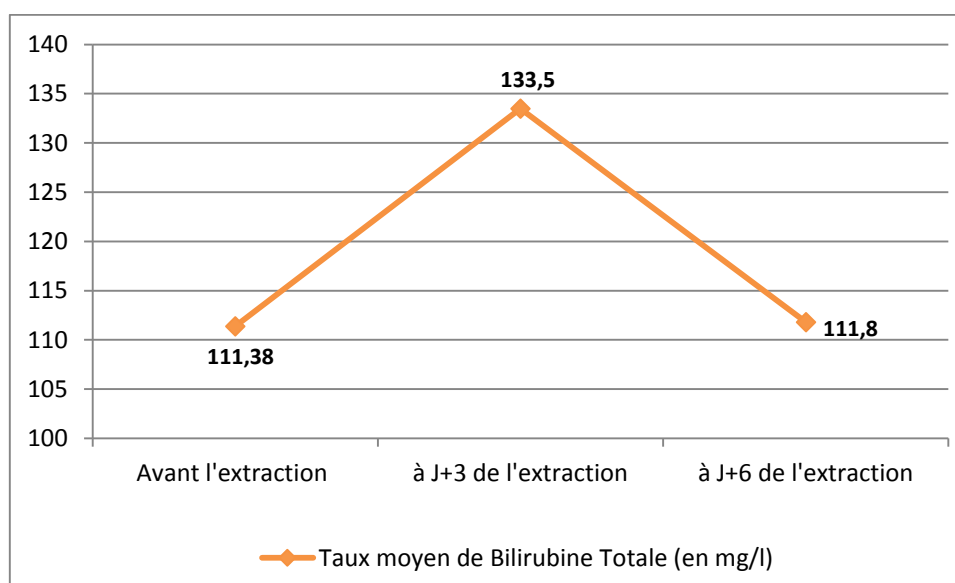


Figure 32 : Evolution des taux moyens de bilirubine totale après l'extraction fœtale.

✓ Le taux de prothrombine :

- Avant l'extraction fœtale, le taux de prothrombine moyen était de $49,12 \pm 24,54$ %.

Le TP était diminué chez 11 patientes, soit 84,61 % des cas. Parmi celles-ci, 7 avaient un TP inférieur à 50 %, soit 53,84 % des cas.

- 3 jours après l'extraction, le taux de prothrombine moyen était de $62,31 \pm 25,25$ %. Le TP était diminué chez 6 patientes, soit 46,15 % des cas. Celles-ci avaient toutes un TP inférieur à 50 %.

Il s'est par-contre amélioré chez 8 patientes (dont 5 normalisations), a diminué chez 4 et est resté normale chez une seule.

- 6 jours après l'extraction, le taux de prothrombine moyen était de $77,83 \pm 20$ %. Le TP était diminué chez 3 patientes, soit dans 25 % des cas, dont 2 cas au TP inférieur à 50 %. D'une autre part, le TP s'est amélioré chez 5 patientes, est resté normal chez 6 et a diminué dans un seul cas.

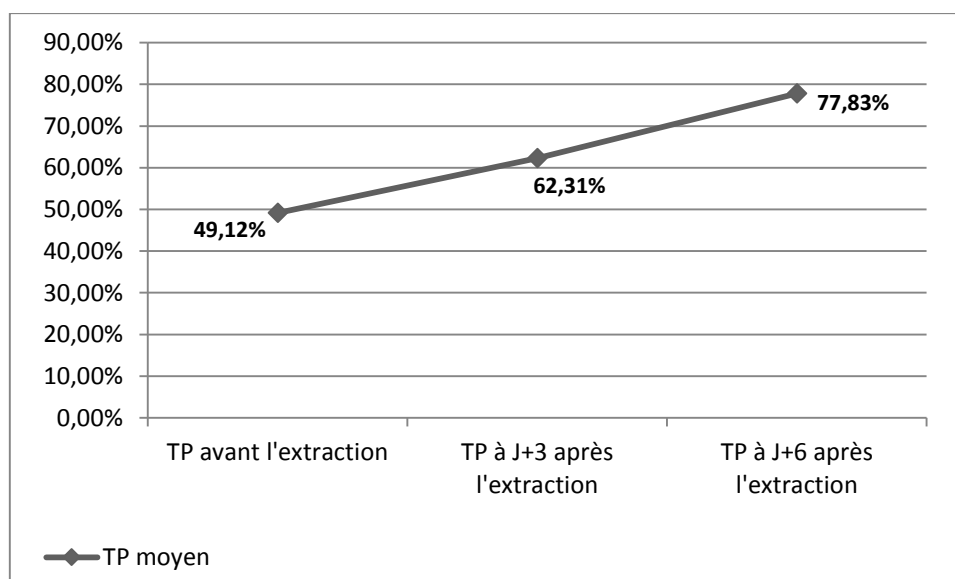


Figure 33 : Evolution du Taux de Prothrombine moyen après l'extraction fœtale.

✓ L'insuffisance rénale :

- Avant l'extraction fœtale, 10 patientes présentaient une insuffisance rénale, soit 76,92 % des cas (la fonction rénale, normale à ce stade chez une patiente admise en réanimation en post-partum, est devenue pathologique au moment du diagnostic, portant donc ensuite le nombre d'insuffisants rénaux à 11).

Le taux moyen de créatininémie était de 36,07 mg/l.

- 3 jours après l'extraction, une insuffisance rénale a été objectivée chez 7 patientes, soit 53,84 % des cas.

Le taux moyen de créatininémie était de 35,7 mg/l. Il a augmenté chez 6 patientes, est resté normal chez une seule et s'est amélioré chez 5, dont 4 ont vu leur créatinine se normaliser.

- À 6 jours du post-partum, l'insuffisance rénale faisait l'objet de 5 patientes (41,66 %). Le taux moyen de créatininémie était de 27,5 mg/l. Celui-ci s'est amélioré chez 2 patientes (dont on compte une normalisation), a augmenté chez 3, est resté constant chez une seule et est à continuer à respecter la normale chez 6 patientes.

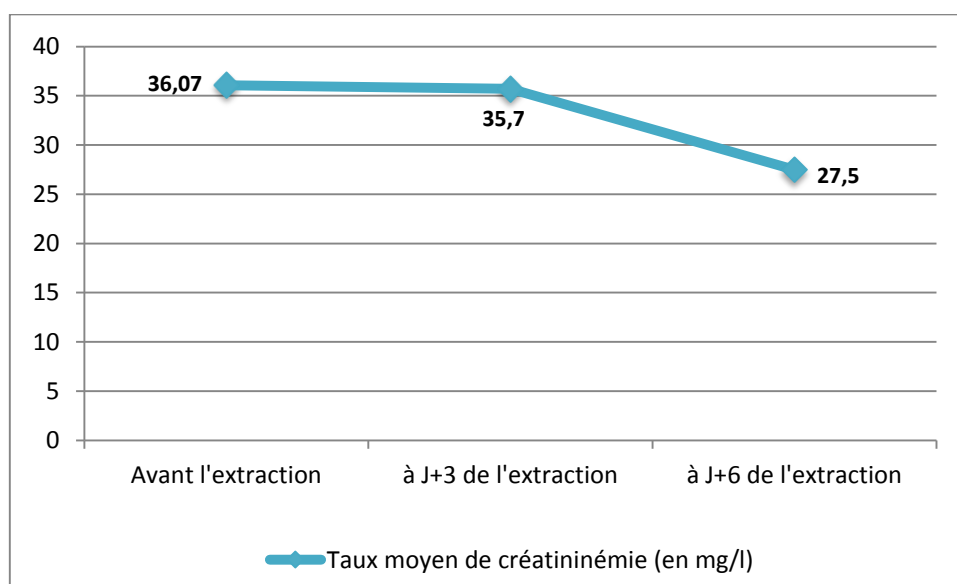


Figure 34 : Evolution du taux moyen de créatinine après l'extraction fœtale.

Nous pouvons donc conclure qu'excepté les taux d'hémoglobine et la fréquence des patientes anémiques, tous les paramètres biologiques pris en considération dans le cadre de la SHAG ont connu une amélioration au bout d'une semaine suivant le traitement curatif qu'est l'extraction fœtale, et que celle-ci faisait suite, comme le précise la littérature dans la majorité des études, à une aggravation transitoire très commune. De même pour les fréquences de ces anomalies biologiques dans notre série, dont la majorité a logiquement diminué 6 jours après l'accouchement (figure 35).

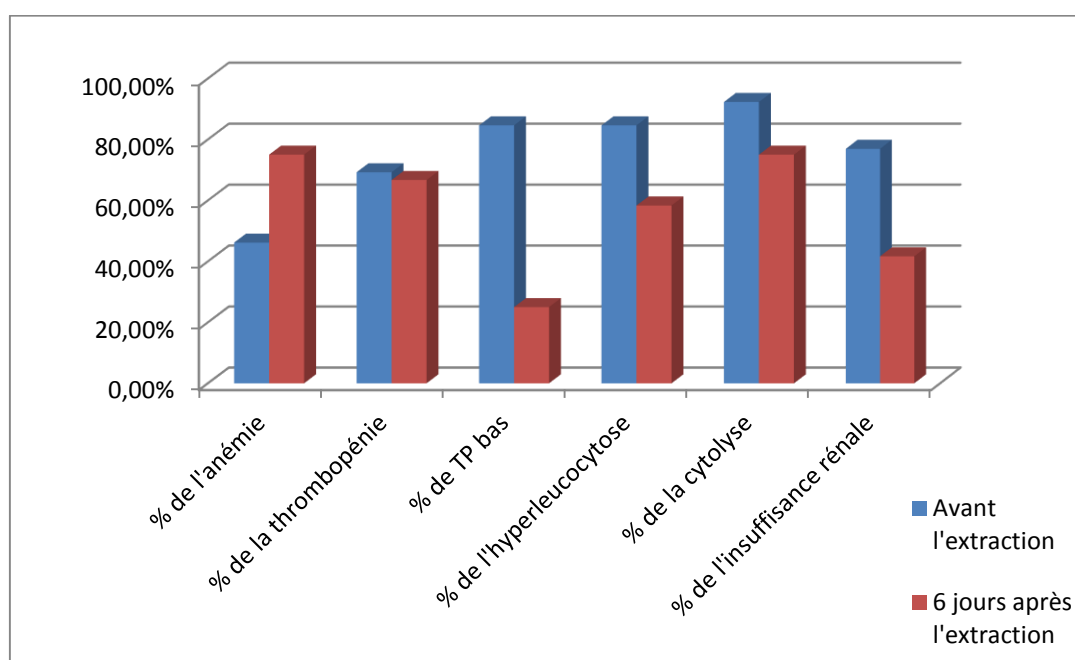


Figure 35 : Evolution des fréquences des anomalies biologiques dans notre série une semaine environ après l'extraction fœtale.

DISCUSSION

A. Epidémiologie

1. L'âge maternel :

- ✓ Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 32,15 ans avec des extrêmes d'âge allant de 20 à 41 ans.
 - 2 de nos patientes, soit 15,39% avaient un âge inférieur à 30 ans.
 - 7, soit 53,84%, étaient âgées entre 30 et 35 ans.
 - Enfin, 4 patientes (30,77%) excédaient les 35 ans.
- ✓ Selon H. Hssini et Al [75], l'étude menée au sein du CHU Ibn Sina de Rabat a objectivé une moyenne d'âge de 36,25 ans, avec des extrêmes allant de 32 à 41 ans.
 - Toutes les patientes (4) avaient un âge supérieur à 30 ans.
 - Une seule (25 %) avait un âge compris entre 30 et 35 ans.
 - Un âge supérieur à 35 ans était le cas 75 % des patientes.
- ✓ Dans une étude menée au sein de l'hôpital Beaujon en France [61], portant également sur 4 parturientes, l'âge moyen était de 27 ans, allant d'un minimum de 20 ans à un maximum de 33 ans.
 - 50 % des cas avaient un âge inférieur à 30 ans.
 - 50 % étaient âgées entre 30 et 35 ans.
 - Aucune patiente n'excédait les 35 ans.
- ✓ Dans la série de Michael F. Fesenmeier et Al, à propos de 16 cas (entre 1993 et 2003 aux États-Unis), l'âge maternel moyen était de 30,5 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 41 ans. [53]
- ✓ Selon une étude menée au sein de l'hôpital de Parkland au Texas à propos de 51 cas entre 1975 et 2012, la moyenne était de 27,4 ans allant d'un minimum de 15 ans à un maximum de 42 ans. [72]

Tableau 11 : Age maternel moyen et catégories d'âges

Etudes	Age moyen	Age < 30 ans	30 ≤ Age ≤ 35	Age > 35 ans
Notre série	32,15 ans	15,39 %	53,84 %	30,77 %
Hssini et Al	36,25 ans	0 %	25 %	75 %
Hôpital beaujon	27 ans	50 %	50 %	0 %
Fesenmeier et Al	30,5 ans	NC	NC	NC
Hôpital Parkland	27,4 ans	NC	NC	NC

(NC = Non communiqué)

2. Age gestationnel à l'admission :

- ✓ Dans notre étude, 9 de nos patientes ont été admises en post-partum, soit un taux de 69,23 %.

4 parturientes ont été admises en pré-partum (30,77 %), 3 étaient à leur 3^{ème} trimestre et une seule à la fin de son 2^{ème} trimestre.

L'âge gestationnel moyen chez ces parturientes (admises en pré-partum) était donc de 32,5 SA.

- ✓ Dans la série de Michael F. Fesenmeier et Al portant sur 16 cas [53], seulement 5 patientes ont été retenues en post-partum, soit un taux de 31,25 %, contre 11 patientes (68,75 %) dont la grossesse était en cours.

Chez ces 11 parturientes, l'âge gestationnel moyen était de 34,6 SA.

Dans cette étude, aucune parturiente n'a été admise lors de son 2^{ème} trimestre.

- ✓ Dans l'étude de M. Knight et Al comprenant 57 cas [69], 74 % des patientes (42) ont été admises au cours de leur gestation, tandis que les 26 % du restant des cas l'ont été en post-partum.

Chez ces 42 parturientes, l'âge gestationnel moyen était de 36 SA. Parmi elles, deux ce sont présentées lors de leur 2^{ème} trimestre, soit 4,76 %.

- ✓ Dans la série de l'hôpital Beaujon en France portant sur 4 parturientes, une seule patiente (25 %) a été admise lors de son 2^{ème} trimestre de grossesse. [61]

Ces résultats, ainsi que ceux de notre série, concordent donc avec la littérature où la stéatose hépatique aiguë gravidique est citée comme une maladie qui survient quasi-exclusivement au 3^{ème} trimestre de grossesse, habituellement vers la 35^{ème} SA, avec de rares cas se manifestant au 2^{ème} trimestre. [49, 52]

Tableau 12 : Age gestationnel moyen à l'admission.

Etudes	Post-Partum	Anté-partum		
		Age gestationnel moyen	3 ^{ème} trimestre	2 ^{ème} trimestre
Notre série	69,23 %	32,5 SA	75 %	25 %
Fesenmeier et Al	31,25 %	34,6 SA	100 %	0 %
Knight et Al	26 %	36 SA	95,24 %	4,76 %
Hôpital Beaujon	0 %	32 SA	75 %	25 %

3.Antécédents :

✓ Dans notre série, 5 des patientes hospitalisées n'avaient aucun antécédent, soit 38,46 %. 8 (61,54 %) avaient par-contre des antécédents notables :

- 4 patientes (30,77 %) ont signalé des antécédents d'avortement ;
- un MFIU a été rapporté chez 3 d'entre elles (23,08 %) ;
- et un antécédent de Pré-éclampsie a été retrouvé chez une seule patiente (7,7 %).

Il est à noter qu'aucun antécédent de stéatose hépatique aiguë gravidique n'a été relevé dans notre série.

✓ Dans la série de M. Knight et Al [69], 6 % des patientes présentaient des antécédents :

- de pré-éclampsie dans 4 % des cas,
- et de stéatose hépatique aiguë gravidique dans 2 % des cas.

✓ Dans la série de M. Bahloul et Al à propos de 22 cas, un antécédent de stéatose hépatique aiguë gravidique a été noté (4,5 %). [71]

✓ Dans l'étude menée au sein de l'hôpital Beaujon, une seule patiente avait un antécédent notable (25 %) à type d'avortement. [61]

4.Gestités et parités :

Selon la littérature, la SHAG se présente le plus souvent chez des femmes primipares. Elle a été aussi mise en évidence de manière plus fréquente au cours des grossesses gémellaires, et a été également objectivée dans le cadre des grossesses triples, la grossesse multiple pouvant constituer un facteur contributif au développement de la maladie. [49, 50, 51]

- ✓ Dans notre série, La moyenne de gestité était de 3. 15,38 % étaient des primigestes, 23,08 % des paucigestes et 61,54 % des multigestes.

La moyenne de parité était de 2.

- 3 parturientes étaient nullipares, soit 23,08 % ;
- 3 étaient primipares (23,08 %) ;
- 2 étaient paucipares (15,38 %) ;
- et 5 étaient multipares (38,46 %).

Il est à noter qu'une seule parturiente (7,7 %) présentait une grossesse gémellaire.

- ✓ Dans la série de M. Bahloul et Al [71], 22,7 % des cas étaient des primigestes, 59 % étaient des multigestes.

22,7 % étaient des primipares et 63,6 % étaient multipares.

Il s'agissait d'une grossesse gémellaire dans 18 % des cas.

- ✓ Dans la série de Michael Fesenmeier et Al, 37 % des cas étaient primigestes.

18 % présentaient une grossesse multiple dont 1 grossesse triple. [53]

- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 41 % des cas étaient des nullipares.

14 % présentaient une grossesse gémellaire [72].

- ✓ Selon M.A. Castro et Al, dans une étude menée au sein de l'université Californie du Sud à Los Angeles entre 1982 et 1997 portant sur 28 cas de SHAG, 50 % étaient des nullipares. [76]

- ✓ Dans la série de M. Knight et Al, 61 % des patientes étaient primipares.

18 % présentaient une grossesse gémellaire. [69]

Tableau 13 : Parité et grossesse multiple comparées à la littérature.

Etudes	Notre série	Bahloul et Al.	Fesenmeier et Al.	Knight et Al.	Castro et Al.	Hôpital Parkland
Nulliparité (%)	23,08	NC	NC	NC	50	41
Primiparité (%)	23,08	22,7	NC	61	NC	NC
Grossesse multiple (%)	7,7	18	18	18	NC	14

5. Durée d'hospitalisation :

Peu d'études à propos de la stéatose hépatique aiguë gravidique ont affiché des données concernant la durée d'hospitalisation.

- ✓ Dans la série de Fesenmeier et Al, la durée totale d'hospitalisation de nos patientes au service de réanimation mère–enfant est de 243 jours, avec une moyenne de 15 jours. Les extrêmes allaient de 5 à 58 jours. [53]
- ✓ Pour Castro et Al, la moyenne d'hospitalisation était de 11 jours. Les extrêmes allaient d'un minimum de 4 jours à un maximum de 31 jours. [76]
- ✓ Dans notre série, la durée moyenne d'hospitalisation de nos patientes au service de réanimation mère–enfant était de 10 jours par patiente. Les extrêmes allaient de 2 à 45 jours.

B. Clinique

1. Signes fonctionnels :

La symptomatologie initiale de la stéatose hépatique aiguë gravidique est non spécifique et fait par ailleurs difficilement évoquer le diagnostic.

Des signes généraux, en particuliers digestifs, inaugurent le tableau. On y trouve souvent des nausées et des vomissements. Les douleurs abdominales, communes mais non omniprésentes, peuvent être diffuses mais aussi localisées au niveau de l'hypochondre droit, ou bien épigastriques à type de brûlures pouvant orienter à tort vers une aggravation du reflux œsophagien très fréquent chez la femme enceinte. [52]

Ils peuvent notamment être précédés par un syndrome polyuro-polydypsique de plusieurs semaines. Il traduit un diabète insipide transitoire. D'autres signes sont fréquemment rapportés : asthénie, anorexie, malaise, céphalées, hypertension et/ou protéinurie, syndrome pseudo-grippal. [53]

Cette symptomatologie précède généralement l'apparition de l'ictère et décrit donc ce qu'on appelle logiquement la « phase pré-ictérique ».

La phase ictérique est caractérisée par l'installation d'un ictère cutanéomuqueux. Ce dernier est de type rétionnel précédant généralement l'accouchement de plusieurs jours, mais pouvant aussi se manifester en per ou en post-partum. Un prurit peut y être associé révélant une cholestase intra-hépatique gravidique. L'ictère s'accompagne d'une accentuation de la clinique initiale. [54]

En absence d'une thérapeutique adaptée, l'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie est inévitable. Il existe alors souvent une altération de la conscience pouvant aller de la somnolence, l'agitation et le syndrome confusionnel, jusqu'au coma hépatique. [55]

- ✓ Dans notre série, toutes les patientes (13) présentaient un ictère au moment du diagnostic.
- Des troubles de conscience étaient présents dans 46,15 % des cas (6 cas).
 - 5 patientes manifestaient des vomissements, d'un taux donc de 38,46 %.
 - La douleur abdominale était présente chez 4 patientes (30,77 %) :
 - La douleur était épigastrique chez toutes ces patientes (4).
 - 2 de ces cas, soit 50 %, ont également présenté des douleurs au niveau de l'hypochondre droit.
 - 4 patientes (30,77 %) manifestaient des signes respiratoires à type de polypnée.
 - La polyurie–polydipsie a été évoquée chez 2 cas (15,38 %).
 - 2 cas également présentaient une hémorragie :
 - Il s'agissait d'une hémorragie de délivrance,
 - et d'une hémorragie conjonctivale.
 - Des céphalées ont été notées chez une seule patiente (7,7 %).
- ✓ Pour Reyes et Al [79], dans une étude incluant 12 épisodes de SHAG entre 1975 et 1992 au Chili, l'ictère était le signe clinique dominant, puisqu'il était présent chez toutes les patientes étudiée au moment du diagnostic ;
- Dans une étude menée par Gezi Chen et Al au sein du premier hôpital affilié de l'université de Zhengzhou en Chine, portant sur 44 cas entre 2011 et 2018, 61,4 % des patientes manifestaient un ictère [78] ;
 - Dans une étude menée par P. Vigil–De Gracia entre 1996 et 1999 au Panama, comprenant 10 patientes diagnostiquées d'une stéatose hépatique aiguë gravidique, l'ictère était présent dans 60 % des cas [77] ;
 - Dans l'étude de Bahloul et Al, 55 % étaient ictériques [71] ;
 - Dans la série de Fesenmeier et Al, l'ictère était présent dans 37 % des cas [53] ;

- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 33 % des patientes étaient ictériques [72] ;
- Dans la série de Castro et Al, 28,5 % des patientes avaient manifesté un ictère. [76]

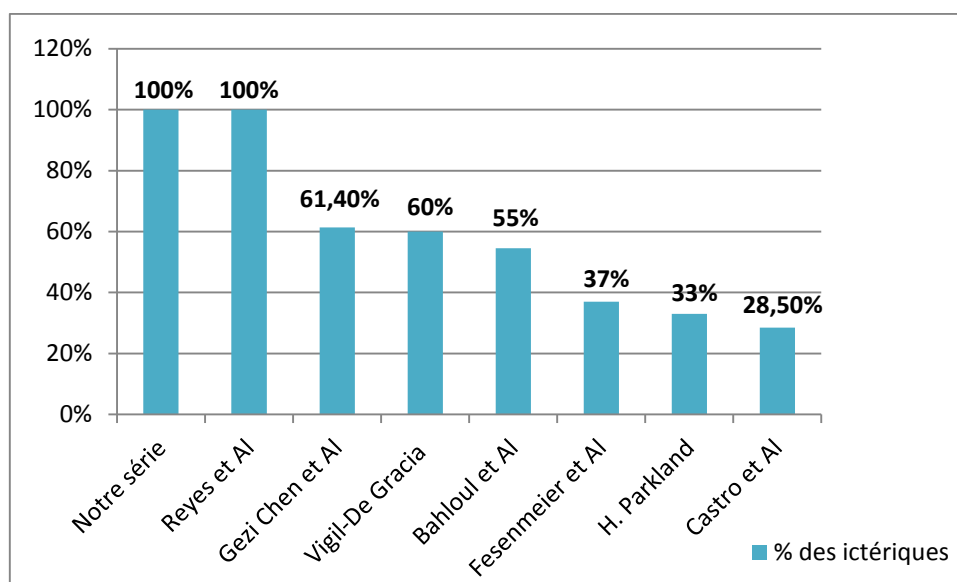


Figure 36 : Fréquence de l'ictère en comparaison à la littérature.

- ✓ Dans la série de Reyes et Al [79], Les vomissements étaient présents dans 83,3 % des cas ;
- les vomissements étaient les plus communs parmi les autres signes cliniques, avec une fréquence estimée à 75 %, dans la série de de Fesenmeier et Al [53] ;
 - Pour Castro et Al [76], les vomissements étaient présents dans 71,4 % des cas ;
 - Dans la série de Vigil-De Gracia [77], 70 % présentaient des vomissements ;
 - Dans l'étude de Bahloul et Al [71], 68 % des cas présentaient des vomissements ;
 - Pour Gezi Chen et Al [78], les vomissements représentaient les plus fréquentes des manifestations cliniques, avec un taux de 63,6 % ;

- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland [72], 57 % des cas présentaient des vomissements au moment du diagnostic.

