

Stéatose Hépatique Aiguë Gravérique (SHAG)



Benjamin ANON
Hépatogastroentérologie
Hôpital Trousseau
Tours

Avril 2016

Introduction

- Hépatopathie gravidique du 3^{ème} trimestre
- Décrite au début du XX^{ème} siècle
- Maladie rare : environ 1 cas pour 10000 accouchements
- Pronostic maternel et fœtal transformé grâce à un diagnostic précoce et l'extraction fœtale
- Association avec un déficit au niveau de la β -oxydation mitochondriale des acides gras (LCHAD)

Stander and Cadden Am J Obstet Gynecol 1934, Sheehan et al 1940, Bacq Hepato-Gastro 2013, Ibdah World J Gastroenterol 2006

La stéatose hépatique aigue gravidique (SHAG) est une maladie spécifique de la grossesse. Décrite initialement au début du XX^{ème} siècle [1,2], elle survient au 3^{ème} trimestre le plus souvent. Elle est due à une accumulation de lipides dans les hépatocytes. La SHAG est une cause d'insuffisance hépatocellulaire aiguë.

Il s'agit d'une pathologie rare dont la fréquence exacte est difficile à évaluer. Selon séries, 1 accouchement/13328 aux Etats-Unis [3], 1/15900 au Chili [4], 1/1000 au Pays de Galles [5] et plus récemment, 1/20000 au Royaume-Unis [6].

La SHAG est une pathologie, grave potentiellement fatale pour la mère et l'enfant. Son pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières années grâce à l'extraction fœtale précoce [7].

Il existe une association avec un déficit en β -oxydation des acides gras.

Clinique

- **Au cours du 3^{ème} trimestre**
 - Nausées, vomissements (75%),
 - Douleurs épigastriques (50%)
 - Polyuro-polydipsie très évocatrice (10% des cas)
 - HTA et céphalées (50% des cas)
 - Ictère
- **Risque d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire**
 - Encéphalopathie hépatique
 - Insuffisance rénale aiguë
 - Hypoglycémie

Bacq et al GCB 1997

A un stade précoce la SHAG se traduit par une symptomatologie abdominale (nausées, vomissements dans 75% des cas et douleurs épigastriques dans 50%), associée éventuellement à un syndrome toxémique (HTA) dans 50% des cas, ou à un syndrome polyuro-polydipsique, plus caractéristique mais présent chez 10% des patientes seulement.

En cas d'absence de diagnostic à la phase précoce la SHAG évolue vers un tableau d'insuffisance hépatocellulaire potentiellement mortel pour la mère et le fœtus associant encéphalopathie hépatique et troubles de l'hémostase accompagnés d'insuffisance rénale aiguë, et d'hypoglycémie.

Biologie

- **Hypertransaminasémie (habituellement modérée, parfois > 500 UI/L)**
- **Hyperbilirubinémie**
- **Thrombopénie (avec ou sans CIVD)**
- **Hyperuricémie**

- **Insuffisance rénale**
- **Diminution du TP et du facteur V**
- **Hypoglycémie (<0,5 g/l) : très évocatrice**

Bacq et al GCB 1997

Des perturbations biologiques sont associées. Une hypertransaminasémie pouvant aller de la limite supérieure de la normale jusqu'à > 500 UI/L, une hyperuricémie, une hyperleucocytose, une insuffisance rénale, une thrombopénie et une baisse du TP sont habituellement rencontrées [8].

Le diagnostic de SHAG doit être facilement évoqué devant ces anomalies bio-cliniques.

Imagerie

- **Echographie**

- Hyperéchogénicité hétérogène et inconstante
- Présence d'ascite dans les formes sévères

- **TDM sans injection**

- Mesures multiples de la densité hépatique et de la rate
- Densité hépatique inférieure ou égale à celle de la rate
- Contrôle à distance pour référence

- **IRM**

- Non validée

Chatel et al AmJ Obstet Gynecol 2016, Homer et al Gynécologie, Obstétrique & Fertilité 2009

L'échographie peut montrer une hyperéchogénicité diffuse ou hétérogène est en faveur d'une SHAG. Une ascite peut être présente dans les formes évoluées. Sa normalité n'élimine pas le diagnostic et doit faire poursuivre les investigations.