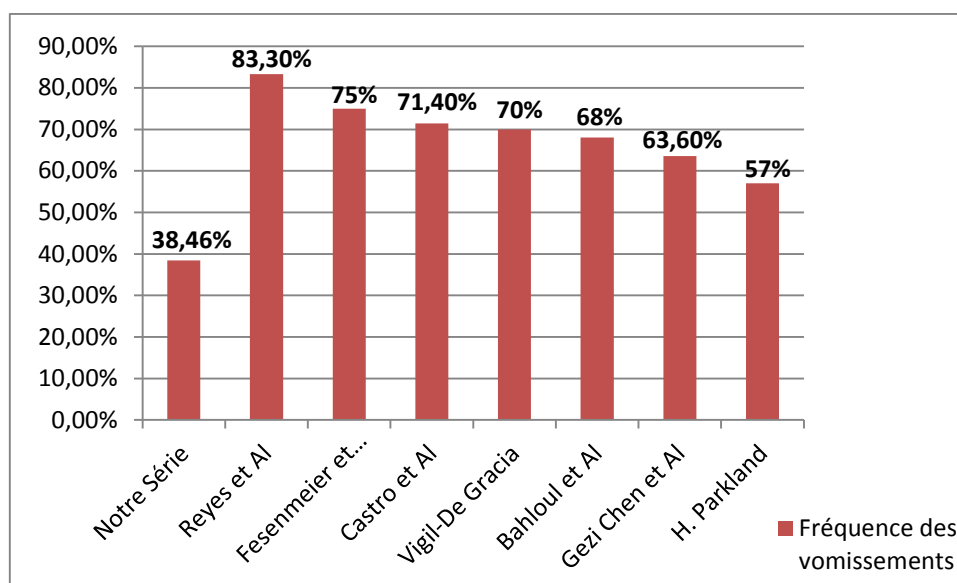


Figure 37 : Fréquence des vomissements en comparaison à la littérature.

- ✓ 70 % des patientes de la série de Vigil-De Gracia avaient des douleurs abdominales (épigastriques). [77]
- Dans l'étude de Bahloul et Al, 54,5 % avaient des douleurs abdominales [71] ;
- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 53 % des cas présentaient des douleurs abdominales [72] ;
- 50 % dans la série de Castro et Al [76] ;
- 50 % dans celle de Reyes et Al [79] ;
- 43 % avaient des douleurs épigastriques dans la série de Fesenmeier et Al [53] ;

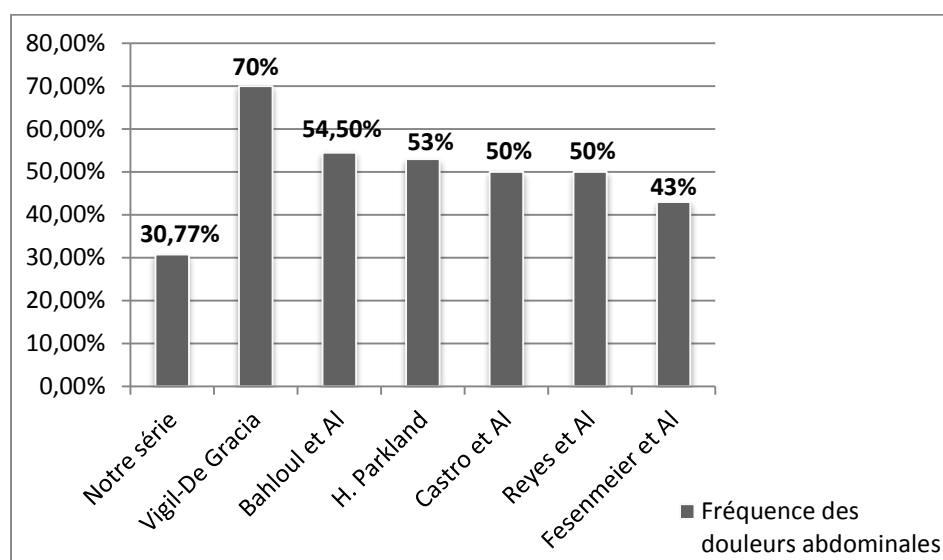


Figure 38 : Fréquence des douleurs abdominales en comparaison à la littérature.

- ✓ Les nausées et vomissements sont donc les signes fonctionnels qui reviennent constamment dans les différentes études en tant que manifestations les plus fréquentes, suivis des douleurs abdominales et de l'ictère.

Ces données s'accordent avec ceux de notre série, mise à part le taux élevé des troubles de conscience qui sont moins fréquemment cités dans la littérature. Il en est de même pour la polydipsie.

Les céphalées, ayant été enregistrées chez une seule patiente dans notre étude, sont par-contre retrouvées assez communément dans plusieurs séries littéraires.

Tableau 14 : Fréquence des céphalées comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Vigil-De Gracia [77]	Castro et Al [76]	Gezi Chen et Al [78]
% des céphalées	7,7 %	40 %	21,4 %	13,6 %

Tableau 15 : Fréquence des troubles de conscience comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Fesenmeier et Al [53]	Bahloul et Al [71]
% des troubles de conscience	46,15 %	37,5 %	23 %

Tableau 16 : Fréquence de la polyurie-polydipsie comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Reyes et Al [79]	Knight et Al [69]
% de la polyurie-polydipsie	15,38 %	75 %	12 %

2.Examen clinique général :

L'examen clinique est souvent pauvre et n'est pratiquement d'aucune aide au diagnostic. Il trouve la patiente généralement apyrétique. Des œdèmes périphériques dans le cadre d'une pré-éclampsie associée, une hépato-splénomégalie et une ascite peuvent se révéler à l'examineur. Les angiomes stellaires peuvent être présents mais ne sont pas très significatifs puisqu'ils ont été fréquemment décrits lors des grossesses normales. [52]

✓ La tension artérielle :

- Dans notre série, la Pression artérielle systolique à l'admission allait d'un minimum de 90 mmHg à un maximum de 190 mmHg, avec une moyenne de 127,7 mmHg.
 - La Pression artérielle diastolique variait entre 50 et 100 mmHg, avec une moyenne de 76,92 mmHg.
 - La pression artérielle systolique était élevée (≥ 140 mmHg) chez 5 admises, soit dans 38,46 % des cas. Elle était supérieure ou égale à 16 mmHg chez 3 cas (23,07 %).

- La pression artérielle diastolique était élevée (≥ 90 mmHg) chez 4 patientes, soit dans 30,77 % des cas. Dans aucun cas elle n'a dépassé les 100 mmHg.
 - Par ailleurs, 38,46 % des patientes étaient hypertendues.
- Dans l'étude de Hssini et Al [75], 3 des 4 patientes étudiées, soit 75 % des cas, étaient hypertendues.
 - La pression artérielle systolique moyenne chez ces patientes hypertendues était de 160 mmHg.
 - La pression artérielle diastolique moyenne chez ces 3 hypertendues était de 93,3 mmHg.
- Dans la série de Gezi Chen et Al, 27,3 % des cas (12 sur 44 étudiés) étaient hypertendus. [78]
- Pour Vigil-De Gracia, 70 % des cas, soit 7 patientes parmi les 10 étudiées, avaient une hypertension artérielle. [77]
- Dans la série de l'hôpital Beaujon, l'hypertension artérielle a été objectivée chez 50 % des patientes à leur admission. [61]
- L'étude menée au sein de l'hôpital de Parkland, cite une hypertension dans 57 % des cas. [72]

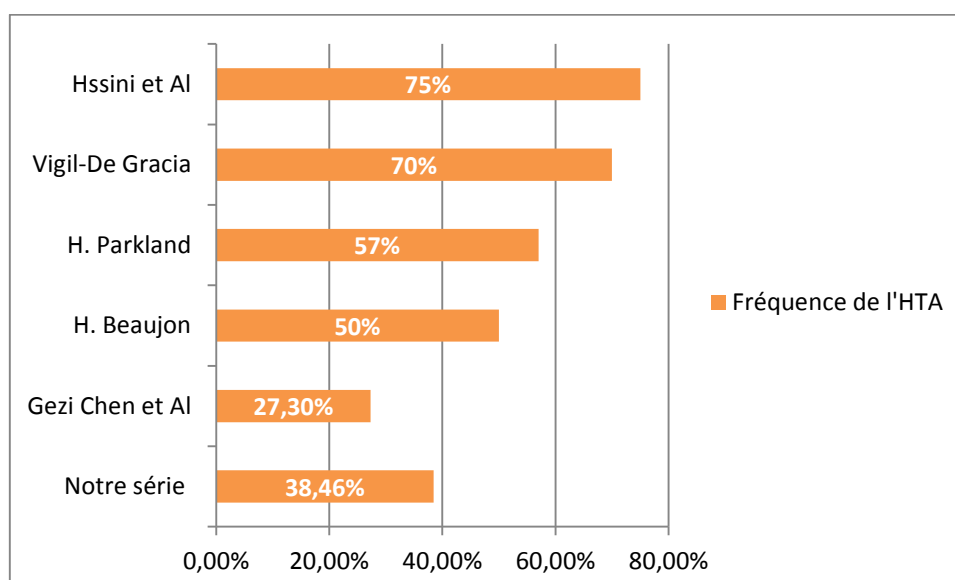


Figure 39 : Fréquence de l'hypertension artérielle en comparaison à la littérature.

✓ L'œdème des membres inférieurs a été retrouvé chez 4 patientes parmi les 13 incluses dans notre étude, soit dans 30,77 % des cas.

- Dans la série de Bahloul et Al, 59 % des cas manifestaient un œdème des membres inférieurs. [71]
- 25 % avaient un OMI dans l'étude de Hssini et Al. [75]
- La série de l'hôpital Beaujon a enregistré les mêmes chiffres que ceux de Hssini et Al, soit 25 %. [61]

Tableau 17 : Fréquence de l'œdème des membres inférieurs comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Hssini et Al	Hôpital Beaujon	Bahloul et Al
% OMI	30,77 %	25 %	25 %	59 %

✓ La protéinurie, mise en évidence par bandelette urinaire, était positive chez 2 de nos patientes (28,57 %).

- Dans la série de Bahloul et Al, la protéinurie était positive chez 27,3 % des patientes. [71]
- 1 seule patiente, soit 25 % des cas, avaient une protéinurie positive dans la série de Hssini et Al. [75]
- Elle était par-contre objectivée dans 70 % des cas dans l'étude de Vigil-De Gracia. [77]

Tableau 18 : Fréquence de la protéinurie positive à la BU comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Bahloul et Al	Hssini et Al	Vigil-De Gracia
Protéinurie positive (%)	28,57 %	27,3 %	25 %	70 %

✓ L'ascite a été retrouvée chez 3 patientes dans notre série, soit dans 23,07 % des cas.

- Dans la série de Gezi Chen et Al, l'ascite a été objectivée chez 17 des 44 patientes étudiées, soit dans 38,6 % des cas. [78]
- Pour Reyes et Al, l'ascite a été retrouvée dans 41,6 % des cas. [79]
- 25 % avaient une ascite dans l'étude de l'hôpital Beaujon. [61]
- Castro et Al ont identifié 5 cas d'ascite parmi les 28 étudiés, soit 17,85 %. [76]

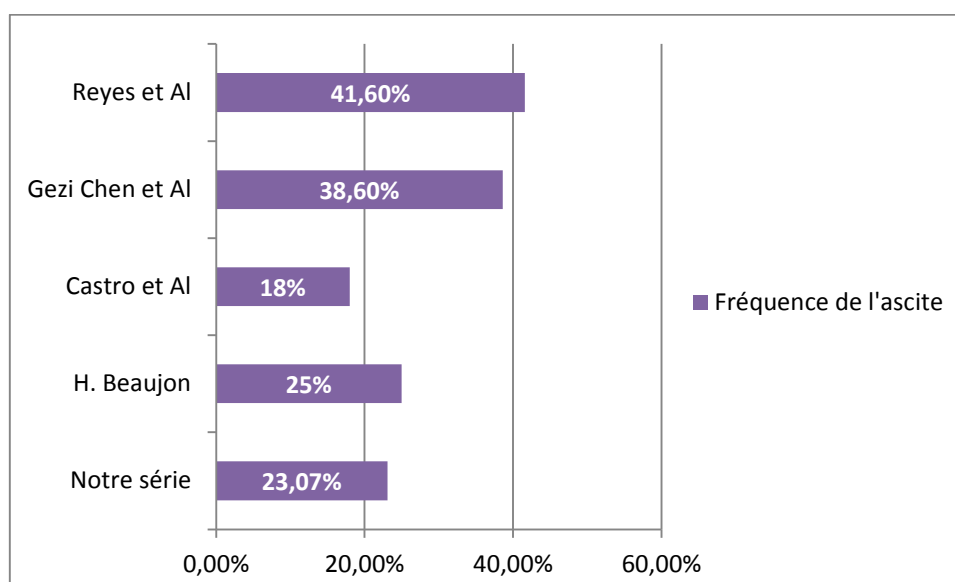


Figure 40 : Fréquence de l'ascite comparée à la littérature.

3. SHAG et Pré-éclampsie :

La relation entre la stéatose hépatique aiguë gravidique et la pré-éclampsie n'a pas été clairement établie, bien que leur association soit fréquente et que des signes cliniques et biologiques soient communs aux 2 entités spécifiques de la grossesse.

À titre d'exemple, l'hypertension artérielle et la protéinurie, principales manifestations de la pré-éclampsie, sont souvent présents dans les cas confirmés de SHAG. De même, la stéatose micro-vésiculaire centrolobulaire, caractéristique de la SHAG, peut être mise en évidence chez quelques patientes pré-éclamptiques selon Minakami et Al [82], dans une étude réalisée au sein de l'hôpital *Jichi Medical School* au Japon sur 41 spécimens hépatiques prélevés depuis 41 patientes pré-éclamptiques avec ou sans dysfonction hépatique évidente entre 1980 et 1986.

D'une autre part, les positions littéraires quant aux 2 pathologies gravidiques divergent. Plusieurs études décrivent la pré-éclampsie et la stéatose hépatique aiguë gravidique comme faisant partie d'une même entité pathologique, comme ça a été le cas pour Riely et Al [83], dans sa série portant sur 9 patientes entre 1975 et 1982 aux

Etats-Unis, et qui a associé ces 2 pathologies sous une seule nomenclature : la toxémie hépatique.

D'autres précisent qu'il existe en réalité de nettes différences histopathologiques, comme pour Rolfes et Al de l'institut américain *Armed Forces Institute of Pathology* à Washington, dans leur étude incluant 35 cas de SHAG publiée en 1985 [84], où l'expression histologique classique de la pré-éclampsie, à type de dépôts péri-portaux de fibrine et de nécrose hémorragique, n'a été objectivée en aucun cas de stéatose hépatique aiguë gravidique.

De plus, Halim et Al suggèrent dans leur étude comparative au sein de 3 départements de gynécologie-obstétrique au Japon, publiée en 1996 [85], que lors du HELLP syndrome dans le cadre d'une pré-éclampsie, des médiateurs inflammatoires sont impliqués tels que les cytokines ou encore les neutrophiles. L'infiltration par ces derniers serait en effet massive dans le cas de la pré-éclampsie tandis qu'elle serait très atténuée dans le cas de la SHAG. Les analyses immunohistochimiques effectués par Halim et Al ont également montré la présence prononcée de l'élastase du poly- nucléaire neutrophile, alors que celle-ci n'était que faiblement présente dans les cas de SHAG. Ces résultats ont également objectivé une présence modérée du TNF α et faible de l'IL-1 β et de l'IL-8 dans les prélèvements en rapport avec la pré-éclampsie à son stade d'atteinte hépatique, tandis que ces facteurs étaient absents dans les spécimens concernant la stéatose hépatique aiguë gravidique.

Si la physiopathologie de la pré-éclampsie et celle de la SHAG sont très distinctes, ainsi que la traduction histologique de leurs lésions hépatiques, Yang et Al avancent dans leur étude publiée en 2002 qu'ils auraient la même origine génétique : en effet, parmi les 35 grossesses documentées d'atteintes soit d'un déficit isolé en LCHAD (long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) ou d'un déficit complet en

MTP (protéine mitochondriale trifonctionnelle), une stéatose hépatique aiguë gravidique a été mise en évidence dans 49 % des cas, tandis qu'une pré-éclampsie avec dysfonction hépatique et un HELLP syndrome ont été mis en évidence dans 11 % des cas. 86 % de ces déficits étaient secondaires à une même mutation : G1528C. [86]

- ✓ Dans notre série, la pré-éclampsie était associée à la SHAG dans 30,77 % des cas (4 patientes).
- ✓ Dans la série de Knight et Al, l'association a été objectivée dans 18 % des cas. [69]
- ✓ Pour Bahloul et Al, 7 des 22 patientes étudiées (47 %) avaient une pré-éclampsie associée à la SHAG. [71]
- ✓ Dans l'étude de Reyes et Al, un seul épisode (8,3 %) était marqué d'une telle association. [79]
- ✓ Un peu plus de la moitié des cas (56 %) étudiés par Fesenmeier et Al associaient les 2 pathologies. [53]
- ✓ Quant à Castro et Al, parmi les 28 patientes incluses dans leur série, cette association intéressait 6 cas (soit 21,4 %). [76]

Tableau 19 : Fréquence de l'association de la pré-éclampsie et de la stéatose hépatique aiguë gravidique comparée à la littérature.

Etudes	% Association Pré-éclampsie – SHAG
Notre série	30,77 %
Bahloul et Al	47 %
Castro et Al	21,4 %
Reyes et Al	8,3 %
Knight et Al	18 %
Fesenmeier et Al	56 %

4. Examen obstétrical :

Les données de l'examen obstétrical ne sont qu'exceptionnellement rapportées dans les études concernant la stéatose hépatique aiguë gravidique.

- ✓ Dans notre série, chez les 4 parturientes dont la grossesse était en cours à l'admission, la hauteur utérine correspondait à l'âge gestationnel sauf chez une seule chez laquelle la HU était inférieur à ce que voudrait la normale.

Dans la série de Hssini et Al, la hauteur utérine correspondait à l'âge gestationnel dans 100 % des cas. [75]

- ✓ Les bruits cardiaques fœtaux étaient négatifs dans la moitié de nos cas (50 %).
Ils étaient négatifs dans 40 % des cas dans l'étude de Hssini et Al.
- ✓ 2 de nos parturientes (50 %) présentaient des contractions utérines. Celles-ci étaient présentes chez 25 % des parturientes de Hssini et Al.
- ✓ Dans notre étude, le col utérin était ouvert dans 50 % des cas (2).
Cela était le cas de 25 % des parturientes dans la série de Hssini et Al.
- ✓ La poche des eaux était intacte chez 3 parturientes (75 %) et rompue chez une seule (25 %).

Pour Hssini et Al, la poche des eaux était intacte chez toutes les parturientes.

C. Paraclinique

1. Biologie :

Les principales altérations au bilan biologique concernent les fonctions hépatique, rénale et de l'hémostase (Tableau 20).

Les transaminases sont modérément augmentées, atteignant un taux avoisinant 10 fois les valeurs normales. Cette élévation peut précéder le début clinique de la maladie de plusieurs semaines. [61]

La bilirubinémie est normale à un stade précoce de la SHAG. Elle augmentera par la suite, surtout au dépend de la bilirubine conjuguée, en ne dépassant que rarement les 170 $\mu\text{mol/L}$. L'hyperbilirubinémie est presque toujours constante. [62]

L'augmentation des taux de phosphatases alcalines (PAL) existe mais n'est pas significative puisqu'elle est également retrouvée lors du 3^{ème} trimestre de toute grossesse normale du fait du passage dans la circulation maternelle de l'iso-enzyme placentaire et à l'élévation de l'iso-enzyme osseuse. [52]

Une hyperammoniémie est souvent rencontrée et est liée à l'insuffisance hépatocellulaire. On peut trouver aussi une élévation de la concentration du liquide céphalo-rachidien en glutamine, conséquence de l'encéphalopathie par défaillance hépatique. [63]

L'hypoglycémie est précoce, constante et sévère, pouvant aggraver ou être responsable de coma. Elle est due à la diminution de la glycogénolyse hépatique secondaire à l'appauvrissement des hépatocytes en glycogène. [56]

Le taux de prothrombine (TP) et les facteurs de coagulation sont normaux en phase précoce. Cependant, les troubles de l'hémostase prennent place au fil de l'évolution de la maladie et de l'installation de l'insuffisance hépatocellulaire. Une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) assombrit alors le pronostic, avec

effondrement des facteurs de coagulation, du fibrinogène, et de l'antithrombine, ainsi que l'apparition des complexes solubles, l'élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D-dimères. Il s'y associe une thrombopénie, pouvant révéler la maladie. [57]

Une hyperleucocytose, habituellement supérieure à 15 000 éléments /mm³, et à prédominance neutrophile, est très fréquemment individualisée par l'hémogramme, mais son origine n'est pas corrélée à une infection. Bien que quasi-caractéristique de la stéatose hépatique aiguë gravidique, elle reste en effet inexpliquée. Par ailleurs, l'hémoglobine et l'hématocrite restent généralement normaux, bien qu'une anémie puisse se révéler en cas de complications hémorragiques. [64]

L'insuffisance rénale est une complication fréquente. Elle est le plus souvent fonctionnelle et de mauvais pronostic. On trouve alors des taux élevés d'urée et de créatinine. Les concentrations en acide urique peuvent être disproportionnellement accrues comparées à celles de la créatinine. Comme l'hypertransaminasémie, l'hyperuricémie peut également précéder le début clinique de la SHAG de plusieurs semaines. [52]

Tableau 20 : Les principaux paramètres biologiques modifiés durant la SHAG.

Bilan Biologique	Modification au cours de la SHAG
Transaminases	↑
Bilirubinémie	↑
PAL	↑
Ammoniémie	↑
Glycémie	↓
Urée	↑
Acide Urique	↑
TP	↓
Fibrinogène	↓
PDF	↑
D-dimères	↑
Leucocytes	↑
Plaquettes	↑

a. L'anémie :

- ✓ Dans notre série, le taux moyen d'hémoglobine était de 9,45 g/dl, avec des extrêmes allant de 5,9 à 14,4 g/dl. 8 patientes présentaient une anémie (considérée à partir d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl), soit 61,53 % des cas.

- ✓ Dans l'étude de Majidi et Vafaeimanesh portant sur 3 cas, effectuée en Iran et publiée en 2013, 2 patientes étaient anémiques (66,6 %). Le taux moyen d'hémoglobine à l'admission était de 9,5 g /dl. [80]
- ✓ Dans la série de Hssini et Al, le taux moyen d'hémoglobine était de 11,6 g /dl. Une seule patiente était anémique, soit 25 % des cas. [75]
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al, 31,5 % des cas avaient une anémie. [71]

Tableau 21 : Taux moyens d'hémoglobine et fréquence de l'anémie comparés à la littérature.

Etudes	Taux moyen d'Hb (g/dl)	Fréquence
Notre série	9,45	61,53 %
Majidi et Vafaeimanesh	9,5	66,6 %
Hssini et Al	11,6	25 %
Bahloul et Al	NC	31,5 %

b. L'hyperleucocytose :

- ✓ Le taux moyen de leucocytes au moment du diagnostic dans notre série était de 20.148 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 4640 à 33.390 /mm³.
En ayant considéré un taux de leucocytes supérieur à 11.000 /mm³ comme une hyperleucocytose, cette dernière a été donc retrouvée chez 12 patientes, soit dans 92,30 % des cas.
Un seul et unique cas présentait un taux de leucocytes normal.
- ✓ Dans la série de Knight et Al, le taux moyen de leucocytes était de 20.700 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 8500 à 46.500 /mm³. 56 des 57 patientes étudiées avaient une hyperleucocytose, soit 98 % des cas. [69]

- ✓ Pour Reyes et Al, le taux moyen de leucocytes était de 18.566 /mm³, allant d'un minimum de 8500 /mm³ à un maximum de 34.200 /mm³. L'hyperleucocytose faisait par ailleurs l'objet de 75 % des cas. [79]
- ✓ Dans la série de Majidi et Vafaeimanesh, le taux moyen de leucocytes était de 19.666 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 16.000 à 27.000 /mm³. Les 3 cas étudiés présentaient tous une hyperleucocytose (100 %). [80]
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, l'hyperleucocytose était quasi-universelle avec un taux de 98 %. [72]

Tableau 22 : Taux moyens de leucocytes comparés à la littérature.

Etudes	Notre série	Knight et Al	Reyes et Al	Majidi et Vafaeimanesh
Taux moyen de leucocytes (/mm ³)	20 148	20 700	18 566	19 666

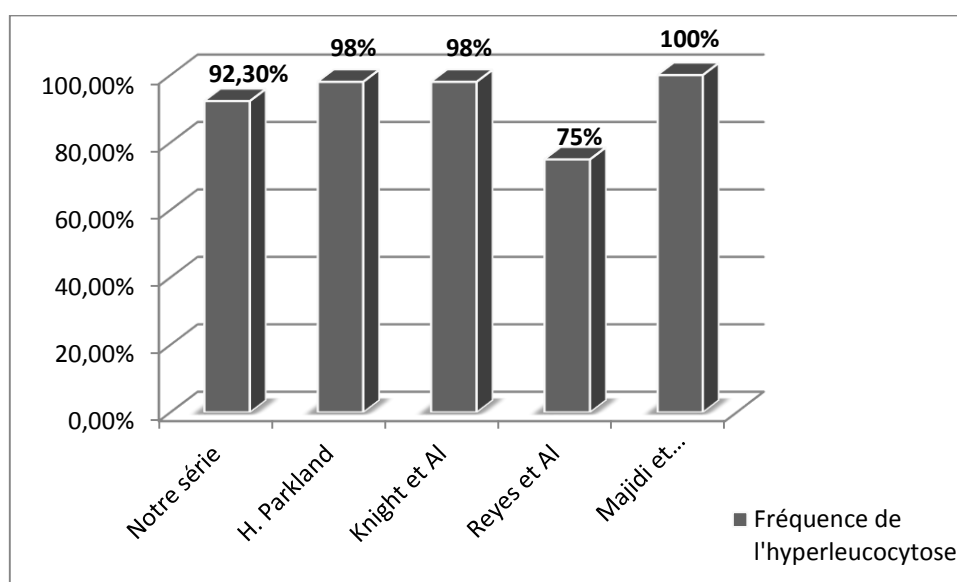


Figure 41 : Fréquence de l'hyperleucocytose comparée à la littérature.

c. La thrombopénie :

- ✓ Dans notre série, le taux moyen de plaquettes au moment du diagnostic était de 94.769 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 14.000 à 259.000 /mm³.

Une thrombopénie (Plaquettes < 150.000 /mm³) a été objectivée chez 10 hospitalisées, soit dans 76,92 % des cas.

Une thrombopénie inférieure à 50.000 éléments /mm³ a été mise en évidence dans 30,77 % des cas (4 cas).

- ✓ Dans la série de Knight et Al, le taux moyen de plaquettes était de 122.000 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 14.000 à 436.000 /mm³.

Une thrombopénie a été objectivée chez 37 parmi les 57 patientes étudiée, soit dans 65 % des cas. [69]

- ✓ Dans l'étude de Hssini et Al, le taux moyen de plaquettes était de 94.500 éléments /mm³, avec des extrêmes allant de 30.000 à 177.000 /mm³.

Une thrombopénie a été retrouvée dans 75 % des cas. Elle était sévère (Pq < 50.000 éléments /mm³) dans 25 % des cas. [75]

- ✓ Dans la série de Majidi et Vafaeimanesh, le taux moyen de plaquettes était de 91.333 éléments /mm³, allant d'un minimum de 60.000 /mm³ à un maximum de 153.000 /mm³. 66,6 % avaient une thrombopénie. [80]

- ✓ Pour Bahloul et Al, une thrombopénie a été retrouvée dans 82 % des cas. Elle était sévère dans 35 % des cas. [71]

- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 69 % des patientes avaient une thrombopénie. 10 % présentaient une thrombopénie sévère. [72]

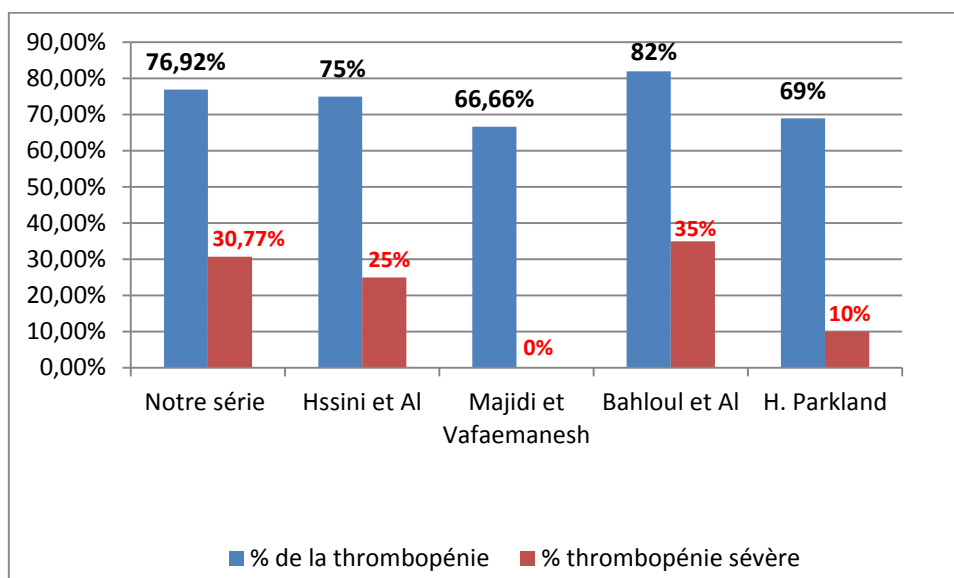


Figure 42 : Fréquence de la thrombopénie comparée à la littérature.

Tableau 23 : Taux moyens de plaquettes comparés à la littérature.

Etudes	Notre série	Knight et Al	Hssini et Al	Majidi et Vafaeimanesh
Taux moyen de plaquettes (/mm ³)	94 769	122 000	94 500	91 333

d. Le taux de prothrombine et le facteur V :

✓ Dans notre série, le taux moyen de prothrombine au moment du diagnostic était de 45 %, allant d'un minimum de 19 % à un maximum de 73 %.

11 de nos patientes (84,61 %) avaient un TP inférieur à 70 %, dont 8 (61,53 %) avaient un TP inférieur à 50 %.

- Dans la série de Hssini et Al, le taux moyen de prothrombine était de 48,5 %, avec des extrêmes allant de 18 à 80 %.

75 % des patientes avaient un TP inférieur à 70 % et 50 % avaient un TP inférieur à 50 %. [75]

- Dans une étude menée par Humberto Reyes au Chili et publiée en 1999, portant sur 15 patientes, le taux de prothrombine moyen était de 41 %, allant d'un minimum de 16 % à un maximum de 100 %. [68]
- Pour Bahloul et Al, le taux de prothrombine moyen était de 58,55 %, avec des extrêmes allant de 10 à 100 %. Le TP était inférieur à 50 % dans 30,8 % des cas. [71]

Tableau 24 : Taux de prothrombine comparé à la littérature.

Etudes	TP		
	Moyenne (en %)	(%) < 70 %	(%) < 50 %
Notre série	45	84,61 %	61,53 %
Hssini et Al	48,5	75 %	50 %
Humberto Reyes	41	NC	NC
Bahloul et Al	58,55	NC	30,8 %

- ✓ Dans notre série, le facteur V a été dosé chez 4 patientes. La moyenne était de 51 %, avec des extrêmes allant d'un minimum de 18,5 % à un maximum de 104 %. Il était normal (soit entre 50 et 150 %) dans la moitié de ces cas et au dessous du seuil de la normale dans l'autre moitié.

- Les résultats concernant le facteur V ne sont en effet qu'exceptionnellement affichés dans la littérature, bien que les troubles de coagulation soient fortement associés aux conséquences de la SHAG et de l'insuffisance hépatocellulaire.

Dans la série de l'hôpital Beaujon, la moyenne du facteur V était de 41,25 %. Il respectait les seuils de la normale dans 50 % des cas et était diminué dans l'autre moitié des cas. [61]

e. Bilan hépatique :

✓ La cytolysse :

- Dans notre série, la cytolysse hépatique a été objectivée au moment du diagnostic chez les 13 patientes étudiées, soit dans 100 % des cas.
 - Le taux moyen de GOT dans notre série était de 274 UI/L, soit plus ou moins 8 fois la normale, avec des extrêmes allant de 61 (environ 2 fois la normale) à 630 UI/L (18 fois la normale).
 - Le taux moyen de GPT était de 229 UI/L, soit près de 6 fois la normale, allant d'un minimum de 33 à 1053 UI/L (soit jusqu'à 27 fois la normale). Les taux de GPT étaient élevés chez 10 patientes, soit dans 76,92 % des cas, et ont été retrouvés entre les limites de la normale dans les cas restants (23,08 %).
 - Le taux moyen de LDH était de 1181 UI/L (environ 5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 494 (2 fois la normale) à 3325 UI/L (13 fois la normale). Toutes les patientes (13) avaient donc des taux de LDH élevés au moment du diagnostic.
- Dans la série de Knight et Al, la cytolysse hépatique était le cas des 57 patientes étudiée (100 %), avec un taux moyen de GOT à 310 UI/L, soit près de 9 fois la normale, allant d'un minimum de 37 UI/L à un maximum de 3198 UI/L. Le taux moyen de GPT était de 300 UI/L (environ 7 fois la normale), avec des extrêmes allant de 21 à 1156 UI/L. [69]
- Pour Bahloul et Al [71], la cytolysse a été observée dans 90,9 % des cas.
 - Le taux moyen de GOT était de 267,14 UI/L, soit environ 8 fois la normale, avec des extrêmes allant de 32 à 800 UI/L (23 fois la normale).
 - Le taux moyen de GPT était de 127,41 UI/L (3 fois la normale), allant d'un minimum de 12 UI/L à un maximum de 420 UI/L (11 fois la normale).

- Dans l'étude de Fesenmeier et AL [53], la cytolysé a été objectivée chez toutes les patientes.
 - Le taux moyen de GOT au moment du diagnostic était de 523 UI/L (15 fois la normale), avec des extrêmes allant de 120 (3,5 fois la normale) à 2371 UI/L (68 fois la normale).
 - Le taux moyen de GPT était de 423 UI/L, soit 11 fois la normale, allant d'un minimum de 43 UI/L à un maximum de 1504 UI/L (38 fois la normale).
 - Le taux moyen de LDH était de 1438 UI/L, soit 6 fois la normale, avec des extrêmes allant de 244 à 3992 UI/L (16 fois la normale).
- Dans une étude menée par Ch'ng et Al aux Pays de Galles [38], publiée en 2002, incluant 5 patientes ayant été diagnostiquée d'une SHAG, la cytolysé hépatique faisait l'objet de 100 % des cas.

Le taux moyen de GOT était de 278 UI/L, soit 8 fois la normale, allant d'un minimum de 86 UI/L (2,5 fois la normale) à un maximum de 542 UI/L (15 fois la normale).
- Pour Yu-Feng Chu et Al [81], dans une étude en Chine portant sur 11 patientes entre 2002 et 2009, la cytolysé était présente dans 100 % des cas.
 - Le taux moyen de GOT était de 218 UI/L (6 fois la normale), avec des extrêmes allant de 67 (près de 2 fois la normale) à 764 UI/L (22 fois la normale).
 - Le taux moyen de GPT était de 254 UI/L (6,5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 89 (près de 2 fois la normale) à 892 UI/L (23 fois la normale).
 - Le taux moyen de LDH était de 170 UI/L, allant d'un minimum de 65 UI à un maximum de 340 UI/L.

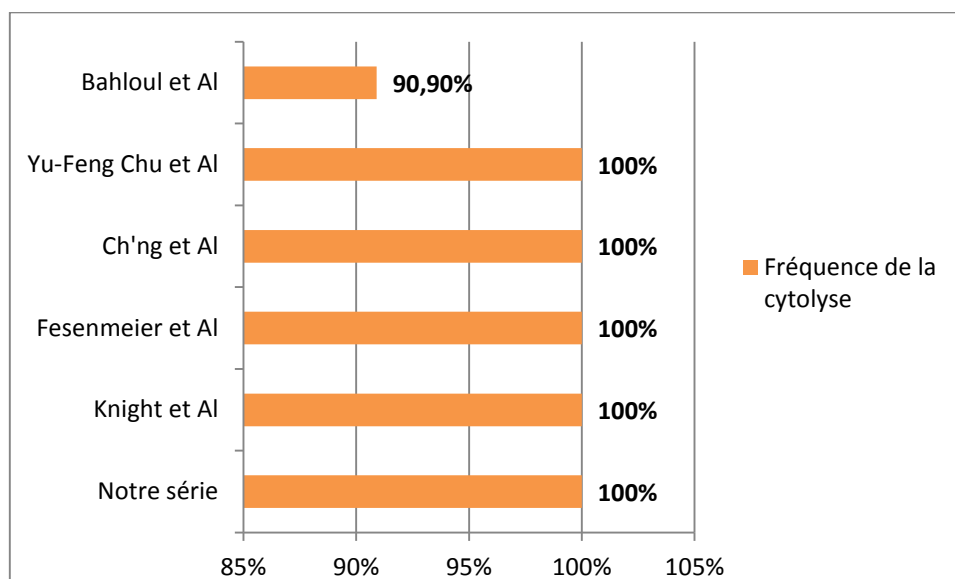


Figure 43 : Fréquence de la cytolyse comparée à la littérature.

Tableau 25 : Cytolyse et taux moyens de transaminases comparés à la littérature.

Etudes	Moyenne GOT (en UI/L)	Moyenne GPT (en UI/L)	Moyenne LDH (en UI/L)
Notre série	274	229	1181
Knight et Al	310	300	NC
Fesenmeier et Al	523	423	1438
Ch'ng et Al	278	NC	NC
Bahloul et Al	267,14	127,41	NC
Yu-Feng Chu	218	254	170

✓ Le taux moyen de PAL dans notre série était de 262 UI/L (environ 2 fois la normale), allant d'un minimum de 130 UI/L à un maximum de 423 UI/L (3,5 fois la normale).

Il était donc élevé dans 100 % des cas.

- Dans la série de Reyes et Al, la moyenne de PAL était de 259,33 UI/L (2 fois la normale), avec des extrêmes allant de 70 à 631 UI/L (soit jusqu'à 5 fois la normale). Les phosphatases alcalines étaient élevées dans 66,7 % des cas. [79]

- Pour de Castro et Al, les PAL étaient élevés chez 24 des 28 patientes étudiées, soit dans 85,71 % des cas. [76]
- Dans l'étude de Humberto Reyes, le taux moyen de PAL était de 236 UI/L (près de 2 fois la normale), avec des extrêmes allant d'un minimum de 70 UI/L à un maximum de 420 UI/L (jusqu'à 3,5 fois la normale). [68]

Tableau 26 : Taux moyens de PAL comparés à la littérature.

Etudes	Notre série	Reyes et Al	Castro et Al	Humberto Reyes
PAL élevés (%)	100 %	66,7 %	85,71 %	NC
Moyenne PAL (en UI/L)	262	259,33	NC	236

- ✓ Le taux moyen de GGT dans notre série était de 96 UI/L, soit 2,5 fois la normale. La valeur la plus basse était de 33 UI/L et la plus élevée était de 183 UI/L (5 fois la normale).

Les taux de GGT étaient pathologiques chez 10 hospitalisées, soit dans 76,92 % des cas, et respectaient par ailleurs les seuils de la normale dans 23,08 % des cas.

- Dans la série de Ch'ng et Al, le taux moyen de GGT était de 50 UI/L (environ 1,5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 22 à 209 UI/L (soit jusqu'à 5,5 fois la normale). Les taux de GGT excédaient la normale dans 60 % des cas. [38]

Tableau 27 : Taux de GGT comparés à la littérature.

Etudes	Notre série	Ch'ng et Al
GGT élevés (%)	76,92 %	60 %
Moyenne GGT (en UI/L)	96	50
Minimum GGT (en UI/L)	33	22
Maximum GGT (en UI/L)	183	209

✓ La bilirubine :

- Dans notre série, le taux moyen de bilirubine totale au moment du diagnostic était de 118,84 mg /L (soit environ 8 fois la normale), avec des extrêmes allant de 13 à 260 mg /L (18,5 fois la normale).

Le taux moyens de bilirubine conjuguée était de 78,92 mg /L (environ 16 fois la normale), allant d'un minimum de 4 mg/L à un maximum de 121 mg/L (jusqu'à 24 fois la normale).

La bilirubine totale et conjuguée excédaient la normale chez 12 admises, soit dans 92,30 % des cas. Une seule patiente (7,7 %) présentait donc des taux normaux.

- Dans la série de Reyes et Al [79], le taux moyen de bilirubine totale était de 90,15 mg /L (6,5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 18 à 173,7 mg/l (12 fois la normale).
 - Le taux moyen de bilirubine conjuguée était de 63,7 mg /L (près de 13 fois la normale), allant de 6,4 à 119,9 mg /L.
 - La BT et la BC étaient élevées dans 100 % des cas.
- Pour Bahloul et Al [71], le taux moyen de bilirubine totale était de 73,46 mg/l (5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 8,8 à 179 mg /L (soit jusqu'à 13 fois la limite de la normale). Le taux moyen de bilirubine conjuguée était de 50,6 mg/l (10 fois la normale), allant de 0 à 132 mg/l.
- Dans l'étude de l'hôpital Beaujon, la bilirubine totale était élevée dans 100 % des cas, avec un taux moyen de 118,56 mg/L (8,5 fois la normale). Les extrêmes allaient de 45,6 à 155 mg/l (de 3 à 11 fois la normale). [61]
- Dans la série de Ch'ng et Al, le taux moyen de bilirubine totale était de 30 mg/l (environ 2 fois la normale), allant d'un minimum de 11 mg/l à un maximum de

35,67 mg/l (jusqu'à 2,5 fois la normale). La BT était par ailleurs élevée dans 80 % des cas. [38]

- Pour l'hôpital de Parkland, la bilirubine totale était élevée dans 100 % des cas. Le taux moyen était de 37 mg/l (2,6 fois la normale). [72]
- Majidi et Vafaeimanesh [80] ont enregistré une moyenne de bilirubine totale de 74,6 mg/l (5 fois la normale), avec des extrêmes allant de 36 à 98 mg/l (jusqu'à 7 fois la normale).
 - Le taux moyen de bilirubine conjuguée était de 45,3 mg/l, allant de 20 à 68 mg/l.
 - La BT et la BC étaient élevées dans 100 % des cas.
- Dans la série de Yu-Feng Chu et Al, la bilirubine totale était élevée dans 100 % des cas, avec un taux moyen de 199,5 mg/l (aux alentours de 14 fois la normale). Les extrêmes allaient de 134,5 à 330 mg/l. [81]

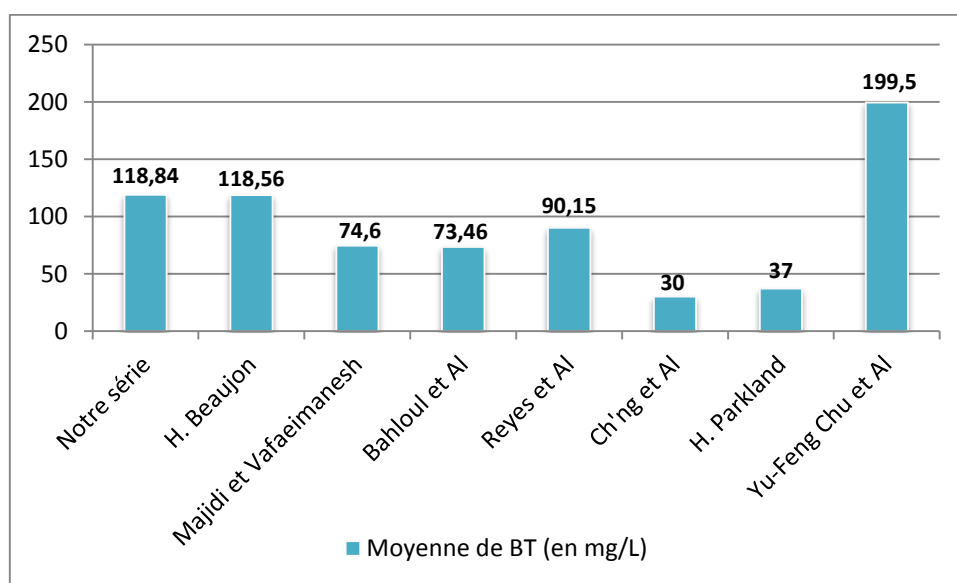


Figure 44 : Taux moyen de bilirubine totale comparé à la littérature.

Tableau 28 : Taux moyen de bilirubine conjuguée comparé à la littérature.

Etudes	Notre série	Majidi et Vafaeimanesh	Bahloul et Al	Reyes et Al
Moyenne BC (en mg /L)	78,92	45,3	50,6	63,7

Tableau 29 : Fréquence de la bilirubine élevée comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence Bilirubine élevée
Notre série	92,30 %
Ch'ng et Al	80 %
Reyes et Al	100 %
Majidi et Vafaeimanesh	100 %
H. Beaujon	100 %
Yu-Feng Chu et Al	100 %
H. Parkland	100 %

f. L'insuffisance rénale :

- ✓ Dans notre série, 11 patientes présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic, soit 84,61 %.
 - Le taux moyen de l'urée sanguine était de 0,93 g/l, allant d'un minimum de 0,34 g/l à un maximum de 2,09 g/l.

Dans 9 cas, le taux d'urée était élevé, soit dans 69,23 % des cas. Les 4 cas restants (30,77 %) avaient des taux normaux d'urée au moment du diagnostic.
 - Le taux moyen de la créatininémie était de 35,84 mg/l, allant d'un minimum de 7 mg/l à un maximum de 129 mg/l.

Dans 11 cas, le taux de créatinine était élevé, soit dans 84,61 % des cas. Les 2 cas restants (15,39 %) avaient des taux normaux de créatinine au moment du diagnostic.
 - Le taux moyen de l'acide urique était de 101,15 mg/l, allant d'un minimum de 43 mg/l à un maximum de 172 mg/l.

Dans 10 cas, le taux d'acide urique était élevé, soit dans 76,92 % des cas. Les 3 cas restants (23,08 %) avaient des taux normaux d'acide urique au moment du diagnostic.
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al [71], l'insuffisance rénale faisait l'objet de 92 % des cas.
 - Le taux moyen de créatininémie était de 14,83 mg/l. 92 % des patientes étudiée avaient une créatininémie supérieure à la normale.
 - Le taux moyen de l'urée sanguine était de 0,75 g/l. 54,5 % des patientes avaient une urée sanguine élevée par rapport à la normale.
- ✓ Dans l'étude de Knight et Al [69], 58 % des cas présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic.

Le taux moyen de créatininémie était de 19,12 mg/l, avec des extrêmes allant de 7,24 à 44,68 mg/l.

- ✓ Dans la série de l'hôpital Beaujon, l'insuffisance rénale était présente dans 75 % des cas. La créatininémie moyenne était de 19,22 mg/l, avec des extrêmes allant de 13 à 22,96 mg/l. [61]
- ✓ Pour Majidi et Vafaeimanesh, le taux moyen de créatininémie était de 16 mg/l. L'insuffisance rénale a été objectivée dans 66,7 % des cas. [80]
- ✓ Dans la série de Yu-Feng Chu et Al, le taux moyen de créatininémie était de 25,22 mg/l, allant de 11 mg/l à 51,5 mg/l. Par ailleurs, l'insuffisance rénale aiguë a été objectivée chez toutes les patientes étudiées (100 %). [81]
- ✓ Pour Vigil-De Gracia, 90 % des patientes étudiées présentaient une insuffisance rénale aiguë. [77]
- ✓ 96 % des cas inclus dans l'étude de l'hôpital de Parkland avaient une insuffisance rénale aiguë. [72]
- ✓ Dans l'étude de Castro et Al, l'insuffisance rénale a été objectivée dans 100 % des cas au moment du diagnostic. [76]

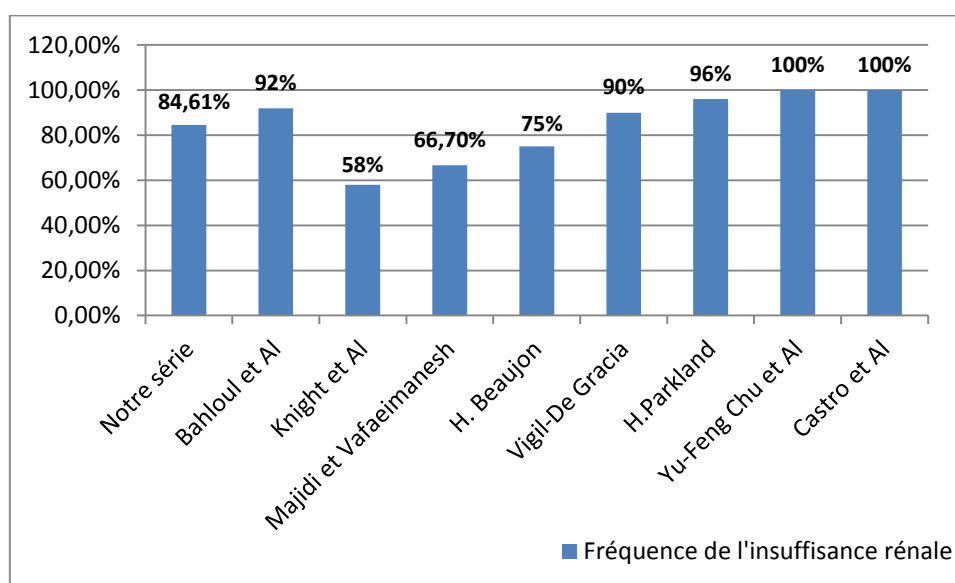


Figure 45 : Fréquence de l'insuffisance rénale comparée à la littérature.

g. L'hypoglycémie :

- ✓ Dans notre série, la glycémie était normale dans 76,92 % des cas (10) au moment du diagnostic. Seules 3 patientes, soit 23,08 %, présentaient une hypoglycémie avec une moyenne de 0,51 g/l.
- ✓ Dans la série de Knight et Al, l'hypoglycémie a été objectivée dans 78 % des cas. Le taux moyen de la glycémie était de 0,55 g/l, avec des extrêmes allant de 0,18 à 1,47 g/l. [69]
- ✓ Pour Fesenmeier et Al, l'hypoglycémie était présente dans 50 % des cas. La moyenne de la glycémie était de 0,81 g/l, allant d'un minimum de 0,11 g/l à un maximum de 1,59 g/l. [53]
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital Beaujon, 75 % des cas faisaient l'objet d'une hypoglycémie. Le taux moyen de la glycémie était de 0,66 g/l, avec des extrêmes allant de 0,28 à 1,49 g/l. [61]
- ✓ Seulement 18 % des 51 cas de SHAG étudiés par l'hôpital de Parkland [72] avaient une hypoglycémie, tandis que celle-ci a été présente dans 86 % des cas dans la série de Bahloul et Al. [71]

Tableau 30 : Fréquence de l'hypoglycémie comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence de l'hypoglycémie
Notre série	77 %
Knight et Al	78 %
Hôpital Beaujon	75 %
Hôpital de Parkland	18 %
Fesenmeier et Al	50 %
Bahloul et Al	86 %

2.Imagerie :

Les explorations radiologiques en cas de stéatose aiguë gravidique trouvent leur intérêt surtout en phase précoce de la maladie. Ils ne permettent pas un diagnostic de certitude et ne doivent ainsi pas retarder la prise en charge quand les signes cliniques et biologiques sont suffisamment évocateurs.