La tomодensitométrie sans injection de produit de contraste est utile. Il doit être réalisé une mesure de la densité hépatique et splénique. En temps normal la densité hépatique est supérieure à celle de la rate tandis que lors de la SHAG, la densité hépatique devient inférieure, ce qui permet de faire le diagnostic. Plusieurs mesures de densité hépatiques doivent être réalisées en raison de la localisation hétérogène de la stéatose [9].

Un travail récent suggère l'intérêt de l'IRM dans ce cadre, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats [10].

Histologie

- Ponction biopsie hépatique : plutôt par voie transveineuse
- Prévoir fixateur spécifique des graisses et pour microscopie électronique
- Stéatose micro-vacuolaire
 - Principalement centrolobulaires
 - Noyau hépatocytaire en place au centre de l'hépatocyte
 - Régression rapide de la stéatose après l'accouchement
 - Anomalies mitochondriales en microscopie électronique

Bacq GCB 1997

Le gold standard pour le diagnostic de SHAG est l'histologie. Cependant la ponction biopsie hépatique est un examen invasif et la morbi-mortalité de cet examen n'est pas nulle. De plus, lors des atteintes avancées de la SHAG des troubles de la coagulation apparaissent et augmentent le risque de complication.

En cas de doute diagnostique pré ou post-partum, une biopsie hépatique doit être discutée.

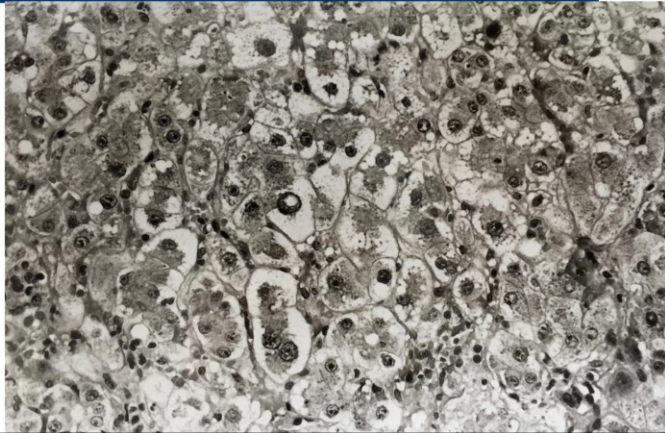
En cas de troubles de la coagulation, la PBH doit être réalisée par voie transveineuse. Le prélèvement doit être associé à un fixateur ne dissolvant pas les graisses. Il est étudié après une coloration Oil Red O.

Une stéatose micro-vacuolaire centro-lobulaire est observée. Les noyaux hépatocytaires gardent leur position centrale. Quelques foyers de nécrose hépatocytaire sont possible mais restent limités, sans nécrose massive.

Une étude au microscope électronique peut être utile en cas de stéatose minime. Elle montrera également des anomalies mitochondriales.

Ces lésions disparaissent très rapidement après la grossesse et n'évoluent pas vers une cirrhose [11].

Stéatose Hépatique Aiguë Gravérique



La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une stéatose microvacuolaire.

Diagnostic différentiel

- Hépatite virale aiguë : A-E
- Hépatite à Herpes Simplex Virus
 - Fièvre élevée, vésicules (peau ou col)
 - Traitement par aciclovir
- HELLP syndrome
 - Hémolyse, cytolyse, thrombopénie
 - Diagnostic différentiel parfois difficile
 - Dans tous 2 cas : évacuation utérine

Minakami et al, Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2014

A ce stade, des diagnostics différentiels sont possible, principalement une hépatite virale aiguë ou un syndrome HELLP (Hémolyse, cytolyse et thrombopénie).

Lors d'une hépatite virale à herpes simplex virus, une fièvre élevée et la présence de vésicules orienteront le diagnostic. Un traitement antiviral par aciclovir est indiqué et la grossesse est poursuivie.