L'échographie peut mettre en évidence une hyperéchogénicité hépatique diffuse, pouvant être associée à une ascite péri-hépatique. Cet aspect hyperéchogène est inconstant. Par ailleurs, l'échographie est fréquemment normale et ne devrait pas, dans ce cas, exclure le diagnostic. Les anomalies échographiques peuvent persister après l'accouchement et leur durée dépend de la sévérité de la maladie. [65]

La tomodensitométrie (TDM) s'avère utile au diagnostic de la SHAG surtout chez les patientes qui présentent une contre-indication à la biopsie hépatique. Il s'agit d'un aspect hypodense, mais dont la spécificité est encore à discuter. La TDM peut également être normale. Il est donc préférable, en fin de grossesse, et quand le diagnostic est fortement suspecté, de réaliser un scanner après l'extraction fœtale. Une TDM de contrôle sera nécessaire afin de comparer les résultats, plus précisément à la recherche d'une normalisation de la densité hépatique. [66]

L'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic de la SHAG n'a pas été démontré. L'IRM, qui serait plus performante quant aux autres types de stéatoses (macrovacuolaires), la SHAG étant plus rare du fait de son caractère microvacolaire, ne présente ainsi pas d'avantages par rapport aux autres moyens d'exploration. [67]

- ✓ Dans notre série toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie abdominale. Celle-ci a permis de conforter le diagnostic de stéatose hépatique aiguë gravidique dans 100 % des cas, puisqu'un foie de stéatose a été retrouvé chez les 13 admises

au service de réanimation mère–enfant du CHU Hassan II de Fès. Un épanchement intra–péritonéal a également été mis en évidence chez 3 patientes, soit dans 23,08 % des cas.

Un scanner abdominal a été réalisé chez 3 patientes (23,08 %), confirmant les résultats de l'échographie en faveur du diagnostic de la SHAG.

- ✓ Dans l'étude de Vigil–De Gracia, l'échographie abdominale a permis de confirmer la stéatose hépatique chez 9 des 10 patientes étudiées, soit dans 90 % des cas.

[77]

- ✓ Dans la série de Knight et Al [69], 80 % des patientes ont bénéficié d'une échographie abdominale. La stéatose hépatique a été identifiée dans seulement un quart de ces cas, soit dans 20 % des cas.

Ni le recours à la TDM abdominale ni à l'IRM n'ont été reporté dans cette étude.

- ✓ Dans la série de Bahloul et Al [71], l'échographie n'a été pratiquée que chez 9 patientes parmi les 22 étudiée (40,9 %) :

- Celle–ci a objectivée une ascite associée à des signes d'hypertension portale dans 5 cas (22,72 %) ;
- Un foie hyperéchogène chez une seule patiente (4,54 %) ;
- Et un aspect normal dans 13,64 % des cas.

Le scanner abdominal n'a été pratiqué que chez une seule patiente (4,54 %) et est revenu normal.

- ✓ Dans l'étude Gezi Chen et Al, l'échographie abdominale a été pratiquée chez toutes les patientes. Elle a objectivé un épanchement intra–péritonéal dans 38,6 % des cas, sans pour autant mentionné des signes en rapport avec la stéatose. [78]
- ✓ Pour Fesenmeier et Al, la TDM abdominale a été pratiquée et est revenue normale dans 12,5 % des cas. [53]

- ✓ Dans l'étude de l'hôpital Beaujon, la stéatose hépatique a été appuyée dans 100 % des par échographie abdominale après qu'elle ait révélé un hyper-échogénicité hépatique diffuse chez les 4 patientes étudiées. Dans 50 % des cas, une ascite y était associée. [61]
- ✓ Dans la série de l'hôpital de Parkland, un foie de stéatose a été objectivé à l'échographie dans 27 % des cas. [72]
- ✓ Pour Castro et Al, l'échographie a été pratiquée chez 39,28 % des patientes étudiée, retrouvant une infiltration graisseuse du foie dans 3 cas (10,71 %).
35,71 % ont bénéficié d'un scanner abdominal. Ce dernier a mis en évidence un foie de stéatose chez la moitié de ces patientes, soit au total dans 17,85 % des cas. Ces moyens d'imagerie ont permis de retrouver un épanchement intra-péritonéal dans 17,85 % des cas. [76]

3.Histologie :

La biopsie hépatique reste le moyen permettant un diagnostic de certitude, bien que rarement réalisée compte tenu de son caractère invasif. Elle est discutée en particulier quand les autres moyens présentent des arguments peu convaincants, et lorsqu'on suspecte la SHAG au début du 3^{ème} trimestre. En fin de grossesse, il est coutume de reporter sa pratique au post-partum, privilégiant l'accouchement au plus tôt. Sa réalisation se fera alors de préférence par voie transjugulaire, voie également envisageable en cas de contre-indication à la PBH (Ponction Biopsie Hépatique).

L'architecture du foie, lobulaire et trabéculaire, est préservée. L'aspect histologique typique de la stéatose hépatique aiguë gravidique est microvacuolaire en zones centrolobulaires, avec un cytoplasme spumeux au niveau de plusieurs hépatocytes.

Les techniques de colorations spécifiques des graisses (coloration à l'huile rouge par exemple) montrent que cette dégénération spumeuse correspond à une transformation graisseuse microvacuolaire du cytoplasme hépatocytaire gardant le noyau à sa place centrale habituelle. (Figure 46, 47)

Il existe parfois un ballonnement des hépatocytes, quelques macrovacuoles de stéatose associés, ainsi qu'une infiltration minime et isolée par des cellules inflammatoires et nécrotiques. Cependant, à l'opposé des hépatites virales et d'autres causes d'insuffisance hépatique fulminante, la nécrose hépatocytaire n'est qu'une lésion mineure dans la SHAG.

Les hépatocytes peuvent paraître désorganisés au sein du lobule hépatique, et ce à cause d'un pléomorphisme cellulaire. Il existe, par ailleurs, une modification non spécifique de taille et de forme des mitochondries (méga-mitochondries) avec des inclusions cristallines (Figure 48). Ces anomalies sont mises en évidence par la

microscopie électronique, qui se trouve utile lorsque la stéatose est minime ou lorsque la vacuolisation n'est pas évidente.

La stéatose microvacuolaire (ou microvésiculaire) permet de différencier la SHAG d'autres pathologies pouvant induire une insuffisance hépatique lors des dernières semaines de gestation. Elle n'en est cependant pas pathognomonique, car elle est retrouvée aussi, et communément, dans d'autres entités morbides infantiles, comme les déficits congénitaux en enzymes du cycle de l'urée ou le syndrome de Reye, ou retrouvée dans des pathologies non exclusives au 3^{ème} trimestre de grossesse, comme la maladie des vomissements de la Jamaïque ou l'intoxication par la tétracycline.

L'examen histologique effectué en post-mortem immédiat ou seulement après quelques semaines du début de l'amélioration clinique peut confirmer l'infiltration microvacuolaire graisseuse des hépatocytes. Par contre, quand il est réalisé en période de rémission, les microvacuoles sont moins concentrées et plus difficile à détecter. Mais l'architecture lobulaire normale et l'absence d'infiltrats inflammatoires et de nécrose cellulaire importants tendent à redresser le diagnostic rétrospectif.

Les lésions hépatiques observés au cours de la SHAG 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.

[68]

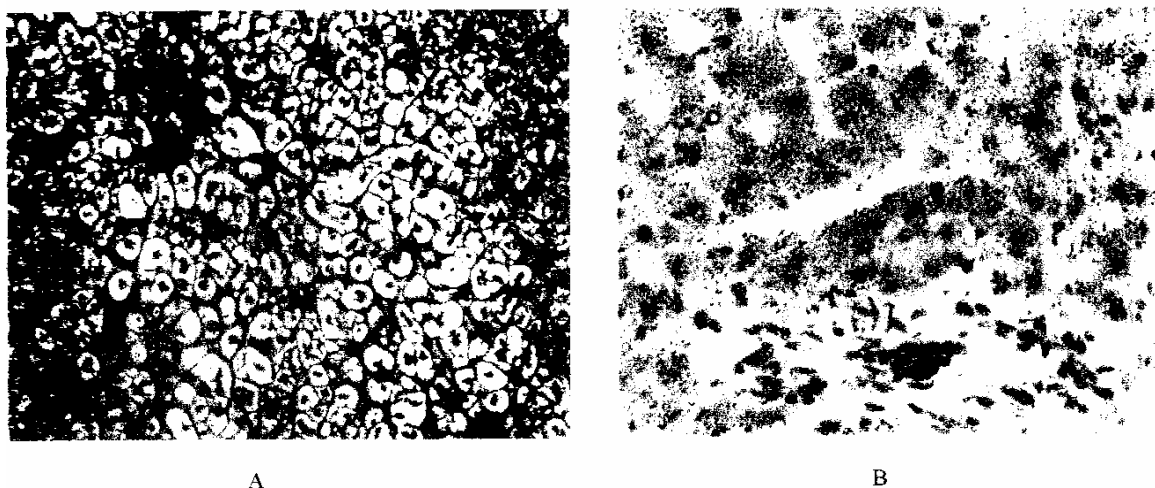


Figure 46 : Biopsie hépatique d'une femme atteinte d'une stéatose hépatique aiguë gravidique. [60]

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

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

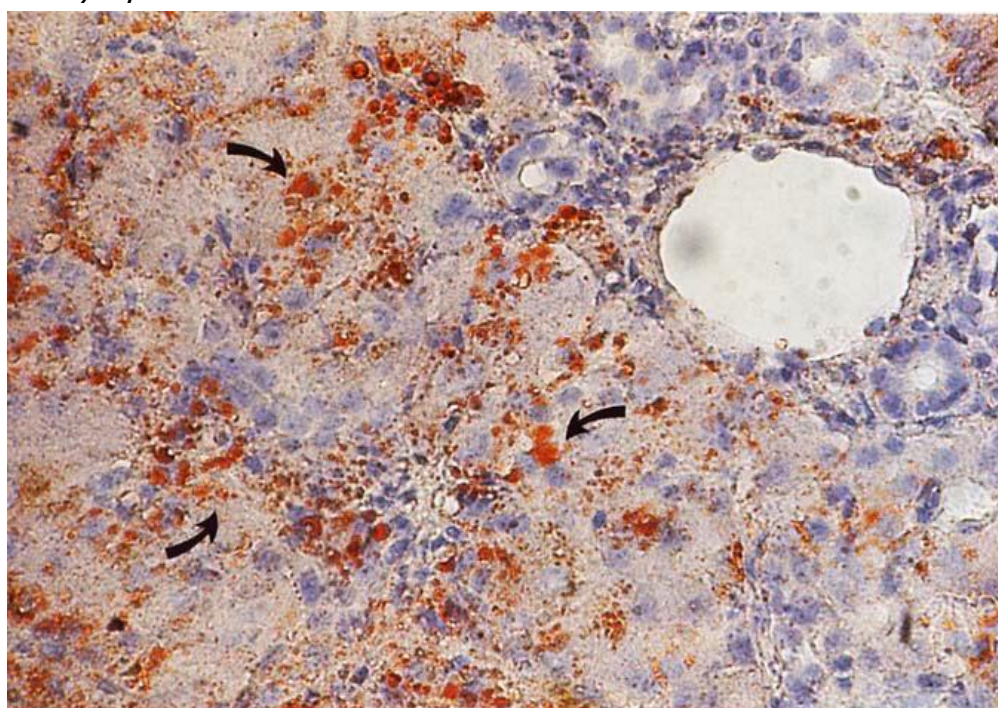


Figure 47 : Biopsie hépatique (SHAG) avec coloration spécifique des graisses (Sudan IV) étudiée au microscope optique montrant des gouttelettes graisseuses (flèches noires) dispersées de manière diffuse au sein du foie. [68]

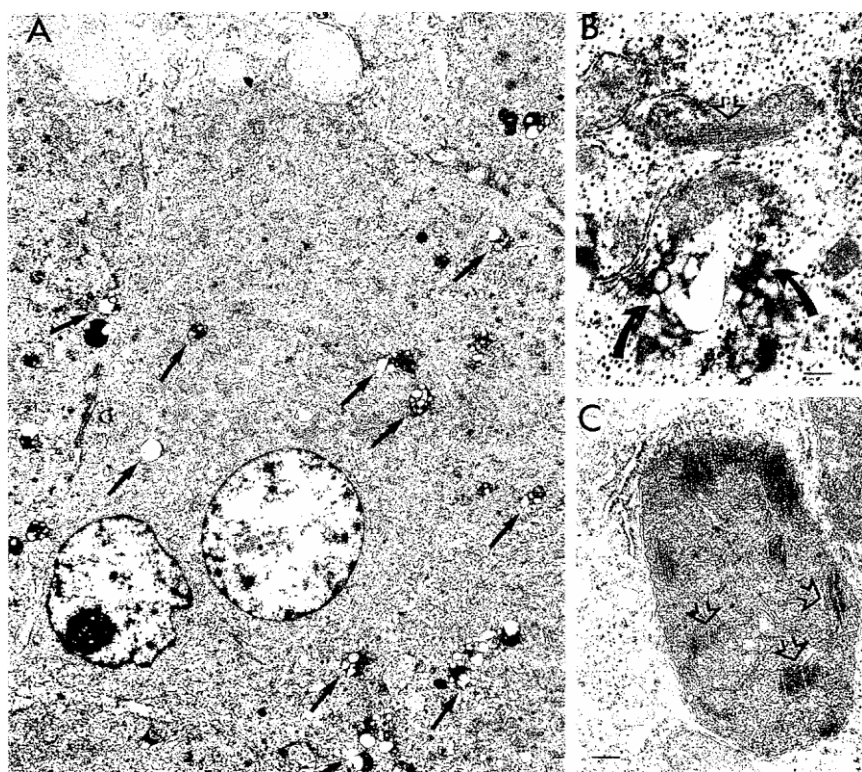


Figure 48 : Etude en microscopie électronique d'une biopsie hépatique chez une patiente ayant présenté une SHAG. [50]

A : hépatocyte binucléé avec multiples microvacuoles lipidiques de 0,1 à 1µm de diamètre.

B : détail des microvacuoles (flèches noires) et des inclusions cristallines intra-mitochondriales (têtes de flèches).

C : multiples inclusions cristallines intra-mitochondriales (flèches).

- ✓ Dans notre série, comme dans celle de Knight et Al [69], la biopsie n'a été pratiquée en aucun cas.
- ✓ Pour Castro et Al, le diagnostic a été confirmé par biopsie hépatique chez une seule patiente, soit dans 3,57 % des cas.
- ✓ Fesenmeier et Al ont reporté 3 cas, parmi les 16 inclus dans leur étude, dont le diagnostic de SHAG a été confirmé par biopsie, représentant près de 19 % des cas.

[53]

- ✓ Pour Bahloul et Al, la biopsie hépatique a été effectuée chez 15 patientes, soit dans 68,18 % des cas, dont 40,90 % par voie transpariétale et 27,28 % en post-mortem. Chez toutes ces patientes, la biopsie a montré une stéatose hépatique microvacuolaire (figure 49) confirmant le diagnostic avec certitude. [71]

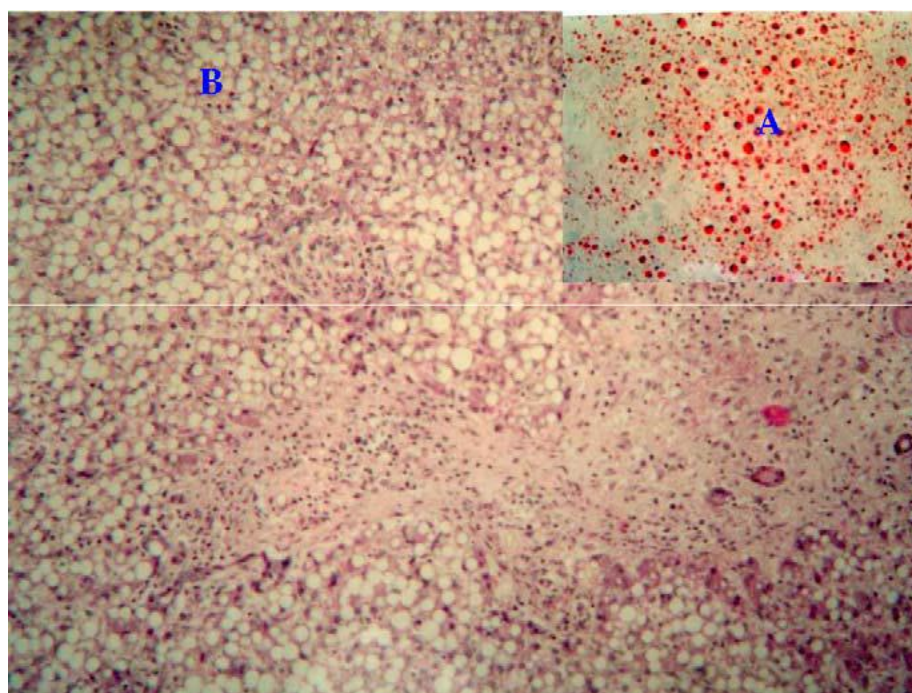


Figure 49 : Aspect histologique (en microscope optique) d'une stéatose hépatique aiguë gravidique en huile rouge (A) et en HE (B). On observe une stéatose diffuse souvent microvacuolaire en HE et en huile rouge. [71]

- ✓ Dans la série de Vigil-De Gracia, le diagnostic de stéatose hépatique aiguë gravidique a été confirmé par biopsie hépatique dans 3 cas (parmi les 10 étudiés), soit chez 30 % des patientes. [77]
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, le diagnostic a été confirmé par biopsie dans 21,56 % des cas, dont 3,92 % en post-mortem (figure 50). [72]



Figure 50 : Pièce d'autopsie d'une femme ayant succombé à une stéatose aiguë gravidique. Le foie présente une apparence jaunâtre et grasseuse. [72]

D. Critères de Swansea

Devant les manifestations cliniques et biologiques citées ci-dessus, Il impératif d'évoquer le diagnostic et de le confirmer rapidement. Cependant, et devant la non spécificité de certains signes et en absence de diagnostic alternatif, le diagnostic peut être retenu devant des critères, appelés « critères de Swansea », établis lors d'une étude prospective réalisée au sud-ouest gallois durant une période de 15 mois et publiée en 2002 [38].

Il s'agit de 14 éléments, cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, et qui ont été également adoptés entre 2005 et 2006 (sur une période de 18 mois) par plusieurs unités de maternité britanniques (figure 51), dont au moins 6 sont nécessaires pour fortement favoriser le diagnostic de la stéatose hépatique aiguë gravidique :

- vomissements ;

- douleurs abdominales ;
- polyurie–polydipsie ;
- encéphalopathie ;
- hyperbilirubinémie ;
- hypoglycémie ;
- Hyperuricémie ;
- hyperleucocytose ;
- ascite ou foie brillant à l'échographie ;
- élévation des transaminases ;
- hyperammoniémie ;
- insuffisance rénale ;
- coagulopathie ;
- stéatose microvacuolaire à la biopsie hépatique.

Ces critères soulèvent en contrepartie des doutes quant à leur précision dans le diagnostic de la SHAG, car il est important à souligner que certains de ces éléments ne sont pas du tout spécifiques, comme l'hyperleucocytose par exemple, et que d'autres sont caractéristiques de la maladie, alors qu'en contraste un ordre d'importance égal a été donné à l'ensemble des 14 critères.

Criteria for diagnosis of AFLP^{3*}

Six or more of the following features in the absence of another explanation:

- ▶ Vomiting
- ▶ Abdominal pain
- ▶ Polydipsia/polyuria
- ▶ Encephalopathy
- ▶ Elevated bilirubin ($>14 \mu\text{mol/l}$)
- ▶ Hypoglycaemia ($<4 \text{ mmol/l}$)
- ▶ Elevated urate ($>340 \mu\text{mol/l}$)
- ▶ Leucocytosis ($>11 \times 10^9/\text{l}$)
- ▶ Ascites or bright liver on ultrasound scan
- ▶ Elevated transaminases (aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase $>42 \text{ IU/l}$)
- ▶ Elevated ammonia ($>47 \mu\text{mol/l}$)
- ▶ Renal impairment (creatinine $>150 \mu\text{mol/l}$)
- ▶ Coagulopathy (prothrombin time $>14 \text{ s}$ or activated partial thromboplastin time $>34 \text{ s}$)
- ▶ Microvesicular steatosis on liver biopsy

*Figures in parentheses indicate ranges used in the current study

Figure 51 : Critères de Swansea adoptés en Grande-Bretagne entre 2005 et 2006 pour le diagnostic de la SHAG et publiés en 2008. Les taux figurants entre les parenthèses, ainsi que leurs unités de mesures, correspondent à ceux retenus par les laboratoires britanniques. [69]

- ✓ Dans notre série, 11 patientes avaient au moins 6 critères de Swansea réunis au moment du diagnostic, soit 84,61 %.

Seules 2 patientes (15,39 %) avaient moins de 6 critères. Chacune de ces dernières avait cependant 5 critères réunis.

La moyenne était approximativement de 7 critères présents par patiente.

- ✓ Dans la série de Knight et Al [69], 96,5 % des patientes étudiées avaient 6 critères ou plus. 3,5 % (2 cas) n'avaient donc pas assez de critères réunis (6 ou plus) au moment du diagnostic, mais en avaient cependant 5.

La moyenne était de 8 critères par patiente.

- ✓ Dans l'étude de Yu-Feng Chu et Al, toutes les patientes (11) présentaient au moins 6 critères de Swansea, soit d'un taux de 100 %. La moyenne était de 8 critères réunis par patiente. [81]

Tableau 31 : Les critères de Swansea comparés à la littérature.

Etudes	Critères de Swansea	
	≥ 6 critères (%)	Moyenne de critères réunis
Notre série	84,61 %	7
Knight et Al	96,5 %	8
Yu-Feng Chu et Al	100 %	8

E. Complications maternelles

Considérée avant comme le plus souvent fatale, avec une mortalité aux alentours de 90 % avant 1970, la stéatose hépatique aiguë gravidique a vu son pronostic nettement s'améliorer lors des dernières décennies, notamment grâce au diagnostic précoce et à l'évacuation utérine, celle-ci ayant transformé le sort maternel et fœtal pour cette maladie spécifique de la grossesse. Les cas de mortalité enregistrés de nos jours, bien que fréquents, restent principalement attribuables au retard diagnostique. [54, 61]

Les complications qui suivent l'installation de l'insuffisance hépatique aiguë peuvent être graves et mortelles. Elles concernent de multiples fonctions capitales, notamment cérébrales, rénales, pulmonaires et circulatoires, pouvant mener en cascade à une défaillance multi-viscérale fatale.

L'hypoglycémie profonde peut engendrer ou aggraver un coma préexistant dans le cadre d'une encéphalopathie hépatique. Les convulsions font également partie des manifestations neurologiques redoutables, et des accidents vasculaires cérébraux ont été déjà rapportés. [56, 69]

Le décès peut être conséquent à une hémorragie gastro-intestinale non rapidement contrôlée, le syndrome hémorragique étant secondaire aux troubles de coagulation liés à l'insuffisance hépatocellulaire. La coagulation intra-vasculaire disséminée est fréquemment enregistrée surtout au cours des formes fatales, et peut être à l'origine de saignements persistants et d'hémorragie du post-partum. [70]

Une défaillance circulatoire peut se présenter, nécessitant un support tonocardiaque [71]. Une nécrose tubulaire aiguë et donc une insuffisance rénale sévère sont très communes. Un œdème pulmonaire et une détresse respiratoire aiguë nécessitant le recours à la ventilation mécanique, la septicémie, la pancréatite aiguë, sont témoins d'un tableau de défaillance multi-viscérale et mettent le pronostic vital materno-fœtal en péril. [53, 39]

- ✓ Dans notre série, 11 patientes ont présenté une insuffisance rénale aiguë, soit 84,61 %. Nous avons comparé la fréquence de celle-ci aux différentes séries de la littérature dans le chapitre dédié aux paramètres biologiques (page 132).
- ✓ L'insuffisance hépatocellulaire a compliqué 46,15 % des cas (6) inclus dans notre étude.
 - Dans la série de Bahloul et Al, l'insuffisance hépatocellulaire faisait l'objet de 31,8 % des cas. [71]
 - Pour Reyes et Al, 75 % des cas ont développé une insuffisance hépatique aiguë. [79]
 - Dans l'étude de Yu-Feng Chu et Al, toutes les patientes souffraient d'une IHC. [81]

Tableau 32 : La fréquence de l'insuffisance hépatocellulaire comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Bahloul et Al	Reyes et Al	Yu-Feng Chu et Al
% IHC	46,15 %	31,8 %	75 %	100 %

✓ Dans notre série, 3 patientes (23,08 %) ont présenté une encéphalopathie hépatique.

- Dans la série de Knight et Al, l'encéphalopathie faisait l'objet de 9 % des cas. [69]
- Les chiffres de l'hôpital de Parkland avoisinaient les 16 %, soit 8 patientes qui souffraient d'une encéphalopathie hépatique sur 51 admises. [72]
- Pour Bahloul et Al, seulement 5 % ont présenté une encéphalopathie hépatique. [71].
- Jin et Al, dans une étude effectuée en Chine sur 39 patientes atteintes de SHAG entre 2004 et 2011, ont objectivé 14 cas d'encéphalopathie hépatique, soit 35,9 %. [87]
- Dans l'étude de Reyes et Al, 91,6 % des patientes manifestaient une encéphalopathie. [79]
- 50 % des cas avaient une encéphalopathie hépatique dans la série de Vigil-De Gracia. [77]
- Dans la série de Yu-Feng Chu et Al, 36,4 % des stéatoses hépatiques aiguës gravidiques se sont compliquées d'encéphalopathie hépatique. [81]

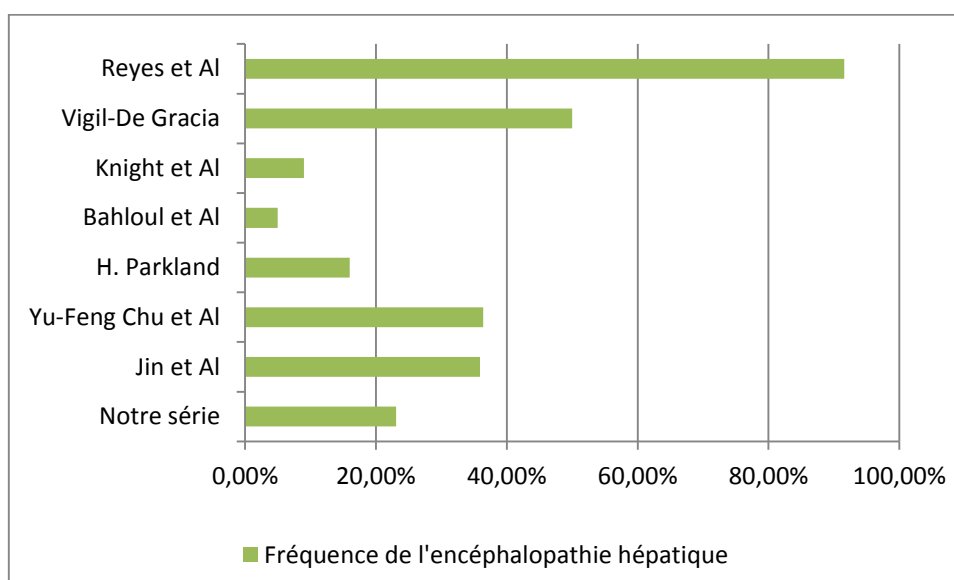


Figure 52 : Fréquence de l'encéphalopathie hépatique en comparaison à la littérature.

✓ Dans notre étude, un sepsis a été mis en évidence chez 5 hospitalisées, soit dans 38,46 % des cas.

- Dans la série de Vigil-De Gracia, il avait fait l'objet de 20 % des cas. [77]
- Pour Reyes et Al, 66,7 % des cas ont présenté un sepsis. [79]
- 32,14 % des patientes étudiées par Castro et Al ont présenté un sepsis durant leur hospitalisation. [76]
- Dans l'étude de Yu-Feng Chu et Al, un sepsis a compliqué 18,2 %

Tableau 33 : La fréquence du sepsis comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence du sepsis
Notre série	38,46 %
Castro et Al	32,14 %
Yu-Feng Chu et Al	18,2 %
Vigil-De Gracia	20 %
Reyes et Al	66,7 %

✓ Des manifestations hémorragiques se sont présentées dans 23,08 % des cas (3) de notre série :

- une hémorragie conjonctivale,
 - une gingivorragie,
 - et une hémorragie du post-partum.
- Dans la série de Reyes et Al, une hémorragie digestive haute s'est présentée dans 33 % des cas. [79]
- Pour Bahloul et Al [71], 63,6 % des cas ont connu des complications hémorragiques : *(NB : une même patiente peut avoir présenté des hémorragies différentes)*
 - hémorragie génitale dans 50 % des cas,
 - gastro-intestinale dans 18 % des cas,
 - et une hématurie dans 9 % des cas.
- Dans la série de l'hôpital Beaujon, une hémorragie (génitale) a été notée dans 25 % des cas. [61]
- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 55 % des patientes ont manifesté des complications hémorragiques. [72]
- Pour Castro et Al, 6 des 28 cas étudiés ont présenté des manifestations hémorragiques, soit 21,42 % des cas. [76]
- Dans l'étude de Riely et Al, une hémorragie (génitale) a été observée dans 44 % des cas. [83]

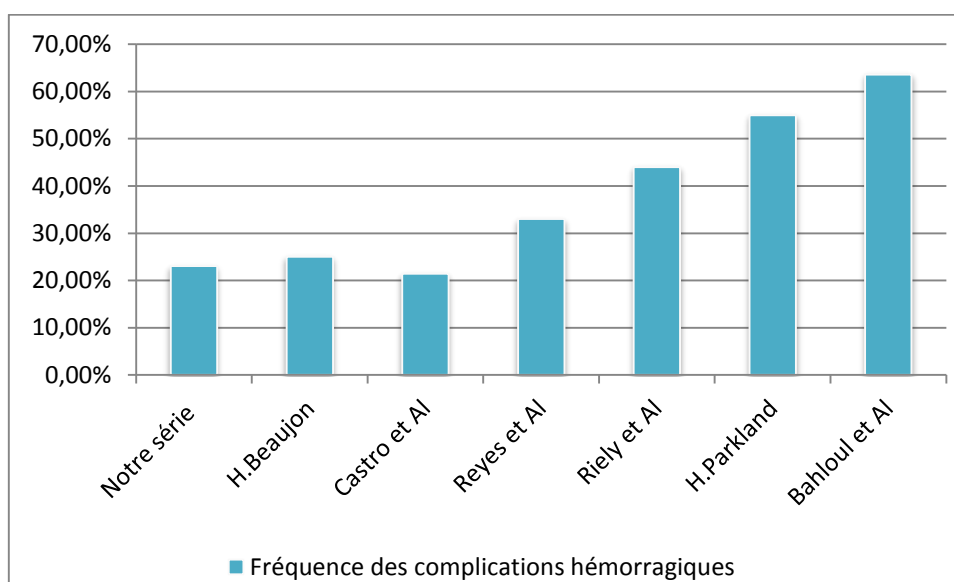


Figure 53 : Fréquence des complications hémorragiques en comparaison à la littérature.

- ✓ Dans notre série, 4 patientes (30,77 %) ont subi un état de choc.
- Dans la série de Bahloul et Al, 19 % des cas étaient en état de choc. [71]
 - Pour Yu-Feng Chu et Al, une seule patiente a présenté un état de choc parmi les 11 étudiées, soit 9,09 % des cas. [81]

Tableau 34 : Fréquence de l'état de choc comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence de l'état de choc
Notre série	30,77 %
Bahloul et Al	19 %
Yu-Feng Chu et Al	9,09 %

- ✓ Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) s'est présenté chez 3 patientes incluses dans notre série, soit dans 23,08 % des cas.
- Dans la série de Bahloul et Al, 31,8 % des cas avaient une détresse respiratoire, soit 7 patientes parmi les 22 étudiées. [71]

- Pour Majidi et Vafaeimanesh, la détresse respiratoire a compliqué 33 % des cas. [80]
- Dans la série de Castro et Al, une seule patiente a présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (3,57 %). [76]

Tableau 35 : Fréquence du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) comparée à la littérature.

Etudes	Notre série	Bahloul et Al	Majidi et Vafaeimanesh	Castro et Al
Fréquence du SDRA	23,08 %	31,8 %	33 %	3,57 %

- ✓ Dans notre série, un œdème aigu du poumon (OAP) a été objectivé chez une seule patiente au cours de son hospitalisation, soit dans 7,7 % des cas.
- Dans la série de Fesenmeier et Al, 7 parmi les 16 patientes étudiées ont présenté un œdème pulmonaire aigu, soit 43 % des cas. [53]
 - Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, l'OAP a compliqué 14 % des patientes. [72]

Tableau 36 : Fréquence de l'œdème aigu du poumon (OAP) comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence de l'OAP
Notre série	7,7 %
Hôpital de Parkland	14 %
Fesenmeier et Al	43 %

- ✓ Au total, 4 patientes ont développé une défaillance multi-viscérale (DMV). Celle-ci a donc fait l'objet de 30,77 % des cas.
- Dans la série de Knight et Al, une seule patiente a présenté une défaillance multi-viscérale, soit 1,8 % des cas. [69]

- Pour Fesenmeier et Al, la DMV était présente dans 12,5 % des cas. [53]
- Dans la série de Ch'ng et Al, 3 des 5 cas étudiés de stéatose hépatique aiguë gravidique, soit 60 %, se sont compliqués d'une défaillance multi-viscérale. [38]
- Dans l'étude de Wei et Al, réalisée au sein du *West China Second Hospital* de l'université de Sichuan en Chine et portant sur 11 cas entre 2003 et 2008, une DMV a compliqué un seul cas (9,1 %). [88]

Tableau 37 : Fréquence de la défaillance multi-viscérale (DMV) comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence de la DMV
Notre série	30,77 %
Fesenmeier et Al	12,5 %
Wei et Al	9,1 %
Knight et Al	1,8 %
Ch'ng et Al	60 %

- ✓ Dans notre série, 3 patientes sont décédées. Ainsi, la mortalité a atteint les 23,08 %.
- Dans la série de Reyes et Al, aucun cas de mortalité maternelle n'a été enregistré parmi les 12 étudiés. [79]
 - Dans l'étude de Ch'ng et Al, toutes les patientes diagnostiquée de SHAG (5) ont survécu. [38]
 - De même pour Castro et Al, la mortalité était nulle. [76]
 - Pour Knight et Al, une seule patiente est décédée, soit 1,8 % des cas. [69]
 - Dans l'étude de Yu-Feng Chu et Al, un seul cas de mortalité a été noté parmi les 11 patientes étudiées, soit 9,09 % des cas. [81]

- Dans la série de Hssini et Al, 1 seul décès a été enregistré parmi les 4 cas étudiés (25 %). [75]
- Pour Fesenmeier et Al, la mortalité était de l'ordre de 12,5 %. [53]
- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, 2 patientes (des 51 étudiées) sont décédées, soit d'un taux de 4 %. [72]
- Dans la série de Gezi Chen et Al, le taux de mortalité a atteint les 18,2 %. [78]
- Pour Bahloul et Al, 31,81 % des 22 patientes incluses dans l'étude sont décédées. [71]
- Dans l'étude de Vigil-De Gracia, le taux de mortalité était de 20 %. [77]

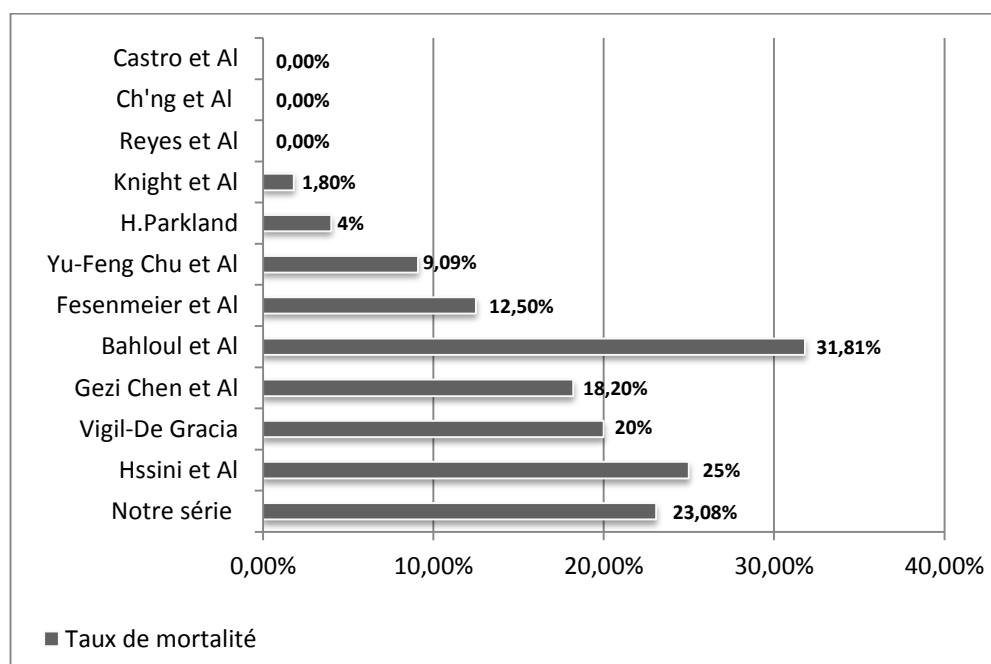


Figure 54 : Taux de mortalité en comparaison à la littérature.

F.Traitement

1.Traitement symptomatique :

a. Généralités :

La prise en charge thérapeutique maternelle est largement symptomatique et essentiellement basée sur le support des différentes fonctions vitales dans un environnement assurant une surveillance multidisciplinaire stricte.

Parmi les paramètres nécessitant une surveillance permanente, figurent l'état électrolytique et acido-basique, la composante volémique et l'état d'hydratation des différents compartiments circulatoires et tissulaires, le risque d'œdème pulmonaire et cérébral étant important à cause de la pression oncotique basse. En effet, l'incidence de l'œdème cérébral chez les patientes à SHAG est inconnue bien qu'il s'agit d'une complication pouvant être secondaire à l'insuffisance hépatique fulminante. [88, 89, 90]

La correction des troubles de coagulation, la surveillance et le traitement agressif de l'hypoglycémie par les solutions glucosées hypertoniques, l'instauration précoce d'une antibiothérapie à large spectre incluant les antifongiques, constituent les piliers de la prise en charge symptomatique des patientes atteintes d'une stéatose hépatique aiguë gravidique. [89]

Souvent la coagulation intra-vasculaire disséminée et l'hémorragie du post-partum compliquent l'état général de la patiente et peuvent induire un état de choc. Il est donc important qu'une compensation efficace du volume sanguin ait lieu, ainsi qu'une amélioration de la microcirculation et qu'une correction de l'hypo-protidémie, et ce notamment à travers la transfusion de produits sanguins labiles tels que les culots globulaires et plaquettaires, ou du plasma frais congelé. [88]

Il existe presque toujours une insuffisance rénale aiguë au début de l'évolution de la SHAG, généralement réversible malgré qu'un support rénal s'avère souvent nécessaire. [77] Un monitoring hémodynamique invasif peut être nécessaire afin d'évaluer les volumes intra-vasculaires et maintenir la perfusion rénale. Les échanges plasmatiques et l'hémodialyse peuvent être utiles quant à l'élimination des endotoxines, à l'apport de facteurs de coagulation et quant à la diminution de l'agrégation plaquettaire. Ils doivent par exemple être envisagés de manière précoce chez les patientes avec une oligurie, une anurie ou une hyperkaliémie. [59]

La plasmaphérèse peut être très efficace et est considérée équivalente à un foie artificiel protégeant les hépatocytes du stress oxydatif pouvant endommager les mitochondries. [81, 87,94]

Dans leur étude, Yu-Feng Chu et Al [81] ont combiné les échanges plasmatiques à l'hémodiafiltration continue dans un nouveau concept basé sur des expériences et études cliniques précédentes ayant adopté la même association thérapeutique chez des patientes non-enceintes avec une insuffisance hépatique aiguë associée à un syndrome de défaillance multi-viscéral et ayant rapporté de résultats favorables [95, 96, 97]. Cette thérapie combinée, permettrait de maintenir un équilibre hémodynamique, d'éviter une déplétion volémique et donc d'apporter une amélioration au syndrome de défaillance multi-viscérale [98, 99]. Yu-Feng Chu et Al ont rapporté une nette amélioration des taux de bilirubine totale, de lactates, des valeurs du TP et de l'indice d'oxygénation, et ce après traitement. [81]

D'un autre côté, Wu et Al rapportent dans leur travail ce qu'on appelle l'ALST (artificial liver support therapy) incluant les échanges plasmatiques, l'hémodialyse, l'hémofiltration veino-veineuse continue et le molecular adsorbent recycling system (MARS), et qui en addition à la meilleure compréhension de la SHAG, aurait contribué à transformer la morbi-mortalité materno-fœtale après son implémentation. [93, 100]

L'ALST a été utilisé depuis quelques années chez les patientes non-enceintes avec insuffisance hépatique aiguë que cela soit dans le but de permettre une régénération hépatique ou bien en tant que traitement d'attente en vue d'une éventuelle transplantation hépatique [101, 102]. L'ALST soulagerait, à un certain degré, les lésions hépatiques et offrirait un environnement homéostatique favorable à la régénération hépatocytaire. Cependant, cette thérapeutique ne peut assurer sa fonction de détoxification que de manière temporaire et doit être considérée seulement comme un traitement auxiliaire, l'amélioration clinique pouvant uniquement être espérée quand l'ALST est combiné à d'autres traitements hépatoprotecteurs, symptomatiques et étiologiques. [93]

La N-acétylcystéine est souvent utilisée, mais en réalité il n'existe pas de séries ou de larges études observationnelles ayant établi des preuves concernant les bénéfices de cette approche thérapeutique. [92]

L'intubation et la ventilation mécanique doivent toujours être envisagées chez les patientes présentant une encéphalopathie et anticipées en vue de l'important potentiel d'aggravation clinique pouvant être rapide et brutale. [59] Ainsi, la surveillance neurologique régulière, de l'état de conscience et du stade de l'encéphalopathie restent primordiales dans la prise en charge globale des patientes durant toute la durée d'évolution de la stéatose hépatique aiguë gravidique. [90]

Dans l'étude d'Usta et Al, menée de 1983 à 1995 au sein du département de gynécologie-obstétrique de l'université de Tennessee aux Etats-Unis, un régime riche en glucides et pauvre en protides ainsi que du lactulose oral faisaient partie intégrante de la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. [91]

Lorsque l'évolution de la SHAG est avancée, le support nutritionnel devient capital, ainsi une alimentation entérale ou parentérale s'avèrent souvent nécessaires à ce stade. [88]

b. Remplissage :

- ✓ Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un remplissage vasculaire (en cristalloïdes).
 - Toutes nos patientes ont bénéficié d'une perfusion de sérum glucosé (5, 10 ou 30%).
 - 5 patientes ont bénéficié d'un apport d'albumine humaine, soit 38,46 %.
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al, 77,3 % des patientes ont bénéficié d'un remplissage vasculaire (à base de cristalloïdes et/ou de macromolécules).
86,36 % ont bénéficié d'une perfusion de soluté glucosé (10 ou 30 %).
54,5 % ont eu besoin d'un apport en albumine humaine.

Tableau 38 : Différentes solutions de remplissage utilisées comparées à la littérature.

Etudes	Notre série	Bahloul et Al [71]
Solutés perfusés		
Cristalloïdes et/ou colloïdes	100 %	77,3 %
Sérum glucosé	100 %	86,36 %
Albumine humaine	38,46 %	54,5 %

c. Transfusion :

- ✓ Dans notre série, 10 patientes ont bénéficié d'une transfusion de produits sanguins labiles, soit 76,92 % des cas.
 - Le plasma frais congelé a été nécessaire dans 69,23 % des cas. La moyenne de PFC transfusé était de 2 culots par patientes;
 - 53,84 % ont eu besoin d'une transfusion de culots globulaires. La moyenne était de 2 CG par patiente ;
 - La transfusion de culots plaquettaires s'est fait dans 38,46 % des cas. La moyenne était de 9 CP par patiente.
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al [71], 18 patientes (82 %) des 22 admises dans l'étude ont été transfusées.
 - 16 patientes (72,72 %) ont reçu des unités de plasma frais congelé, avec une moyenne de 26 PFC par patiente ;
 - 8 patientes ont reçu des concentrés plaquettaires, avec une moyenne de 44,37 CP par patiente ;
 - la transfusion de concentrés globulaires a été instaurée chez 13 patientes, soit dans 60 % des cas, avec une moyenne de 10 CG par patiente.
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland [72], 55 % des patientes ont eu besoin d'une transfusion de produits sanguins.
 - La transfusion de culots globulaires a été nécessaire dans 30 % des cas ;
 - celle de concentrés plaquettaires dans 25 %.
- ✓ 14 des 28 cas de SHAG étudiés par Castro et Al ont bénéficié d'une transfusion de produits sanguins, soit 50 % des cas. [76]
- ✓ Pour Usta et Al, parmi les 14 cas étudiés de SHAG, 10 patientes ont nécessité une transfusion sanguine, soit 71,42 % des cas. [91]

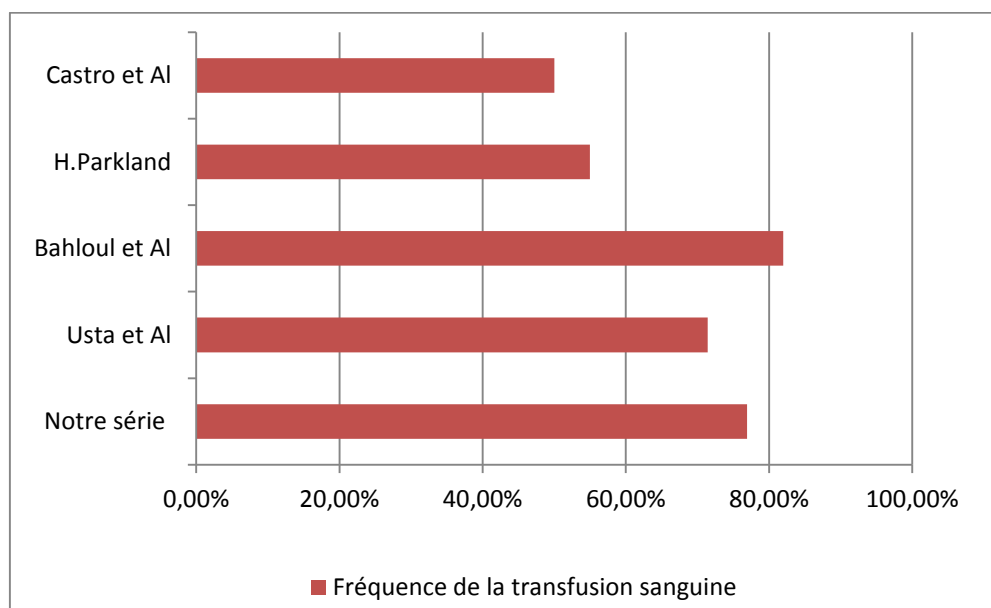


Figure 55 : Fréquence du recours à la transfusion de produits sanguins labiles en comparaison à la littérature.

d. Intubation – Ventilation :

- ✓ Dans notre série, 6 patientes ont eu la nécessité d'une intubation (césarienne non incluse) et d'une ventilation mécanique, soit 46,15 % des cas, dans le cadre de l'insuffisance hépatocellulaire.
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al, le recours à la ventilation mécanique était nécessaire dans 68,2 % des cas. [71]
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, seulement 6 % des patientes ont eu besoin d'une intubation. [72]
- ✓ Pour Gregory et Al, dans une étude menée sur 3 cas de SHAG en Grande-Bretagne et publiée en 2006, 2 patientes ont eu besoin d'une intubation, soit 75 % des cas. [90]
- ✓ Parmi les 14 cas étudiés par Usta et Al, 4 ont eu besoin d'une ventilation mécanique (28,75 %). [91]

e. Drogues vaso-actives :

- ✓ Dans notre série, 38,46 % des cas ont eu besoin du recours aux drogues vaso-actives, soit 5 patientes.
 - La noradrénaline était la drogue la plus utilisée : chez 5 patientes, soit dans 100 % des cas ;
 - L'adrénaline (en plus de la noradrénaline) a été utilisée chez une seule patiente, soit dans 20 % des cas ;
 - Dans les 20 % des cas restants (une patiente), on a eu recours à la dobutamine (en plus de la noradrénaline).
- ✓ Dans la série de Bahloul et Al, 4 patientes étaient en état de choc (19 %) nécessitant leur mise sous catécholamines. [71]

f. La supplémentation de la fonction rénale :

- ✓ Dans notre série, 11 patientes avaient une insuffisance rénale.
 - 3 patientes ont eu besoin d'une hémodialyse, soit 23,08 %.
 - 7 patientes, soit 53,84 %, ont bénéficié d'un diurétique de l'anse (Lasilix ou Lasilix spécial).

Hormis les 3 patientes décédées, 5 de ces 11 cas ont amélioré leur fonction rénale au bout d'une semaine du post-partum. 2 patientes ne présentaient plus d'anomalies biologiques rénales à leur sortie, et le suivi néphrologique au lendemain du séjour en réanimation s'est avéré nécessaire chez une seule.

- ✓ Dans la série de Knight et Al, seulement 2 des 57 patientes étudiées ont eu besoin d'une hémodialyse, soit 3,5 % des cas. [69]
- ✓ Pour Bahloul et Al [71], les diurétiques ont été introduits chez 13 patientes (parmi les 22 admises dans l'étude), soit dans 59,1 % des cas.

2 patientes ont bénéficié d'une ou de plusieurs séances d'hémodialyse, soit 9,09 % des cas.

- ✓ Dans l'étude menée par Wu et Al au sein du *First Affiliated Hospital of Nanchang University* en Chine portant sur 15 cas de SHAG entre 2010 et 2016, il y a eu recours à l'hémodialyse dans un seul cas (6,6 %). [93]
- ✓ Parmi les 51 cas de SHAG figurant dans l'étude de l'hôpital de Parkland, la dialyse a été nécessaire uniquement chez une seule patiente, soit dans 2 % des cas. [72]
- ✓ Pour Rolfes et Al, une seule patiente parmi les 7 présentant une insuffisance rénale aiguë (sur un total de 35 cas étudiés) a eu besoin d'une hémodialyse (3 %). [84]
- ✓ Dans l'étude de Moldenhauer et al, effectuée entre 1987 et 2002 aux États-Unis et incluant 12 patientes, il y a eu recours à l'hémodialyse dans un seul cas (8,3 %). [59]

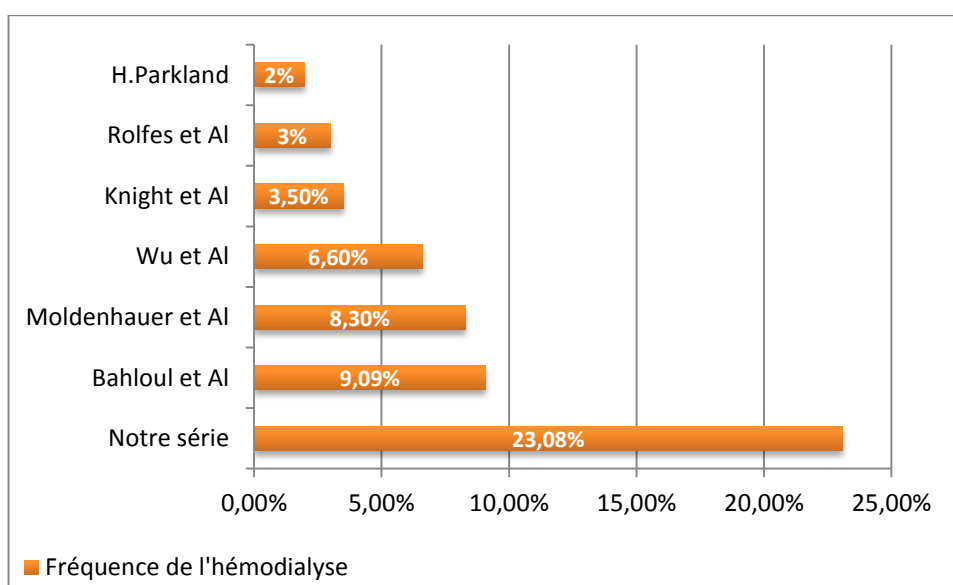


Figure 56 : Fréquence du recours à l'hémodialyse en comparaison à la littérature.

g. Antibiothérapie :

Pour Rajasri et Al de l'hôpital *Derriford* de Plymouth en Grande-Bretagne [89], dans leur travail publié en 2007, comme d'ailleurs pour Castro et Al [76], la morbidité maternelle due à l'infection aurait diminué, et ce en partie grâce à l'usage fréquent mais prudent des antibiotiques à large spectre. Cela peut-être expliqué par la présentation de la stéatose hépatique aiguë gravidique qui ressemble souvent à celle du sepsis : fièvre modérée, hyperleucocytose, pourcentage élevé de blastes et la coagulation intra-vasculaire disséminée.