Dans le syndrome HELLP les anomalies biologiques observées peuvent être similaires à la SHAG, la numération plaquettaire et l'activité de l'antithrombine peuvent aider à séparer ces deux diagnostics. L'imagerie pourra aider au diagnostic et les anomalies histologiques rencontrées au cours de ces deux pathologies sont différentes [12].

Dans les deux situations une extraction fœtale est nécessaire.

Critères de Swansea

6 ou plus de ces critères sont nécessaires en l'absence d'un diagnostic alternatif

- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Polydipsie/polyurie
- Encéphalopathie
- élévation de la bilirubine (>14 mmol/l)
- Hypoglycémie (< 4 mmol/l)
- élévation de l'acide urique (> 340 mmol/l)
- Leucocytose (>11000/mm³)
- Ascite ou foie brillant à l'échographie
- élévation des transaminases (> 42 IU/l)
- Hyperammoniémie (> 47 mmol/l)
- Insuffisance rénale (créatinine > 150 mmol/l)
- Coagulopathie (PT >14 s ou PTT > 34 s)
- Stéatose microvésiculaire à la biopsie hépatique

C L Ch'ng et al, Gut 2002

Les critères de Swansea ont été proposés pour aider au diagnostic mais n'ont pas été validés par la biopsie hépatique ou des examens d'imagerie [5].

La présence de 6 ou plus des critères suivants en l'absence d'un diagnostic alternatif pose le diagnostic de SHAG [13].

Vomissements

Douleurs abdominales

Polydipsie/polyurie

Encéphalopathie

élévation de la bilirubine (>14 mmol/l)

Hypoglycémie (< 4 mmol/l)

élévation de l'acide urique (> 340 mmol/l)

Leucocytose (L11,106/l)

Ascite ou foie brillant à l'échographie

élévation des transaminases (> 42 IU/l)

Hyperammoniémie (> 47 mmol/l)

Insuffisance rénale (créatinine > 150 mmol/l)

Coagulopathie (PT >14 s ou PTT > 34 s)

Stéatose microvésiculaire à la biopsie hépatique

Dès le diagnostic posé ou fortement suspecté, l'extraction foetale doit être envisagé.

Prise en charge

- Extraction fœtale
- Mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) à évaluer au cas par cas
- Correction des troubles de l'hémostase (PFC, fibrinogène, plaquettes)
- Prévention de l'hypoglycémie (perfusion de sérum glucosé)
- Echanges plasmatiques à discuter dans les formes sévères

Bacq CNRH 2010, Jin et al Discovery Medicine 2012

L'extraction fœtale est le principal traitement de la SHAG. Il faudra éventuellement corriger les troubles de l'hémostase à l'aide de plasma frais, fibrinogène et plaquettes afin de réduire au maximum le risque hémorragique. L'hypoglycémie devra être prévenue par des perfusions de sérum glucosé.

Il existe un intérêt aux échanges plasmatiques dans le post-partum immédiat [14].

Il n'existe pas de consensus sur la voie d'accouchement, néanmoins la voie basse semble possible si le travail est déjà enclenché, en l'absence de signe de souffrance maternelle ou fœtale ou en cas de maladie peu sévère.

Dans les autres cas, la césarienne semble préférable, au mieux, sous anesthésie générale [15].

Quelques cas de transplantation hépatique ont été décrits, situations où le diagnostic n'avait pas été évoqué assez précocement [16]

Pronostic maternel et foetal

- Avant les années 1970 : mortalité maternelle et foetale > 75%
- Pronostic transformé surtout grâce à l'extraction foetale précoce
- Normalisation des anomalies biologiques en quelque semaines avec guérison sans séquelle hépatique
- Risque de Récidive (environ 10%) : Information de la patiente et surveillance clinico-biologique lors des grossesses ultérieures.