- ✓ Une antibiothérapie à visée curative a été nécessaire dans 38,46 % des cas de notre série, soit chez 5 patientes.
- ✓ Dans l'étude de l'hôpital Beaujon, l'antibiothérapie a été instaurée dans 25 % des cas. [61]
- ✓ Dans la série de Castro et Al, parmi les 28 patientes étudiées, 19 ont reçu une antibiothérapie, soit 67,85 % des cas. [76]

Tableau 39 : Fréquence du recours à l'antibiothérapie curative comparée à la littérature.

Etudes	Fréquence de l'antibiothérapie
Notre série	38,46 %
Hôpital Beaujon	25 %
Castro et Al	67,85 %

h. La vitamine K :

Gregory et Al citent dans leur travail que les mesures chirurgicales ou anesthésiques peuvent se compliquer d'une hémorragie secondaire à la coagulopathie attribuable à l'insuffisance hépatique durant la SHAG. Ainsi, le traitement par du

plasma frais congelé, cryoprécipité, vitamine K peuvent s'avérer nécessaires et l'implication précoce d'un hématologiste est également fortement recommandée. [90]

Dans cette série comprenant 3 patientes, la vitamine K a été alors administrée dans un seul cas, soit 33,33 %.

Dans notre série, la vitamine K (Konakion) a été utilisée en guise de prophylaxie chez 6 patientes, soit dans 46,15 % des cas.

2. Traitement curatif :

a. La transplantation hépatique :

L'insuffisance hépatique secondaire à la stéatose hépatique aiguë gravidique est considérée comme réversible et ne nécessite généralement pas de transplantation hépatique, un support thérapeutique adéquat permettant presque toujours une normalisation de la fonction hépatique, bien que plusieurs auteurs citent son succès quant au traitement de la SHAG [76, 104, 105].

Le recours à cette alternative chirurgicale reste donc rare en ce qui concerne la SHAG, comme le précisent à titre d'exemple les néerlandais Ringers et Al, ayant rapporté le succès de 2 transplantations hépatiques (une orthotopique et une auxiliaire) dans un travail publié en 2015, et qui par la même occasion affirment qu'il s'agissait des 2 uniques transplantations hépatiques dans le cadre de la SHAG ayant été enregistrés aux Pays-Bas entre 1979 et 2012 [92]. Il n'existe en effet aucunes lignes directrices officielles déterminant quelles patientes à SHAG devraient être considérées pour une éventuelle transplantation. [101]

La transplantation hépatique peut cependant représenter une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement des quelques formes graves de SHAG qui, malgré une évacuation utérine urgente et une réanimation adéquate, évoluent

vers la défaillance hépatique irréversible, cause du décès maternel [60]. Il existe d'une autre part des cas rapportés de rémission complète chez des patientes alors que celles-ci étaient inscrites dans la liste de transplantation hépatique urgente [103]. Ceci peut être expliqué par la nature évolutive de la SHAG et de ses lésions biologiques et histologiques en post-partum et que nous aborderons dans le chapitre dédié à l'évolution (page 177).

b. L'extraction fœtale :

i. Circonstances et mode d'accouchement :

L'arrêt de la grossesse suivi de soins intensifs en post-partum est le meilleur traitement permettant d'atteindre l'évolution maternelle fœtale désirable en cas de SHAG.

Une fois le diagnostic de la stéatose hépatique aiguë gravidique est établi, l'extraction fœtale doit avoir lieu dans les plus brefs délais, que l'évolution de la maladie soit modérée ou sévère, précoce ou tardive [88]. En effet, Lorsque le traitement de la SHAG est retardé, le décès de la mère surviendrait en moyenne 15 jours après les premiers symptômes et 7 jours après l'ictère [60, 107, 108]. Certains auteurs rapportent qu'en cas d'un intervalle entre la survenue de la SHAG et l'accouchement d'une semaine, 100 % des patientes survivent, tandis 30 % décèdent le jour même ou le lendemain de l'extraction fœtale en cas d'un intervalle supérieur à 2 semaines [79, 109]. Cependant, d'autres auteurs montrent que la conduite obstétricale dépend du terme de la grossesse, du degré d'urgence et de la maturité cervicale et préconisent de retarder l'évacuation utérine lorsque la grossesse est de moins de 30 semaines surtout dans les formes pauci-symptomatiques et en l'absence de défaillance viscérale et de troubles graves de la coagulation [55, 110].

Toutefois, il existe un débat concernant le mode d'accouchement préférable, entre voie basse et césarienne [78, 88]. Plusieurs études en rapporté un taux de

mortalité périnatale moindre en cas de césarienne. Tandis que d'autres auteurs recommandent le déclenchement du travail en vue d'un accouchement par voie basse associé à un monitoring et une surveillance strictes dans le but de réduire la morbidité des complications maternelles. Wang et Al ont effectué une méta-analyse, publiée en 2016, visant à comparer l'issue materno-fœtale dans les 2 cas de figure, et avancent que l'accouchement par voie haute serait associé à un meilleur pronostic maternel et fœtal [78, 106]. Selon les données de Wei et Al [88], la mortalité concernant les patientes ayant subi une césarienne (16,2 %) était significativement plus basse que celle des patientes ayant accouché par voie basse (48,1 %). De même pour la mortalité périnatale qui était moindre (10,6 %) avec la césarienne qu'avec l'évacuation par voie vaginale (26,5 %). Dans notre série, les données diffèrent, puisque parmi les patientes ayant eu recours à la césarienne, la mortalité était de 40 %, alors qu'elle n'a atteint que 11 % chez les patientes pour lesquelles on a opté pour la voie basse. La mortalité maternelle en cas de césarienne était donc dans notre cas presque 4 fois plus importante. Cela s'applique également pour la mortalité périnatale qui a concerné un seul cas dans notre étude, et qui a fait suite à un accouchement par voie haute. Cela pourrait être expliqué par les indications de la césarienne dans nos cas, puisque celle-ci est généralement effectuée dans un but de sauvetage maternel.

Wang et Al expliquent cependant que le risque diminué en cas de césarienne serait multifactoriel. En effet, cela peut-être associé à des facteurs maternels physiques, puisque les différences en termes de la taille de la parturiente et de sa structure pelvienne engendreraient des indications et des résultats différents quant au mode d'évacuation utérine. Cela peut également être en rapport avec la sévérité de la SHAG, puisque la césarienne est généralement plus appropriée pour terminer la grossesse dans les cas les plus sévères. D'une autre part, il existerait des facteurs

médicaux, tels que l'intervalle plus long avant que l'extraction soit réalisée, et dont les conséquences ont été citées un peu plus haut dans ce chapitre. [106]

Ainsi, d'après la majorité des revues littéraires, la césarienne reste le mode d'accouchement préférable en cas de SHAG, et ce quand la voie basse ne peut-être réalisée dans les plus brefs délais et dans les conditions les plus optimales. Dans ce cas, et quand des anomalies de coagulation existent, les risques sont d'autant plus importants, une incision longitudinale est alors préférée et serait bénéfique quand à la réduction du saignement. De plus, et parce que la probabilité d'hémorragie du post-partum est élevée, l'hystérectomie et l'embolisation de l'artère utérine sont fréquemment prises en considération. [88]

✓ Dans notre série, l'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 35,5 SA, allant d'un minimum de 27 SA à un maximum de 40 SA.

- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, l'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 37 SA, avec des extrême allant de 31 à 40 SA. [72]
- Dans la série de Castro et Al, l'âge gestationnel moyen était de 37,5 SA, allant de 31 à 42 SA. [76]

✓ L'accouchement par voie basse était prédominant dans notre série, concernant 9 parturientes, soit 64,28 % des cas.

L'accouchement par voie haute a été réalisé dans 35,72 % des cas (5 parturientes).

- Dans la série de Reyes et Al, c'est la césarienne qui était prédominante. Celle-ci a été réalisée dans 8 cas parmi les 12 étudiés, soit dans 66,7 %. Tandis que l'évacuation utérine s'est faite par voie basse dans 33,3 % des cas. [79]
- Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, l'accouchement par voie basse a fait l'objet de 51 % des cas, contre 49 % pour la césarienne. [72]

- Dans la série de Castro et Al, chacun des modes d'accouchement a été réalisé dans 50 % des cas. [76]
- Comme Castro et Al, la césarienne a fait l'objet de 50 % des cas chez Bahloul et Al. [71]
- Pour Riely et Al, on opté pour la voie vaginale chez 5 parturientes (56 %) et pour la voie haute dans les 4 autres cas (44 %). [83]
- Dans la série d'Usta et Al, 10 patientes ont accouché par voie haute, soit dans 71,4 % des cas, tandis que 28,6 % ont accouché par voie basse. [91]
- Dans l'étude Knight et Al, 26,3 % des patientes ont accouché par voie vaginale. L'extraction fœtal par voie haute était largement supérieure, ayant été réalisée chez 42 des 57 patientes étudiées, soit dans 73,7 % des cas. [69]

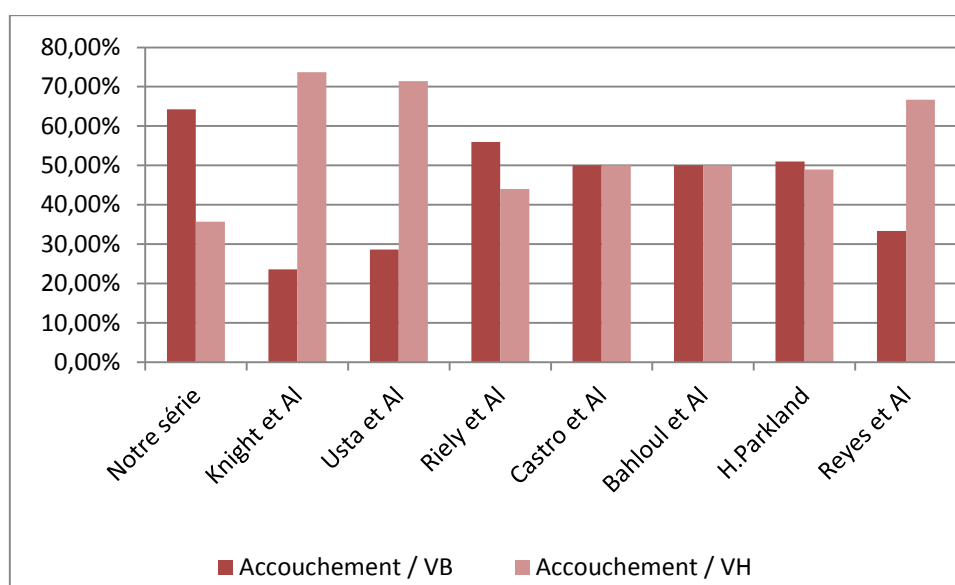


Figure 57 : Fréquence de chacune des 2 voies d'extraction comparée à la littérature.

ii. Mode anesthésique :

Le choix du mode d'anesthésie pour la césarienne est également difficile, et devrait trancher entre l'anesthésie générale qui a un effet potentiellement négatif sur l'encéphalopathie hépatique, et les méthodes régionales avec des risques accrus d'hématomes en présence de coagulopathie [90].

Dans notre série, la césarienne a été réalisée sous anesthésie générale dans 100 % des cas (5 parturientes), sous propofol et rocuronium (curare). En comparaison, dans la série de Knight et Al, 50 % des parturientes ont eu une anesthésie générale et 50 % ont eu une anesthésie régionale. [69]

Antognini et Andrews, du département d'anesthésie-réanimation du *American River Hospital* aux États-Unis, seraient les premiers à rapporter un cas d'anesthésie pour césarienne chez une patiente atteinte de stéatose hépatique aiguë gravidique, et ce dans un travail publié en 1991 [111]. Il s'agissait en effet d'une anesthésie épidurale, choisie principalement dû à l'éventuelle détérioration de la fonction hépatique et du débit sanguin hépatique qui pourraient se produire en cas d'anesthésie générale. À titre d'exemple, la ventilation contrôlée, les anesthésiques pour inhalation et le stress chirurgical peuvent diminuer le débit sanguin hépatique. L'anesthésie régionale préserverait probablement ce dernier aussi longtemps que la normo-tension est maintenue. Puisque la réponse au stress durant la chirurgie est réduite avec l'anesthésie régionale, et que les catécholamines réduisent le débit sanguin hépatique, l'anesthésie épidurale serait de ce fait supérieure à son homologue générale. L'hépatotoxicité potentielle rare associée aux anesthésiques volatils rend également l'anesthésie régionale plus attractive. L'effet du thiopental et d'autres agents intraveineux sur le débit sanguin hépatique n'est en réalité pas très bien établi, certaines études ayant rapporté une diminution de ce dernier et d'autres n'ayant démontré aucune modification de la circulation hépatique. De même, les

effets du protoxyde d'azote (N_2O) sont à controverse, mais en général, le débit sanguin hépatique est réduit. L'isoflurane serait le choix le plus logique pour un anesthésique volatil, puisque son hépato-toxicité serait faible voir nulle et qu'il préserverait le débit sanguin hépatique. De plus, le métabolisme des médicaments pourrait être altéré durant la SHAG, de façon à ce que les effets des agents anesthésiques généraux, comme ceux du thiopental par exemple, durent plus longtemps. [112, 113, 114, 115, 116, 117]

D'une autre part, Il a été démontré que la kétamine, un antagoniste des récepteurs de la NMDA (N-méthyl-D-aspartate), est un anesthésique intraveineux supérieur quant à l'induction de l'anesthésie générale chez les patientes subissant une césarienne, produisant une incidence de sensibilisation plus faible, une analgésie postopératoire améliorée, sans délire d'émergence et ni de scores bas d'Apgar chez le nouveau-né. [127, 128]

L'anesthésie régionale en présence d'une coagulopathie qui accompagne la SHAG augmente le risque d'hématome péri-dural. Objectiver et traiter la thrombocytopénie et le déficit en facteurs de coagulation est essentiel avant l'anesthésie régionale. Étant donné qu'une telle coagulopathie serait un processus évolutif, toutes les mesures correctives sont susceptibles d'être temporaires, comme cela s'est produit dans le cas traité par Antognini et Andrews. En résumé, cette patiente s'est présentée en travail avec une insuffisance hépatique aiguë secondaire à une stéatose hépatique aiguë gravidique. Pour des raisons fœtales, une césarienne a été prévue et, après correction de sa coagulopathie, une anesthésie péri-durale a été choisie en raison des effets délétères possibles de l'anesthésie générale sur le débit sanguin et la fonction hépatique. [111]

D'une autre part, P. J. Corke, du *Nepean Hospital* de Sydney en Australie, décrit dans un article paru en 1995 l'usage avec succès de l'anesthésie générale chez une

parturiente avec stéatose hépatique aiguë gravidique. L'anesthésie régionale était contre-indiquée chez cette patiente à cause de sa coagulopathie et donc du risque d'hématome épidural. La décision était alors d'opter pour l'anesthésie générale avec des mesures péri-opératoires visant à améliorer le débit sanguin rénal et hépatique. [118]

Toujours selon P. J. Corke, bien que la plupart des agents intraveineux soient métabolisés par le foie, le rétablissement depuis leurs effets resterait une question de redistribution plutôt que de métabolisme. Il a été démontré par exemple que le propofol ne provoque aucune réduction du débit sanguin hépatique et il semble qu'il aurait une pharmacocinétique normale chez les patients atteints de cirrhose [119]. Il constituerait alors, avec le thiopental et l'isoflurane, les agents de choix dans le contexte d'une insuffisance hépatique.

L'atracurium est métabolisé par élimination d'Hoffman (méthylation exhaustive), une dégradation non-enzymatique indépendante du métabolisme hépatique et rénal. Les études de patients avec une fonction hépatique réduite n'ont révélé aucun écart systématique par rapport à la normale lors de son utilisation. Il présente ainsi des avantages évidents et est l'agent de choix en cas d'insuffisance hépatique où la paralysie musculaire est jugée nécessaire. [120]

Ce rapport de cas suggère donc que l'anesthésie générale peut être utilisée en toute sécurité lorsqu'une césarienne est choisie comme mode d'extraction fœtale. [118]

L'analgésie postopératoire peut-être problématique. Le paracétamol est souvent sans risques en cas de pathologie hépatique malgré qu'il soit sous-prescrit en pratique. Cependant, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en particulier s'il existe une insuffisance rénale concomitante. Un retard de clairance des opioïdes implique une diminution de la fréquence d'administration de ces

derniers afin d'éviter une accumulation. Une analgésie contrôlée, par rémifentanil par exemple (d'une action analgésique ultra-courte), pourrait constituer une alternative. Bien que prônée pour ses effets bénéfiques pour l'analgésie pendant le travail chez les patientes chez qui l'analgésie régionale est contre-indiquée, l'utilisation de ce système peut ne pas être possible pour les patientes encéphalopathiques et la sensibilité aux opioïdes signifierait que ces patientes nécessiteraient une surveillance rapprochée de la dépression neurologique et respiratoire [90]. Dans notre série, le fentanyl a été utilisé comme analgésique.

iii. Etat général néo-natal :

La mortalité périnatale s'est certes améliorée par rapport au siècle précédent, ayant été située entre 60 et 80 %. Cette amélioration reste cependant maigre quand on prend connaissance du progrès phénoménal qu'a connu la mortalité maternelle. Les raisons derrière ce pronostic fœtal faible chez les patientes à stéatose hépatique aiguë gravidique demeure un mystère comme le précisent plusieurs auteurs. [91, 121]

L'acidose fœtale secondaire à l'acidose maternelle pourrait constituer une explication. Moise et Shah, dans un article paru en 1987, ont proposé que la souffrance fœtale résulterait d'une réduction de la perfusion placentaire secondaire à un dépôt de fibrine au niveau des villosités choriales lors de la coagulopathie de bas grade exacerbé par les traitements visant à corriger la coagulation intra-vasculaire disséminée (comme dans le cas des échanges plasmatiques par exemple). [122]

Pour Castro et Al également, les raisons derrière le taux élevé de souffrance fœtale et de mortalité néo-natale en absence de décompensation clinique maternelle sont obscures. Une mort fœtale in-utéro secondaire à une asphyxie quelques minutes seulement après un tracé de rythme cardiaque fœtal rassurant peut prêter à confusion. Malgré que des changements précoces dans le rythme cardiaque fœtal, secondaires à une hypoxie, soient médiés par des mécanismes intra-vasculaires

(barorécepteurs et chémorécepteurs), il est possible que les lésions hypoxiques, résultant de changements en rapport avec la respiration cellulaire, ne manifestent que l'événement terminal qu'est la dysfonction myocardique causée par l'insuffisance respiratoire hypoxémique. Ainsi, quand le diagnostic de SHAG est fortement considéré, une surveillance fœtale rapprochée et une évacuation utérine immédiate sont conseillées. [76]

- ✓ Dans notre série, 2 cas de mort fœtale in utéro (14,29 %) et 1 cas de mortalité périnatale (7,14 %) avaient été enregistrés.

Dans les autres cas, le poids de naissance moyen était de 2594 g, allant d'un minimum de 1340 g à un maximum de 3650 g.

Au total, 5 nouveaux-nés (vivants) étaient hypotrophes (< 2500 g), soit 45,45 %. 4 nouveaux-nés étaient de sexe féminin, soit 28,57 %, tandis que le sexe masculin représentait 71,43 % des naissances dans notre série.

Le score d'Apgar moyen à 5 minutes chez les nouveaux-nés vivants (11) était de 7,8 /10, avec des extrêmes allant d'un score à 2 /10 jusqu'à 10 /10. Par ailleurs, 3 nouveaux-nés étaient souffrants avec un score d'Apgar à 5 minutes inférieur à 7, soit 27,27 % des nouveaux-nés vivants.

- ✓ Dans la série de Reyes et Al [79], la mortalité périnatale a atteint les 50 %. 66,7 % des nouveaux-nés étaient de sexe masculin, tandis que le sexe féminin représentaient 33,3 % des cas. 66,7 % des nouveaux-nés vivants étaient hypotrophes.

Le score d'Apgar moyen à 5 minutes chez les nouveaux-nés vivants était de 6,8 /10, avec des extrêmes allant d'un score à 3 /10 jusqu'à 9 /10. Par ailleurs, 3 nouveaux-nés étaient souffrants, soit 50 % des nouveaux-nés vivants.

- ✓ Dans l'étude de l'hôpital de Parkland, la mortalité périnatale était de 12 %. 20 % des nouveaux-nés étaient hypotrophes et 8 % étaient souffrants. [72]

- ✓ Pour Usta et Al, un seul cas de MFIU a été noté (6,6 %) ainsi qu'un seul décès périnatal (6,6 %). 14 % des nouveaux-nés étaient hypotrophes. Le score d'Apgar moyen à 5 minutes était de 7/10, avec des extrêmes allant de 5 à 9/10. 28,57 % des nouveaux-nés étaient souffrants. [91]

Tableau 40 : L'état néo-natal dans le post-partum immédiat en comparaison à la littérature.

Etudes	(%) MFIU	(%) Mort-nés	Apgar moyen (à 5 min.)	(%) APGAR à 5 min. < 7	(%) Hypotrophie
Notre série	14,29 %	7,14 %	7,8	27,27 %	45,45 %
Reyes et Al	NC	50 %	6,8	50 %	66,7 %
H.Parkland	NC	12 %	NC	8 %	20 %
Usta et Al	6,6 %	6,6 %	7	28,57 %	14 %

(NB : le pourcentage des nouveaux-nés avec un score d'APGAR à 5 minutes < 7 tient compte seulement des nouveaux-nés vivants. NC = Non Communiqué)

G. Récapitulatif – la stéatose hépatique aiguë gravidique : du diagnostic au traitement

Algorithm for diagnosis and management of AFLP

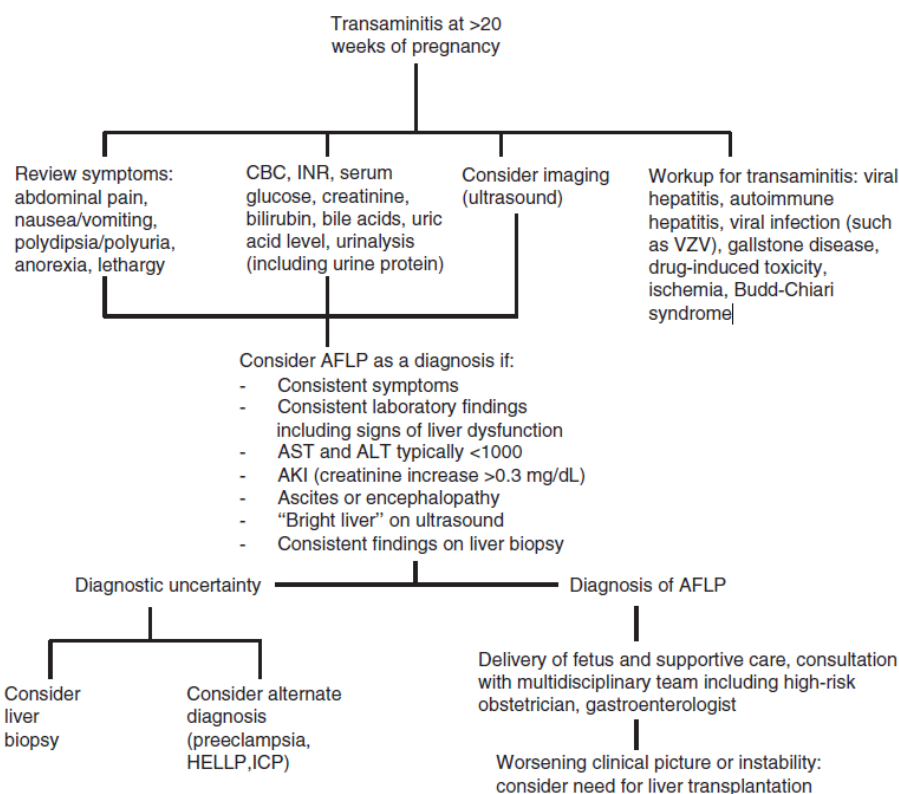


Figure 58 : Algorithme du diagnostic et de la prise en charge de la SHAG. [101]

La stéatose hépatique aiguë gravidique est habituellement associée à des manifestations telles que la douleur abdominale (épigastrique ou au niveau de l'hypochondre droit), les nausées et/ou vomissements, la polydipsie et/ou polyurie, ou à des signes cliniques en rapport avec la dysfonction hépatique, comme l'encéphalopathie ou encore l'ascite.

Biologiquement, les transaminases sont supérieurs à la normale mais habituellement inférieurs à 1000 UI /L. On peut également objectiver une thrombopénie, un INR élevé, des taux d'acide urique et de créatinine élevés suggérant une insuffisance rénale aiguë.

L'imagerie, en particulier l'échographie abdominale, peut conforter le diagnostic de la SHAG, bien que les signes soient non-spécifiques.

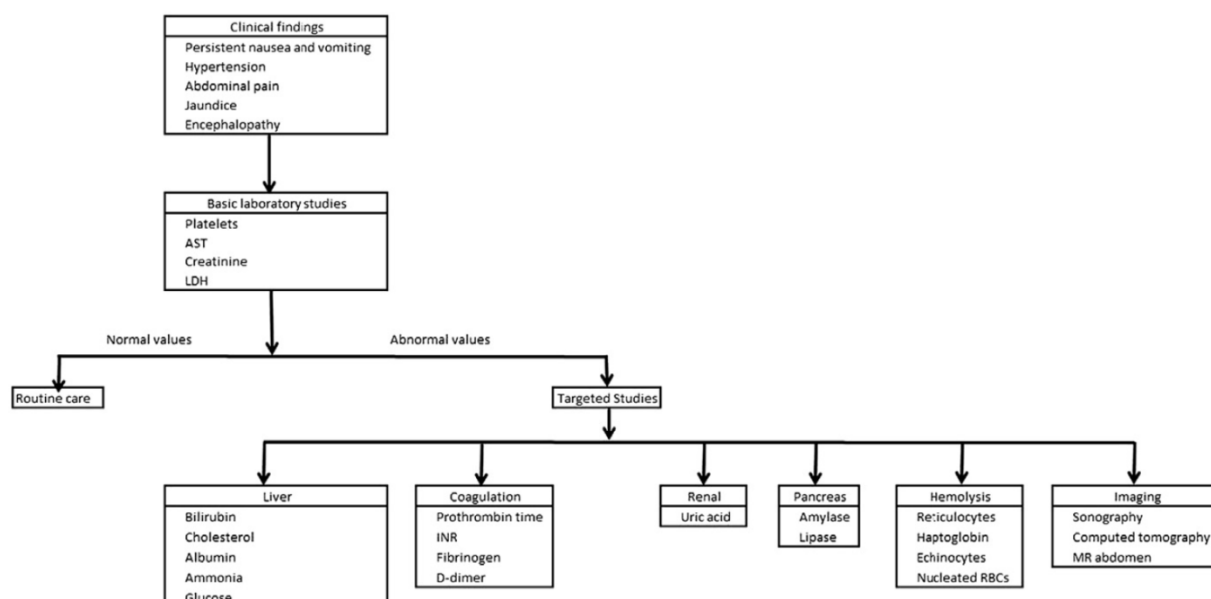


Figure 59 : Algorithme du diagnostic (clinique, biologique et radiologique) de la SHAG. [72]

(NB : AST= Aspartate aminotransférase, INR= International Normalized Ratio, MR= IRM, RBC= Globules rouges.)

Quand doute subsiste, la biopsie hépatique est le gold standard quant au diagnostic de certitude, révélant une stéatose micro-vésiculaire. Sa réalisation en pratique reste évidemment très peu fréquente et conditionnée par les nombreux risques auxquelles elle expose des patientes généralement en troubles d'hémostase.

Le traitement repose sur l'extraction fœtale immédiate, bien que les avis diffèrent quant au timing et au choix du mode d'accouchement. La prise en charge symptomatique est également capitale pour améliorer la morbi-mortalité anté, péri, et post-natale.

Dans les cas où la fonction hépatique ne s'améliore pas, ou s'aggrave, la transplantation hépatique peut être prise en considération, bien qu'elle ne soit en réalité que rarement effectuée dans le cadre de notre pathologie. [101]

H. Évolution

1. Évolution néo-natale :

- ✓ Dans notre série, 3 nouveaux-nés, souffrants, ont nécessité un transfert en réanimation néo-natale, soit 27,27 % des nouveaux-nés vivants (21,42 % au total).

Parmi ces 3 cas, 1 seul est décédé, soit 9,09 % des nouveaux-nés vivants.

57,14 % des cas (8) présentaient une période périnatale ordinaire.

Au total, le taux de mortalité fœtale et néo-natale était de 28,57 % :

- 2 MFIU,
 - Une mort périnatale,
 - et un décès post-natal.
- ✓ Dans la série Knight et Al, parmi les 67 nouveaux-nés (57 accouchements dont 10 jumeaux), 16 (23,8 %) ont nécessité une réanimation néo-natale. Parmi eux, un seul cas de décès post-natal a été noté (1,5 %). On notera également 6 mort-nés, soit 8,95 % des cas. La mortalité fœtale et néo-natale a donc atteint les 10,5 %.
- [69]

- ✓ Dans la série de Reyes et Al [79], 50 % des nouveaux-nés vivants (25 % au total) ont eu besoin d'une réanimation néo-natale. Parmi eux, un seul cas de décès post-natal a été noté, soit 16,6 % des nouveaux-nés vivants.

6 cas de mortalité périnatale ont été enregistrés, soit 50 % des cas.

Au total, la mortalité fœtale et néo-natale était de 58,3 %.

- ✓ Dans l'étude d'Usta et Al [91], 27 % des nouveaux-nés étaient souffrants et nécessitaient une prise charge en réanimation néo-natale.

Un seul cas de MFIU a été noté (6,6 %) ainsi qu'un seul décès néo-natal (6,6 %).

La mortalité fœtale et néo-natale a donc atteint les 13,3 %.

Tableau 41 : La mortalité fœtale et néo-natale en comparaison à la littérature.

Etudes	Mortalité fœtale et néo-natale
Notre série	28,57 %
Knight et Al	10,5 %
Reyes et Al	58,3 %
Usta et Al	13,3 %

Après une grossesse compliquée de stéatose hépatique aiguë gravidique, et lorsque le diagnostic de déficit de la bêta-oxydation est confirmé, les enfants doivent bénéficier d'un suivi pédiatrique, une prise en charge précoce de ces derniers permet de diminuer le risque de complications, à titre d'hypoglycémie, de dysfonction hépatique, de myopathie squelettique ou cardiaque. Il existe également un risque non négligeable de mort subite. [73]

En effet, ces enfants peuvent présenter de manière précoce une hépatomégalie, des taux élevés d'aminotransférases (transaminases), une hypotonie, une léthargie ou un coma. Plusieurs patients peuvent être asymptomatiques lors de leurs premières semaines ou premiers mois de vie, tandis que d'autres manifesteront ces symptômes quelques heures seulement après leur naissance. [74]

2.Évolution maternelle :

Après l'extraction fœtale, les signes cliniques et les anomalies biologiques régressent généralement en quelques jours, mais parfois après une aggravation transitoire. Les lésions histologiques disparaissent progressivement de quelques jours à quelques semaines, pouvant même rendre impossible le diagnostic rétrospectif de la SHAG. [72]

Quand la prise en charge est précoce, la mère survit et l'évolution clinique et biologique se fait donc vers la guérison avec restitution ad-integrum du foie. En effet, une fois la grossesse interrompue, la fonction hépatique s'améliore. Habituellement, l'ictère, le taux élevé des transaminases ainsi que la CIVD s'aggravent les 2 premiers jours, puis s'améliorent progressivement en 2 à 11 jours. Les troubles métaboliques et hématologiques peuvent persister des jours, voir des semaines. Histologiquement, la nécrose hépatocytaire n'est pas caractéristique de la maladie. Ainsi, le foie, qui est en défaillance métabolique temporaire, guérit complètement en deux à trois semaines après l'accouchement [52, 56, 60, 107, 108, 123,124].

Castro et Al affirment également, en se basant sur leurs données, qu'il est clair que le bilan hépatique connaît une aggravation chez plusieurs patientes en post-partum, durant même environ une semaine chez certaines. La concentration de bilirubine totale pourrait continuer à augmenter jusqu'à 16 jours suivant l'extraction fœtale, tandis que les niveaux de transaminases régressent tout au long de cette période. Plusieurs séries ont décrit une diminution de la taille du foie mais cela ne devrait pas être considéré comme pathologique. [76, 123, 125]

Nelson et Al [72], dans l'étude de l'hôpital de Parkland, décrivent le mieux l'évolution post-partum des différents paramètres perturbés lors chez les patientes diagnostiquées de SHAG. En effet, l'arrêt du processus lésionnel hépatocellulaire était apparent dès les 2 premiers jours suivant l'accouchement, témoigné par la régression des taux de transaminases. Ceux-ci ont généralement connu un pic lors de la période périnatale avant qu'ils ne se dissipent rapidement au-dessous des 100 UI /L à partir du 3^{ème} jour (figure 60, courbe à gauche). Chez quelques patientes, ces taux sont restés légèrement augmentés durant quelques semaines de plus. Dans notre série, les transaminases ont eu la même cinétique (figure 60, courbe à droite), ayant diminué d'une moyenne d'un pic de 301 UI /L (près de 9 fois la normale) avant l'extraction à

une moyenne de 143 UI /L (4 fois la normale) trois jours après. En arrivant au J6 du post-partum, les transaminases avait passé sous les 100 UI /L (93 UI /L).

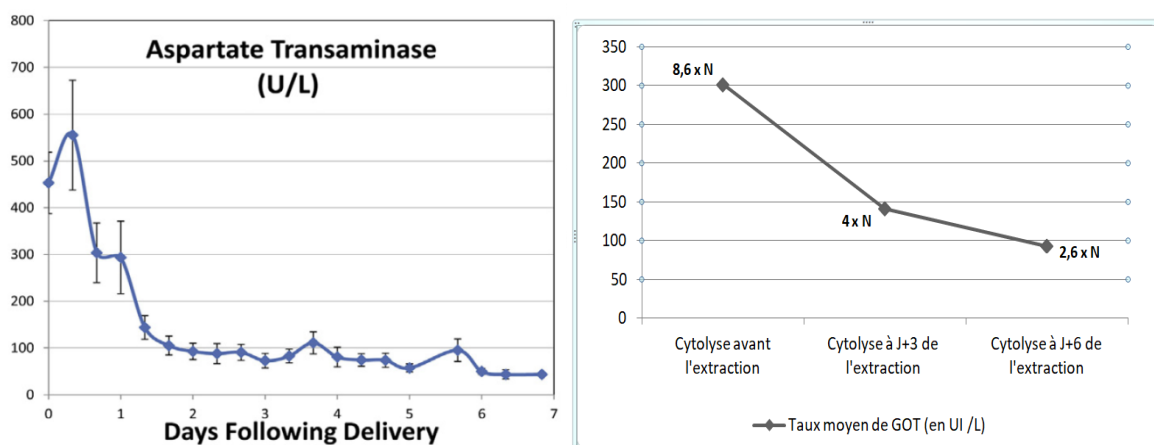


Figure 60 : L'évolution des taux moyens de GOT durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland [72] comparée à notre série.

Toutefois, l'amélioration histologique de l'atteinte hépatique devançait celle de la fonction hépatique, comme l'attestent les taux de bilirubine totale chez Nelson et Al, soit restés statiques ou ayant augmenté (figure 61, courbe à gauche). De même pour la bilirubine conjuguée, dont l'évolution serait influencée par une hémolyse rapide en cours objectivée par des analyses de frottis sanguins périphériques. Ces données correspondent plus ou moins à ceux de notre série (figure 61, courbe à droite), puisque le taux moyen de bilirubine totale est resté quasiment identique au bout de 6 jours du post-partum (environ 111 mg/l), tout en ayant connu un pic vers le 3^{ème} jour suivant l'évacuation utérine (133,5 mg/l).

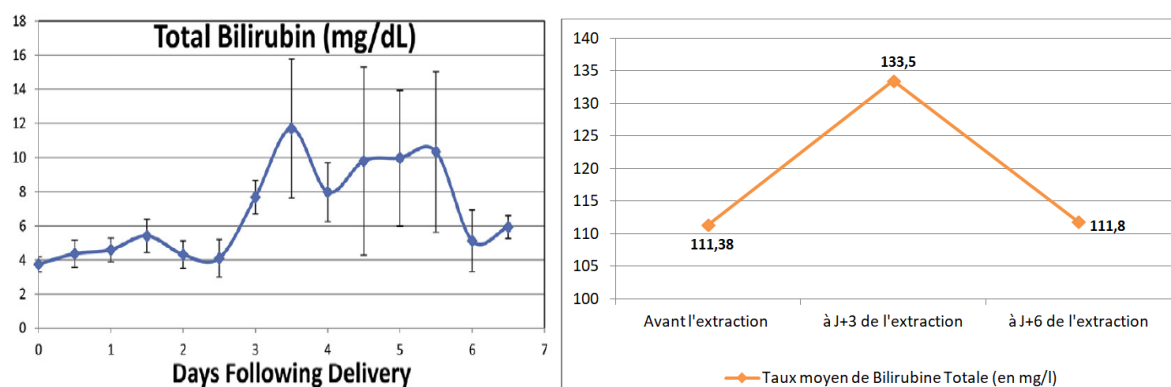


Figure 61 : L'évolution des taux moyens de bilirubine totale durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland [72] (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L).

(NB : comme dans notre série, le taux moyen de BT dans l'étude de l'hôpital de Parkland est resté quasi-identique au bout du J6 du post-partum (4 mg/dl, soit 40 mg/l le jour de l'extraction, et 50 mg/l six jours après. On note également un pic entre le 3^{ème} et 4^{ème} jour à presque 120 mg/l)

Sur le plan rénal, Nelson et Al rapportent 2 types de dysfonctions : la composante pré-rénale s'étant manifestée par la chute rapide des valeurs de créatinine après l'extraction fœtale, diminuant au-dessous de 1 mg/dL (soit < 10 mg/L) après 7 à 10 jours (figure 62, courbe à gauche), et la composante témoignant d'une insuffisance rénale aiguë organique, car au moins 15 % des patientes avaient des valeurs de créatinine anormalement élevées comparées aux valeurs rapportées durant la même période du post-parum lors d'une grossesse normale [126]. Dans notre série, les taux de créatinine ont très légèrement baissé durant les 3 premiers jours du post-partum, passant d'une moyenne de 36,07 mg /L à 35,7 mg/L, puis ont rapidement diminué jusqu'à 27,5 mg/L (figure 62, courbe à droite).

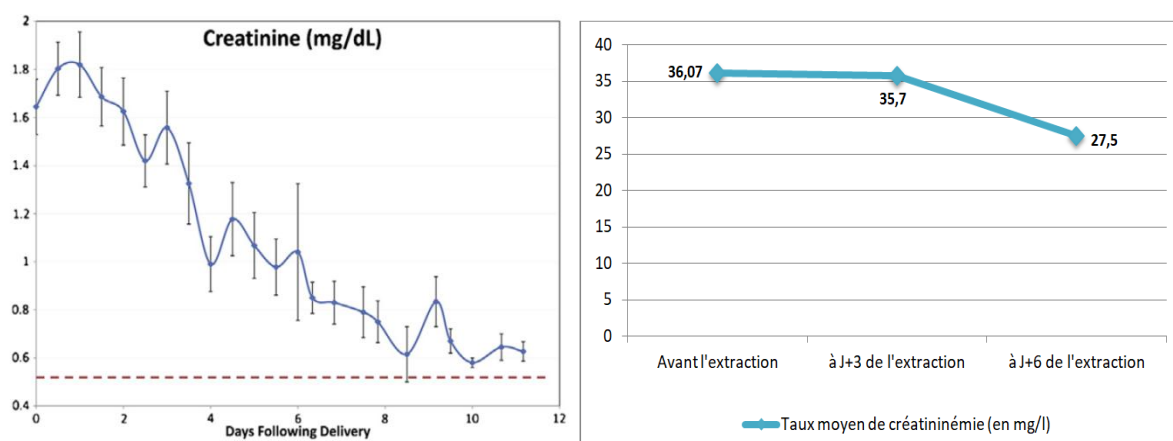


Figure 62 : L'évolution des taux moyens de créatinine durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland [72] (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L).

(NB : comme dans notre série, le taux moyen de BT dans l'étude de l'hôpital de Parkland est resté quasi-identique lors des 3 premiers jours du post-partum (environ 1,65 mg/dL, soit 16,5 mg/L le jour de l'extraction, et 15,5 mg/L trois jours après. À J6 de l'extraction, la créatininémie a atteint 10,5 mg/L) .

Sur le plan hématologique, la thrombopénie, modérée à sévère, était quasi-universelle dans l'étude de l'hôpital de Parkland. Les taux de plaquettes ont atteint un nadir à J2 du post-partum puis se sont stabilisés pour ensuite se normaliser entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour suivant l'extraction fœtale (figure 63, courbe à gauche). Nous avons rapporté la même évolution des taux moyens de plaquettes dans notre série (figure 63, courbe à droite), passant de 104 538 éléments /mm³ à un nadir de 85 846 /mm³ à J3 du post-partum, puis se sont améliorés atteignant 110 067 éléments /mm³ lors du 6^{ème} jour. Chez Nelson et Al, l'INR était anormalement prolongé dans plus de 90 % des cas à leur admission et n'a commencé à se normaliser qu'à partir de la 2^{ème} semaine du post-partum. Enfin, près de 50 % des patientes incluses dans l'étude de l'hôpital de Parkland avaient un taux de fibrinogène diminué par rapport à la normale. L'amélioration de ce dernier a été mise en évidence après 2 à 3 jours de l'extraction. Les patientes les plus gravement atteintes ont montré une amélioration linéaire.

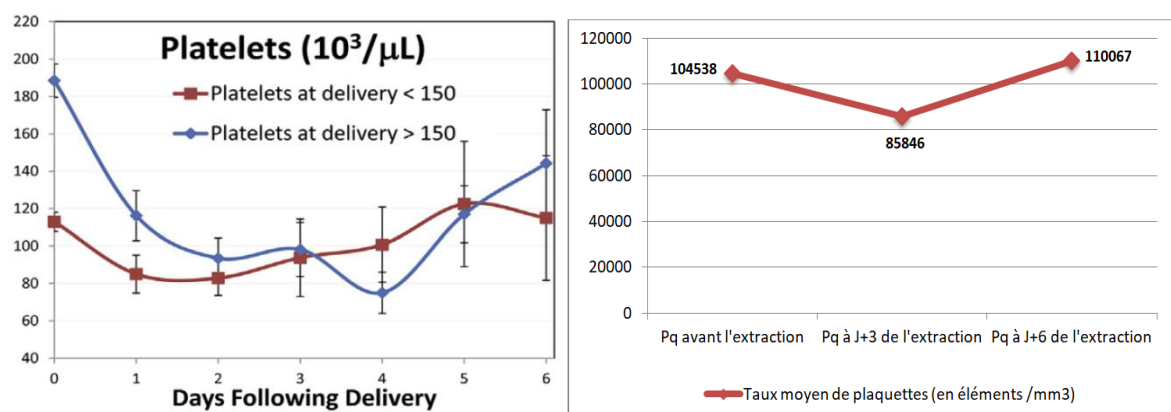


Figure 63 : L'évolution des taux moyens de plaquettes durant la semaine suivant l'extraction fœtale dans la série de l'hôpital de Parkland [72] (en mg/dL) comparée à notre série (en mg/L).

(NB : les 2 courbes schématisant l'évolution de la thrombopénie chez les cas de l'étude de l'hôpital de Parkland représentent 2 groupes de patientes, celles ayant eu un taux de plaquettes inférieur à 150 000 /mm³ avant l'extraction et celles dont ce taux-là était supérieur à cette même valeur.)

Durant cette période du post-partum, il se peut que des complications surviennent, notamment des saignements récurrents en particulier dus à l'atonie utérine, un œdème pulmonaire peut être observé ainsi qu'un sepsis pouvant être masqué par l'hypothermie qui est fréquemment constatée. Une pancréatite, possiblement fatale, et un diabète insipide transitoire pouvant s'aggraver d'oligurie, ne sont pas à exclure de la période suivant la résolution de la grossesse. [72]

Bien qu'elle survienne généralement après plusieurs grossesses normales, la SHAG peut tout de même récidiver ultérieurement. Les patientes qui ont eu une SHAG doivent donc être informées du risque de récurrence et surveillées régulièrement, à la fois sur le plan clinique et biologique, au cours du 3^{ème} trimestre. [39]

CONCLUSION

La stéatose hépatique aiguë gravidique est une pathologie spécifique de la grossesse, survenant au 3^{ème} trimestre. Rare, elle est cependant tâchée d'une mortalité maternelle et fœtale considérable, l'insuffisance hépatique aiguë étant sa principale complication et à l'origine de troubles de coagulation, et donc d'incidents hémorragiques, d'encéphalopathie, d'ascite, d'hypoglycémie...L'insuffisance rénale est également une complication très fréquente, voir quasi-constante, de la SHAG.

La physiopathologie de la stéatose hépatique aiguë gravidique demeure mystérieuse et une grande partie de ses mécanismes échappent encore à sa compréhension. En effet, et à l'heure actuelle, un défaut de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras est l'étiologie retenue, malgré qu'elle n'ait pas été mise en évidence dans plusieurs cas de SHAG. Ce défaut est secondaire à un déficit en LCHAD, et l'origine génétique de ce déficit serait fortement incriminée. La SHAG surviendrait plus fréquemment chez les femmes primipares, et son incidence serait plus importante en cas de grossesse multiple.

Le tableau clinique de la SHAG est riche, bien qu'aucun signe ne soit spécifique. L'ictère, la douleur abdominale, les vomissements, les troubles de conscience, l'ascite, la polyurie et/ou polydipsie...constituent les principales manifestations de la SHAG. Ces données doivent être évidemment complétées par un bilan biologique qui révélera dans la majorité des cas une thrombopénie, une coagulopathie, une cytolyse hépatique, une hyper-bilirubinémie, une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et une hypoglycémie.

L'échographie abdominale permet d'appuyer le diagnostic en révélant une stéatose hépatique, mais cela n'est pas la règle puisque celle-ci peut revenir sans particularités. Le seul moyen d'investigation paraclinique permettant de confirmer le diagnostic avec certitude reste la biopsie hépatique. Toutefois, sa réalisation ne va pas sans risques, d'autant plus que les patientes atteintes de SHAG sont soumises à des troubles de coagulation, et n'est donc que rarement envisagée.

Afin qu'un diagnostic précoce soit établi, ou fortement évoqué, plusieurs auteurs ont mis en place des critères permettant de renforcer ou d'affaiblir les probabilités diagnostiques. Ces critères sont cependant sujets à controverse, puisqu'ils offrent une même grandeur à tous les signes cliniques qui y figurent, malgré que certains soient plus spécifiques que d'autres.

Le diagnostic précoce est la clé d'une issue sauve de la grossesse, puisque la SHAG est une pathologie réversible après l'extraction fœtale. L'accouchement dans les plus brefs délais est donc le traitement curatif auquel une prise en charge symptomatique agressive est jointe, afin d'assurer un meilleur pronostic materno-fœtal.

La voie d'accouchement représente cependant un point autour duquel divergent les avis scientifiques. Alors que certains privilégient l'expectative, quand les conditions sont idéales, en vue d'un accouchement par voie basse, d'autres insistent sur le fait que la césarienne améliore le pronostic materno-fœtal. Le mode anesthésique n'est lui aussi pas exclu du débat, mais l'anesthésie générale reste préférable pour un grand ensemble d'auteurs. D'une part, l'effet de l'anesthésie générale sur le débit sanguin hépatique et rénal n'a toujours pas été définitivement déterminé avec précision, et d'une autre part l'anesthésie régionale n'est pas dénuée de risque en présence de troubles de coagulation.

La surveillance se doit d'être stricte et rapprochée, et de ne pas exclure le fœtus, qui devra bénéficier d'une évaluation dès sa naissance et être éventuellement pris en charge en milieu de réanimation.

La transplantation hépatique a été jadis vantée pour ses succès quant au traitement de la stéatose hépatique. Aujourd'hui elle n'est que rarement considérée, puisqu'on juge inutile de courir les risques de cette chirurgie lourde alors que la SHAG est généralement réversible après l'évacuation utérine. Elle sera toutefois réservée aux formes graves, sans amélioration, au cas par cas et son emploi sera subjectif, car il

n'existe en effet pas de consensus définissant les lignes directrices de la transplantation hépatique en cas de stéatose hépatique aiguë gravidique.

La SHAG est donc rare mais potentiellement mortelle. Mais d'énormes progrès ont été faits en matière de physiopathologie, de diagnostic précoce et de traitement, qui ont changé l'histoire naturelle de la maladie.

RESUME

RÉSUMÉ

Décrite pour la première fois par Stéphane Tarnier en 1856, la stéatose hépatique aigue gravidique (SHAG) a été reconnue en tant qu'entité à part grâce à Harold Leeming Sheehan en 1940. Il s'agit d'une hépatopathie gravidique rare et potentiellement mortelle du 3ème trimestre de grossesse.

La SHAG peut survenir chez une patiente ayant déjà eu plusieurs grossesses normales. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont des nausées et/ou des vomissements, des douleurs abdominales en particulier épigastriques, un ictère, bien que souvent absent dans les formes diagnostiquées précocement, ou une polyuro-polydipsie. Une hypertension artérielle et/ou une protéinurie sont fréquentes. En l'absence de traitement, la maladie peut évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie.

Ce travail a pour but d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, la prise en charge diagnostique et la conduite thérapeutique devant la stéatose hépatique aiguë gravidique ainsi que ses différentes complications.

Il s'agit d'une étude rétrospective, analytique, non interventionnelle, incluant tous les cas de stéatose hépatique aigue gravidique ayant été hospitalisés au service de réanimation mère et enfant du CHU Hassan II de Fès, depuis mars 2009 jusqu'à juin 2019.

Toutes les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des malades. Les résultats ont été exprimés en nombre, pourcentage, en moyenne ou en moyenne $\pm$ écart-type. Les données ont été traitées à l'aide de Microsoft office Excel 2016. Nous avons recensé 13 cas de SHAG.

La moyenne d'âge était de 32,15 ans. L'âge gestationnel au moment du diagnostic était de 32,5 SA, avec une incidence en post-partum de 69,23 %.

L'ictère était le motif de consultation le plus fréquent (46,67 %) et a été présent chez toutes les patientes au moment du diagnostic. À côté de l'ictère, les troubles de conscience (46,15 %), les vomissements (38,46 %) et la douleur abdominale (30,77 %) étaient les signes cliniques les plus fréquents.

On a également noté une association entre la SHAG et la pré-éclampsie chez 4 patientes (30,77 %).

Sur le plan biologique, la cytolyse hépatique a été mise en évidence chez toutes les patientes. Celle-ci était suivie par ordre de fréquence de l'hyperleucocytose (92,3 %), l'insuffisance rénale et la diminution du TP (84,61 %), puis de la thrombopénie (76,92 %).