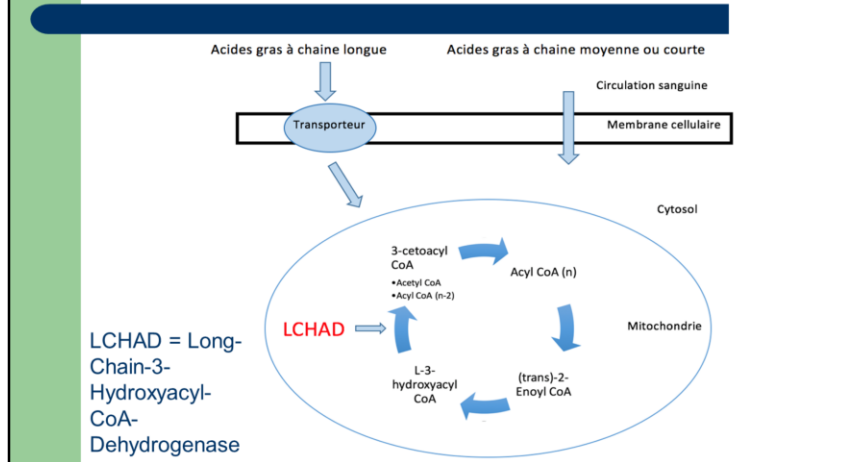
Bernuau et al Gut 1983, Bacq GCB 1997, Bacq et al GCB 2007,

Le pronostic de la SHAG a été transformé grâce à une évacuation utérine précoce. Avant les années 1970 la mortalité foetale et maternelle atteignait des taux supérieurs à 75%. Dans une série récente, la mortalité maternelle était de 2%, la mortalité foetale de 10% [5,7].

En cas de SHAG précoce, l'évolution est rapidement favorable, les lésions histologiques et les perturbations biologiques régressent les jours suivant l'accouchement, avec parfois une phase d'aggravation transitoire [17]. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, une transplantation hépatique est très exceptionnellement nécessaire.

Il existe un risque de récurrence [18].

Physiopathologie Béta-oxydation des acides gras



La physiopathologie de la SHAG est incomplètement connue. Il s'agit d'un dépôt d'acides gras libres dans les hépatocytes de la mère.

Il existe une association avec des déficit en β -oxydation mitochondriale des acides gras.

Les troubles de l'oxydation des acides gras sont des maladies héréditaires autosomiques récessives pouvant être responsable d'hypoglycémie, de cardiopathie, de myopathie mais aussi de mort subite chez l'enfant [19].

L'oxydation des acides gras est essentielle au métabolisme. En effet, il s'agit d'une source d'énergie pour le tissu cardiaque, musculaire squelettique et neurologique.

Les acides gras à longue chaîne sont transportés activement au travers de la membrane hépatocytaire puis transloqué dans le cytoplasme mitochondrial grâce aux canaux carnitines.

Une fois dans la mitochondrie, deux atomes de carbones vont être clivé par quatre

réactions dans le cycle de la β -oxydation.

Pour une de ces quatre réaction une enzyme est nécessaire, la LCHAD (long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase). Elle compose une partie de la protéine mitochondriale trifonction (mitochondrial trifunctional protein = MTP).

La MTP fait partie de la membrane mitochondriale interne. Elle est constituée de quatre sous unités α et quatre sous-unités β . L'activité de la LCHAD se situe à la partie C-terminale de la sous-unité α . La sous-unité α de la MTP est codée par le gène HADHA situé en 2p23[20].

Physiopathologie SHAG et béta-oxydation des acides

- Déficit de chaîne longue de la 3-hydroxyacylcoenzyme A déshydrogénase (LCHAD)
- Parents hétérozygotes (asymptomatiques) et fœtus homozygote ou hétérozygote composite (double hétérozygotie)
- Principale mutation : mutation G1528C(c.1528G>C, Glu474-Gln ou pE474Q) sur le gène HADHA de la sous unité α de la LCHAD
- Mutation inconstamment retrouvée dans la SHAG

Lamireau D Arch Pediatr 2012, Bacq et al GCB 2007, Browning MF et al Obstet Gynecol 2006, Ibdah JA MOI Genet Met 2000

Dans la SHAG, des associations ont été mise en évidence avec des mutations de la LCHAD, principalement la mutation G1528C [21,22,23]. La présence de la mutation augmente par 18 le risque de SHAG pendant la grossesse [24]. Les fœtus étaient homozygotes ou hétérozygotes composites et les mères hétérozygotes.

Néanmoins cela n'explique pas en totalité la physiopathologie de la SHAG puisque la présence de ces mutations n'a pas été retrouvé dans d'autres études [25,26].

Le placenta, également siège d'oxydation des acides gras, pourrait être impliqué [27].

Au total, la physiopathologie de la SHAG est probablement multifactorielle, favorisée par un déficit fœtal ou placentaire en β -oxydation et un stress métabolique du 3^{ème} trimestre induisant une lipolyse accrue. Il en résulte une stéatose micro-vacuolaire aigue en cours de grossesse.

Pronostic à long terme de l'enfant

- En règle général bon
- Risque de mort subite dans la petite enfance si il est porteur de la principale mutation G1528C sur le gène HADHA
- Conduite à tenir
 - Dépistage systématique d'un déficit de la bêta-oxydation
 - Recherche de la principale mutation G1528C sur le gène HADHA chez l'enfant et la mère, et le père si possible.
 - En cas de présence de la mutation : prise en charge pédiatrique et diététique spécifique

Lamireau D Arch Pediatr 2012, Rector et al Sem fetal Neonatal Med 2010

Il conviendra de rechercher systématiquement un déficit de la β -oxydation en dépistant les mutations mutation C1528G>C sur le gène HADHA codant la sous-unité alpha de la LCHAD.

En cas de déficit, l'enfant devra être suivi de manière précoce par un pédiatre et suivre un régime diététique adapté pour réduire le risque de complications et de mort subite.

En l'absence de déficit chez l'enfant, le pronostic à long terme est excellent [28,29, 30].

Conclusion

- La SHAG est une maladie rare, spécifique de la grossesse, survenant le plus souvent au 3^{ème} trimestre.
- Le diagnostic doit être facilement évoqué devant des signes cliniques et une hypertransaminasémie.
- Le pronostic a été transformé par l'extraction fœtale précoce.
- La maladie peut récidiver lors d'une grossesse ultérieure.
- La SHAG peut être associé à un déficit de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras qui doit être systématiquement recherché chez l'enfant et la mère.

Bibliographie

- [1] H Stander and B Cadden, "Acute Yellow Atrophy of the Liver in Pregnancy.," *Am J Obstet Gynecol*, 1934, sec. 28.
- [2] H.L Sheehan, "The Pathology of Acute Yellow Atrophy and Delayed Chloroform Poisoning," *J Obstet Gynaecol*, 1940; 47:49-62.
- [3] M. A. Castro et al., "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, no. 2 (August 1999): 389–95.
- [4] H Reyes et al., "Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Clinical Study of 12 Episodes in 11 Patients.," *Gut* 35, no. 1 (January 1994): 101–6.
- [5] C L Ch'ng et al., "Prospective Study of Liver Dysfunction in Pregnancy in Southwest Wales," *Gut* 51, no. 6 (December 2002): 876–80.
- [6] M. Knight et al., "A Prospective National Study of Acute Fatty Liver of Pregnancy in the UK," *Gut* 57, no. 7 (July 2008): 951–56, doi:10.1136/gut.2008.148676.
- [7] Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. – Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983; 24: 340- 344.

- [8] Yannick Bacq, "Liver Diseases Unique to Pregnancy: A 2010 Update," *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35, no. 3 (March 2011): 182–93, doi:10.1016/j.clinre.2010.11.011.
- [9] L. Homer et al., "[How to confirm acute fatty liver of pregnancy in case of emergency]," *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 37, no. 3 (March 2009): 246–51, doi:10.1016/j.gyobfe.2008.11.016.
- [10] Paul Châtel et al., "Transient Excess of Liver Fat Detected by Magnetic Resonance Imaging in Women with Acute Fatty Liver of Pregnancy," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214, no. 1 (January 2016): 127–29, doi:10.1016/j.ajog.2015.09.067.
- [11] Y. Bacq et al., "[Acute fatty liver of pregnancy]," *Journal De Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* 15, no. 7 (1986): 851–61.
- [12] Hisanori Minakami et al., "Differentiation of Acute Fatty Liver of Pregnancy from Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Counts," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 40, no. 3 (March 1, 2014): 641–49, doi:10.1111/jog.12282.
- [13] A. Goel et al., "How Accurate Are the Swansea Criteria to Diagnose Acute Fatty Liver of Pregnancy in Predicting Hepatic Microvesicular Steatosis?," *Gut* 60, no. 1 (January 2011): 138–39; author reply 139–40, doi:10.1136/gut.2009.198465.
- [14] Fangli Jin et al., "Therapeutic Effects of Plasma Exchange for the Treatment of 39 Patients with Acute Fatty Liver of Pregnancy," *Discovery Medicine* 13, no. 72 (May 25, 2012): 369–73.
- [15] GuoXia Zhou, XiaoHong Zhang, and ShengJin Ge, "Retrospective Analysis of Acute Fatty Liver of Pregnancy: Twenty-Eight Cases and Discussion of Anesthesia," *Gynecologic and Obstetric Investigation* 76, no. 2 (2013): 83–89, doi:10.1159/000351565.
- [16] Edward J. Gill, Melissa J. Contos, and Thomas C. C. Peng, "Acute Fatty Liver of Pregnancy and Acetaminophen Toxicity Leading to Liver Failure and Postpartum Liver Transplantation. A Case Report," *The Journal of Reproductive Medicine* 47, no. 7 (July 2002): 584–86.
- [17] David B. Nelson, Nicole P. Yost, and F. Gary Cunningham, "Acute Fatty Liver of Pregnancy: Clinical Outcomes and Expected Duration of Recovery," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 209, no. 5 (November 2013): 456.e1–456.e7, doi:10.1016/j.ajog.2013.07.006.
- [18] Yannick Bacq et al., "[Recurrent acute fatty liver of pregnancy]," *Gastroentérologie Clinique Et Biologique* 31, no. 12 (December 2007): 1135–38.
- [19] P. Rinaldo et al., "Clinical and Biochemical Features of Fatty Acid Oxidation Disorders," *Current Opinion in Pediatrics* 10, no. 6 (December 1998): 615–21.

- [20] Abhishek Choudhary et al., "Acute Fatty Liver of Pregnancy," in *Maternal Liver Disease*, Medical Intelligence Unit (Landes bioscience, n.d.), 93–115.
- [21] Jamal A. Ibdah et al., "A Fetal Fatty-Acid Oxidation Disorder as a Cause of Liver Disease in Pregnant Women," *New England Journal of Medicine* 340, no. 22 (June 3, 1999): 1723–31, doi:10.1056/NEJM199906033402204.
- [22] Zi Yang et al., "Prospective Screening for Pediatric Mitochondrial Trifunctional Protein Defects in Pregnancies Complicated by Liver Disease," *JAMA* 288, no. 17 (November 6, 2002): 2163–66.
- [23] J. A. Ibdah, Z. Yang, and M. J. Bennett, "Liver Disease in Pregnancy and Fetal Fatty Acid Oxidation Defects," *Molecular Genetics and Metabolism* 71, no. 1–2 (October 2000): 182–89, doi:10.1006/mgme.2000.3065.
- [24] Marsha F. Browning et al., "Fetal Fatty Acid Oxidation Defects and Maternal Liver Disease in Pregnancy," *Obstetrics and Gynecology* 107, no. 1 (January 2006): 115–20, doi:10.1097/01.AOG.0000191297.47183.bd.
- [25] A. Mansouri et al., "Assessment of the Prevalence of Genetic Metabolic Defects in Acute Fatty Liver of Pregnancy," *Journal of Hepatology* 25, no. 5 (November 1996): 781.
- [26] Anibran Maitra et al., "Absence of the G1528C (E474Q) Mutation in the Alpha-Subunit of the Mitochondrial Trifunctional