L'échographie abdominale a objectivé une stéatose hépatique chez toutes les patientes étudiées.

L'indication d'une biopsie hépatique n'a été rencontrée en aucun cas. Les risques qui y sont associés, chez des patientes généralement en troubles de coagulation, réduisent le recours à la confirmation histologique.

L'insuffisance rénale était la complication majeure dans notre étude, suivie de l'insuffisance hépatocellulaire avec un taux de 46,15 %. La défaillance multi-viscérale a fait l'objet de 4 cas (30,77 %).

Le principal traitement de la SHAG est l'extraction fœtale. Dans notre série, l'accouchement par voie basse était prédominant avec un taux de 64,28 %. Dans 35,72 % des cas, l'extraction s'est faite par césarienne, sous anesthésie générale, essentiellement pour sauvetage maternel.

La prise en charge symptomatique est une pierre angulaire dans la gestion du pronostic materno-fœtal. Elle a été basée essentiellement sur un remplissage vasculaire chez toutes les patientes, d'une transfusion de produits sanguins labiles

dans 76,92 % des cas, d'une supplémentation de la fonction rénale et d'un support nutritionnel adéquat. On a eu recours à l'intubation chez 46,15 % des patientes.

Le pronostic de la SHAG a été transformé par l'accouchement précoce. La maladie régresse spontanément et progressivement après l'extraction fœtale, marquée souvent par une aggravation transitoire, et la mère guérit habituellement sans séquelles hépatiques. Tandis que le pronostic fœtal, bien qu'en nette régression, reste toutefois toujours inquiétant. Dans notre série, la mortalité maternelle a atteint les 23,08 %. La mortalité fœtale et néo-natale n'excédait que de peu cette dernière, puisqu'elle a été chiffrée à 28,57 %.

ABSTRACT

Described for the first time by Stéphane Tarnier in 1856, acute fatty liver disease (AFLP) was recognized as a separate entity thanks to Harold Leeming Sheehan in 1940. It is a rare and potentially fatal pregnancy-induced liver disease of the 3rd trimester of pregnancy.

AFLP can occur in a patient with multiple previous normal pregnancies. The most frequent initial symptoms are nausea and/or vomiting, abdominal pain (particularly epigastric), jaundice, although often missing in the forms with early diagnosis, or polydipsia. High blood pressure and/or proteinuria are common. In the absence of treatment, the disease can progress to hepatic failure with encephalopathy.

The aim of this work is to study the epidemiological characteristics, the diagnostic management and the therapeutic behavior concerning acute fatty liver disease as well as its various complications.

This is a retrospective, analytical, non-interventional study, including all cases of acute fatty liver disease admitted in the maternal and child intensive care department of the university hospital Hassan II of Fez, from March 2009 to June 2019.

All data were collected from the patient's medical records. The results were expressed in numbers, percentages, averages or standard deviation of averages. The data was processed using Microsoft office Excel 2016. We identified a total of 13 cases of AFLP.

The average age was 32.15 years. The gestational age at diagnosis was 32.5 weeks, with a postpartum incidence of 69.23%.

Jaundice was the most common presenting symptom (46.67%) and was present in all patients at the time of diagnosis. Besides jaundice, impaired consciousness (46.15%), vomiting (38.46%) and abdominal pain (30.77%) were the most common

clinical signs. 4 patients (30.77%) also showed an association between AFLP and preeclampsia.

Biologically, hepatic cytolysis has been demonstrated in all patients. This was followed (sorted by frequency) by hyperleukocytosis (92.3%), renal failure and decreased PT (84.61%), then thrombocytopenia (76.92%).

The abdominal ultrasound revealed hepatic steatosis in all the patients studied.

The indication for a liver biopsy was not encountered. A histological confirmation has been discarded considering the associated risks in patients who generally have bleeding disorders.

Renal failure was the major complication in our study, followed by hepatic failure with a rate of 46.15%. Multi-organ dysfunction was the subject of 4 cases (30.77%).

The main treatment for AFLP is fetal extraction. In our series, vaginal delivery was predominant with a rate of 64.28%. In 35.72% of cases, the extraction was done by cesarean section, under general anesthesia, mainly for maternal rescue.

Symptomatic management is essential in the management of the both maternal and fetal prognosis. It was mainly based on fluid resuscitation in all patients, Blood and components transfusion in 76.92% of cases, renal and nutritional support. 46.15% of the patients were intubated.

AFLP's prognosis has been transformed by early delivery. The disease regresses spontaneously and gradually after fetal extraction, often marked by transient worsening, and the mother usually heals without liver damage, while the fetal prognosis, although in constant decline, remains however worrying. In our series, maternal mortality reached 23.08%. Fetal and neonatal mortality was on the other hand estimated at 28.57%.

ملخص :

تم وصف مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل لأول مرة من قبل ستيفان تارنير في عام 1856. وقد تم اعتباره بفضل عمل هارولد ليمينغ شيهان في عام 1940.

إنه مرض كبد نادر قد يسببه الحمل في أسدسه الثالث . يمكن أن يحدث مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل بعد عدة حالات حمل طبيعية . أكثر الأعراض الأولية شيوعاً هي الغثيان و / أو القيء ، وألم في البطن واليرقان على الرغم من أنه غالباً ما يكون غائباً في الأشكال التي يتم تشخيصها مبكراً، أو العطاش. ارتفاع ضغط الدم و / أو بروتينية أيضاً شائعة. في غياب العلاج ، يمكن أن يتطور المرض إلى قصور خلايا الكبد مع اعتلال الدماغ.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الوبائية وإدارة التشخيص والسلوك العلاجي في مواجهة أمراض الكبد الدهنية الحادة ومضاعفاتها المختلفة.

هذه دراسة استيعابية تحليلية غير تدخلية ، بما في ذلك جميع حالات مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل التي تم علاجها في قسم إنعاش الأم والطفل في مستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، من مارس 2009 حتى يونيو 2019.

تم جمع جميع البيانات من السجلات الطبية للمريض. تم التعبير عن النتائج من حيث العدد أو النسبة المئوية أو المتوسط أو الانحراف المعياري. تمت معالجة البيانات باستخدام Microsoft office Excel 2016. حددنا 13 حالة من مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل.

كان متوسط العمر 32.15 سنة. كان عمر الحمل عند التشخيص 32.5 أسبوعاً ، مع حدوث في فترة ما بعد الولادة بنسبة 69.23٪.

كان اليرقان هو السبب الرئيسي للكشف عن المرض بنسبة (46.67٪) و كان موجوداً في جميع المرضى في وقت التشخيص. إلى جانب اليرقان ، كانت اضطرابات الوعي (46.15٪) ، والتقيؤ (38.46٪) وآلام في البطن (30.77٪) العلامات السريرية الأكثر انتشاراً .

كان هناك تزامن بين المرض الدهني الحاد وتسمم الحمل عند 4 مرضى (30.77٪).

بيولوجيا ، وقد ثبت تحليل خلوي كبدي في جميع المرضى. وأعقبه ارتفاع عدد كريات البيض (92.3٪) ، ثم الفشل الكلوي وانخفاض PT (84.61٪) ، ثم نقص الصفائح (76.92٪).

كشف الفحص بالموجات فوق الصوتية للبطن تنكس دهني في جميع المرضى الذين شملتهم الدراسة.

لم يتم اللجوء إلى خزعة الكبد. المخاطر المرتبطة بها ، في المرضى الذين يعانون عموماً من اضطرابات النزيف ، تقلل من الحاجة إلى التحقق النسيجي .

كان الفشل الكلوي من المضاعفات الرئيسية في دراستنا ، تليها فشل خلايا الكبد بمعدل 46.15 ٪. كان فشل الأعضاء المتعدد موضوع 4 حالات (30.77 ٪).

العلاج الرئيسي لمرض الكبد الدهني الحاد للحوامل هو استخراج الجنين. في سلسلتنا ، كانت الولادة المهبلية سائدة بنسبة 64.28 ٪. وفي 35.72 ٪ من الحالات ، تم الاستخراج بواسطة عملية قيصرية ، تحت التخدير العام ، وذلك أساسا لإنقاذ الأمهات. إدارة الأعراض هي حجر الأساس في إدارة تشخيص الأم والجنين. كان هذا يعتمد بشكل أساسي على ملء الأوعية الدموية لجميع المرضى ، ونقل منتجات الدم في 76.92 ٪ من الحالات ، ومكملات من وظائف الكلى والدعم الغذائي الكافي. تم استخدام التنبيب في 46.15 ٪ من المرضى.

تم تحسن كبير لتقييم مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل بفضل الولادة المبكرة . يتراجع المرض تلقائيًا وتدرجيًا بعد استخراج الجنين، رغم تدهور عابر ، وعادة ما يتم شفاء الأم دون تلف الكبد . في حين أن تقييم الجنين ، على الرغم من التحسن الملحوظ ، لا يزال مثير للقلق. في دراستنا ، شكلت وفيات الأمهات نسبة 23.08 ٪. تجاوز معدل وفيات الجنين والمواليد فقط بشكل هامشي هذا الأخير ، حيث تم تقديره عند 28.57 ٪.

REFERENCE

- [1]. Bacq Y, Zarka O, Brechot J-F, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver Function tests in normal pregnancy : a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1030-4
- [2]. Baynes J; Dominiczak M – Medical Biochemistry. 3rd edition Mosby: Elsevier, 2009
- [3]. C. Boyer-Neumann Hémotase et grossesse. 2011 Elsevier Masson. 5-043-A-10.
- [4]. Loric S., Alpha-foeto-protéine, Bioforma, Paris, Cahier de formation Biochimie, tome IV, juin 1999 : 11-19.
- [5]. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shik VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115-20
- [6] Delluc, C., Costedoat-Chalumeau, N., Leroux, G., Imbert, G., Le Thi Huong, D., Vauthier-Brouzes, D., ... Cacoub, P. (2009). Pathologies hépatiques et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, 30(6), 508-515.
- [7] Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2012;16:247-69.
- [8] Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110:695-703.
- [9]. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:927-43.
- [10] Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:755-69.
- [11] Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahepatique gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:118-26.
- [12] Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.

- [13] Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479–88.
- [14] Chazouilleres O, Bacq Y. Foie et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:D84–91.
- [15] Ambros–Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Mullegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143:757–62.
- [16] Roberts JM, August PA, Bakris J, Barton JR, Bernstein JM, Druzin M, et al. Hypertension in, pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
- [17] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000–6.
- [18] Tournoy J, Dapper I, Spitz B, Meersseman W, Van Wijngaerden E, Lagrou K, et al. Haemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia in a 34-year-old pregnant woman. *Lancet* 2006;368:90.
- [19] Guettrot–Imbert, G., Plessier, A., Hillaire, S., Delluc, C., Leroux, G., Le Guern, V., & Costedoat–Chalumeau, N. (2015). Pathologies hépatiques et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, 36(3), 211–218.
- [20]. Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (26): 8393–406

- [21]. Neuschwander–Tetri BA, Caldwell SH. Non alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;376:1202–19.
- [22]. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et coll. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and the American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142 (7): 1592–609
- [23]. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et coll. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1413–9.
- [24]. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: S34–S38.
- [25]. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (7): 1712–23.
- [26]. Pariente EA, Scherrer A, Menu Y et al. Stéatose hépatique irrégulière. Aspects échographiques et tomодensitométriques. *Gastroenterologie Clin Biol* 1983;7:911–4.
- [27]. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et coll. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846–54.
- [28]. Corrado RL, Torres DM, Harrison SA. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98 (1): 55–72.
- [29]. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et coll. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51 (1): 121–9.

- [30]. Chavez–Tapia NC, Tellez–Avila FI, Barrientos–Gutierrez T et coll. Bariatric surgery for non–alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20 (1): CD007340
- [31]. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46: 424–9.
- [32]. Teixeira–Clerc F, Juilen B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver strategy. *Nature* 2006;12:671–6.
- [33]. Miller ER 3rd, Pastor–Barriuso R, Dalal D et coll. Meta–analysis: high–dosage vitamin E supplementation may increase all–cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142 (1): 37–46.
- [34]. im WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of non alcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802–5.
- [35]. Abdelmalek MF, Diehl AM. Non alcoholic fatty liver disease as a complication of insuline resistance. *Med Clin North Am* 2007;91:1125–49.
- [36]. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 182–93.
- [37]. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metabol* 2000;71:182–9
- [38]. Ch’ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876–80
- [39]. Bacq Y, Assor P, Gendrot C, et al. Steatose hépatique aigue gravidique recidivante. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 1135–8.

- [40]. Choudhary A, Angdisen J, Hammoud GM, et al. In: Ibdah JA, editor. Acute fatty liver of pregnancy Maternal liver disease Austin (TX), Landes Bioscience; 2012. p. 93–115.
- [41]. IJlst L, Ruiter JPN, Hoovers JMN, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Invest* 1996;98:1028–1033
- [42]. Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, et al. Atteinte hépatique gravidique : mode de révélation d'une anomalie de la bêta-oxydation des acides gras chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 277–81.
- [43]. Matern D, Hart P, Murtha AP, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138:585–8.
- [44]. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43–5.
- [45]. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1098–105
- [46]. Natarajan SK, Thangaraj KR, Goel A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: an update on mechanisms. *Obstet Med* 2011;4:99–103
- [47]. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006;12:7397–404
- [48]. Natarajan SK, Eapen CE, Pullimood AB, Balasubramanian KA. Oxidative stress in experimental liver microvesicular steatosis: role of mitochondria and peroxisomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1240 –9

- [49]. Bacq Y. Foie et grossesse. Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-041-G-15, Gynécologie/Obstétrique, 5-045-E-10, 1996, 8 p.
- [50]. Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. Gastroenterol Clin Biol. 1997;21:109-115.
- [51]. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. Obstet Gynecol. 1998;91:806-808.
- [52]. Kaplan, M. M. (1985). Acute Fatty Liver of Pregnancy. New England Journal of Medicine, 313(6), 367-370.
- [53]. 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;192:1416-9.
- [54]. Bacq Y, Constans T, Body G. La stéatose hépatique aigue gravidique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1986 ;15 :851-61
- [55]. Bernuau J, Levardon M, Huisse MG. SHAG : maladie aisément curable. Gastroenterol Clin Biol 1987 ;11 :128-32
- [56]. Jacqueline L, Wolf MD. Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996;80:1167-81.
- [57]. 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.
- [58]. Lørsen B, Lars F, Sens M. Acute Fatty liver of pregnancy with complicated disseminated intravascular coagulation. Acta Obs Gynecol Scand 1983;62:403-7
- [59]. 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.

- [60]. Knox TA, Olans LB. liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996 ;335 :569–76.
- [61]. Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. Non–fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983;24:340–4.
- [62]. Mantz JM. Urgences maternelles périnatales. *Presse Med* 1996;25:1992–500
- [63]. Reyes, H. (1999). ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY. *Clinics in Liver Disease*, 3(1), 69–81.
- [64]. Reiser V, Duvier S, Ferret D, Lançon JP, Cisselman F : Intérêt des examens biologiques pour le diagnostic précoce de la SHAG. *Ann Fr Anesth Rea* 1992 ;11 :592–7.
- [65]. CAMPILLO, B. (1986). Ultrasonography in Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Annals of Internal Medicine*, 105(3), 383.
- [66]. Goodacre, R. L., Hunter, D. J., Millward, S., Pirani, M., & Riddell, R. H. (1988). The Diagnosis of Acute Fatty Liver of Pregnancy by Computed Tomography. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(6), 680–682.
- [67]. 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.
- [68]. Humberto Reyes, ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY, A Cryptic Disease Threatening Mother and Child. 1089–3261/99.
- [69]. Knight, M., Nelson–Piercy, C., Kurinczuk, J. J., Spark, P., & Brocklehurst, P. (2008). A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*, 57(7), 951–956.
- [70]. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4–1981. *N Engl J Med* 1981; 304: 216–24.

- [71]. Bahloul, M., Dammak, H., Khlaf-Bouaziz, N., Trabelsi, K., Khabir, A., Ben Hamida, C., ... Bouaziz, M. (2006). Stéatose hépatique aiguë gravidique. À propos de 22 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34(7-8), 597-606.
- [72]. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:e1-7. 456.
- [73]. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002;64:477-502.
- [74]. Rector, R. S., & Ibdah, J. A. (2010). Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(3), 122-128.
- [75]. H. Hssini; Clinique gynécologique et obstétricale, maternité Souissi I – CHU Ibn Sina Rabat; MAROC
- [76]. Castro, M. A., Fassett, M. J., Reynolds, T. B., Shaw, K. J., & Goodwin, T. M. (1999). Reversible peripartum liver failure: A new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(2), 389-395.
- [77]. Vigil-De Gracia, P. (2001). Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 73(3), 215-220.
- [78]. Chen, G., Huang, K., Ji, B. et al. *Arch Gynecol Obstet* (2019) 300: 897.
- [79]. Reyes, H., Sandoval, L., Wainstein, A., Ribalta, J., Donoso, S., Smok, G., ... Meneses, M. (1994). Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*, 35(1), 101-106.

- [80]. Seyyed Majidi, M. R., & Vafaeimanesh, J. (2013). Plasmapheresis in Acute Fatty Liver of Pregnancy: An Effective Treatment. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2013, 1–5.
- [81]. Chu, Y.–F., Meng, M., Zeng, J., Zhou, H.–Y., Jiang, J.–J., Ren, H.–S., ... Wang, C.–T. (2012). Effectiveness of Combining Plasma Exchange With Continuous Hemodiafiltration on Acute Fatty Liver of Pregnancy Complicated by Multiple Organ Dysfunction. *Artificial Organs*, 36(6), 530–534.
- [82]. Minakami, H., Oka, N., Sato, T., Tamada, T., Yasuda, Y., & Hirota, N. (1988). Preeclampsia: A microvesicular fat disease of the liver? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 159(5), 1043–1047.
- [83]. Riely CA, Latham PS, Romero R et al. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987;106:703–706.
- [84]. Rolfes, D. B., & Ishak, K. G. (1985). Acute fatty liver of pregnancy: A clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology*, 5(6), 1149–1158.
- [85]. Halim, A., Kanayama, N., El Maradny, E., Maehara, K., Takahashi, A., Nosaka, K., Fukuo, S., Amamiya, A., Kobayashi, T., Terao, T. (1996). Immunohistological Study in Cases of HELLP Syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets) and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 41(2), 106–112.
- [86]. Yang, Z., Zhao, Y., Bennett, M. J., Strauss, A. W., & Ibdah, J. A. (2002). Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(3), 715–720.

- [87]. F. Jin, M. Cao, Y. Bai, Y. Zhang, Y. Yang, and B. Zhang, "Therapeutic effects of plasma exchange for the treatment of 39 patients with acute fatty liver of pregnancy," *Discovery Medicine*, vol. 13, no. 72, pp. 369–373, 2012.
- [88]. Wei, Q., Zhang, L., & Liu, X. (2010). Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: A literature review and 11 new cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36(4), 751–756.
- [89]. Rajasri, A. G., Srestha, R., & Mitchell, J. (2007). Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) – an overview. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 27(3), 237–240.
- [90]. Gregory, T. L., Hughes, S., Coleman, M. A., & De Silva, A. (2007). Acute fatty liver of pregnancy; three cases and discussion of analgesia and anaesthesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 16(2), 175–179.
- [91]. Usta, I. M., Barton, J. R., Amon, E. A., Gonzalez, A., & Sibai, B. M. (1994). Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171(5), 1342–1347.
- [92]. Ringers J, BK , Francisco N et al. Auxiliary or orthotopic liver transplantation for acute fatty liver of pregnancy: case series and review of the literature . *BJOG* 2016 ; 123 : 1394 – 8.
- [93]. Wu, Z., Huang, P., Gong, Y., Wan, J., & Zou, W. (2018). Treating acute fatty liver of pregnancy with artificial liver support therapy. *Medicine*, 97(38), e12473.
- [94]. J. N. Martin Jr., C. M. Briery, C. H. Rose, M. T. Owens, J.A. Bofill, and J. C. Files, "Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy," *Journal of Clinical Apheresis*, vol. 23, no. 4, pp. 138–143, 2008.
- [95]. Yonekawa C, Nakae H, Tajimi K, Asanuma Y. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with postoperative liver failure. *Artif Organs* 2005;29:324–8.

- [96]. Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1386–92.
- [97]. Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002;6:419–24.
- [98]. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000–7.
- [99]. John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration versus intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320–7.
- [100]. Tang WX, Huang ZY, Chen ZJ, et al. Combined blood purification for treating acute fatty liver of pregnancy complicated by acute kidney injury: a case series. *J Artif Organs* 2012;15:176–84.
- [101]. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838–46.
- [102]. Naruse K, Tang W, Makuuchi M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:1516–21.
- [103]. Doepel M, Backas HN, Taskinen EI, Isoniemi HM, Hockerstedt KA. 1996. Spontaneous recovery of post partum liver necrosis in a patient listed for transplantation. *Hepatogastroenterology* 43:1084–1087.

- [104]. Luzar B, Ferlan-Marolt V, Poljak M et al. Acute fatty liver of pregnancy: An underlying condition for herpes simplex type 2 fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 451–454.
- [105]. Remiszewski P, Pawlak J, Skwarek A et al. Orthotopic liver transplantation for acute liver failure resulting from 'acute fatty liver of pregnancy'. *Ann Transplant* 2003; 8: 8–11.
- [106]. Wang H, Jiang Q, Shi H, Xu Y, Shi A, Sun Y, Li J, Ning Q, Shen G (2016) Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:28826.
- [107]. Knox TA. Evaluation of abnormal liver function in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:98–103.
- [108]. Sallebert S, Flejou JF, Degott C. Capron JP, Stéatoses hépatiques non alcooliques. *Encyclopédie Médico. Chir., Foie-pancréas*, 1988; 3:7040 B 10.
- [109]. Vanlak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy: An unusual but favorable association?. *Gastroenterology* 1991; 100: 1123–1125.
- [110]. Miguil M, Sadraoui A, Moutaouakkil S, Idali B, Ghazli M, Benaguida M. La stéatose hépatique aiguë gravidique peut guérir malgré la poursuite de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994;23: 308–10.
- [111]. Antognini J F, Andrews S. Anaesthesia for caesarean section in a patient with acute fatty liver of pregnancy. *Can J Anaesth* 1991; 38: 904–7.
- [112]. Cooperman LH, Warden JC, Price HL. Splanchnic circulation during nitrous oxide anesthesia and hypocarbia in normal man. *Anesthesiology* 1968; 29: 254–8.
- [113]. Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 1762–79.

- [114]. Runciman WB, Mather LE, Ilsley AH, Carapetis RJ, Upton RN. A sheep preparation for studying interactions between blood flow and drug disposition. III: Effects of general and spinal anaesthesia on regional blood flow and oxygen tensions. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1247–58.
- [115]. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, Philadelphia: JB Lippincott, 1988; 145–88.
- [116]. Goldfarb G, Debaene B, Ang ET, Roulot D, Jolis P, Lebrec D. Hepatic blood flow in humans during isoflurane N2O and halothane–N2O anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 349–53.
- [117]. Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE et al. Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:643–51.
- [118]. Corke PJ: Anaesthesia for caesarean section in a patient with acute fatty liver of pregnancy. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:215–218.
- [119]. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65:177–183.
- [120]. Cook DR, Brandon BW, Stiller RL, Woelfel S, Lai A, Slater I. Pharmacokinetics of atracurium in normal and liver failure patients. *Anesthesiology* 1984; 61:A433.
- [121]. Burroughs AK, Seong NG, Dojcinov DM, Scheuer PJ, Sherlock SV. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *QJ Med* 1982;204:481–97.
- [122]. Moise KJ Jr, Shah DM. Acute fatty liver of pregnancy: etiology of fetal distress and fetal wastage. *Obstet Gynecol* 1987 ;69:482–5.
- [123]. Sheehan HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol* 1940;47:49–62.

- [124]. Meicler P. Stéatose aiguë hépatique gravidique récidivante. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994;89(1):44–8.
- [125]. Whitacre FE, Fang LY. Fatty degeneration of the liver in pregnancy. *JAMA* 1942;1348–64.
- [126]. Cornelis, T., Odutayo, A., Keunen, J., & Hladunewich, M. (2011). The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Seminars in Nephrology*, 31(1), 4–14.
- [127]. Peltz B, Sinclair DM: Induction agents for caesarean section. A comparison of thiopentone and ketamine. *Anaesthesia* 1973;28: 37–42.
- [128]. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T: Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997;85:1294–1298.
- [129]. Mafatlal Shah Jitesh, Narendrabhai Mehta Meghana, Babubhai Viradiya Hiral. Acute fatty liver of pregnancy. *Indian J Clin Pract* Feb 2013;23(9):550–2.
- [130]. Varner M, Rinderknecht NK. Acute fatty metamorphosis of pregnancy. A maternal mortality and literature review. *J Reprod Med* 24:177–180, 1980.
- [131]. Hou, S. H., Levin, S., Ahola, S., Lister, J., Omicioli, V., Dandrow, R., ... Kaplan, M. (1984). Acute fatty liver of pregnancy. *Digestive Diseases and Sciences*, 29(5), 449–452.
- [132]. Tarnier M. Note sur l'état graisseux du foie dans la fièvre puérpérale. *C R Mem Soc Biol (Paris)* 1856;3:209–14.
- [133]. Williams JW. *Obstetrics: A Text–Book for the Use of Students and Practitioners*. New York, NY: D. Appleton; 1903: 282.
- [134]. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956–66.
- [135]. Stander H, Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:61–9.
- [136]. Sheehan HL. Jaundice in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:427–40.

مرض الكبد الدهني الحاد للحوامل في وحدة العناية المركزة للولادة

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/19

من طرف

السيد خالد بنحدو

المزاداد في 23 / 05 / 1993 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الكبد الدهني - الحمل - فشل الكبد

اللجنة

الرئيس	السيد مصطفى هرنديو..... أستاذ في التخدير و الإنعاش
المشرف	السيد محمد عدنان بردعي..... أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش
أعضاء	السيدة فاطمة الزهراء الفضيلي العلوي..... أستاذة في علم التوليد وأمراض النساء
	السيدة نسرين مموني..... أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء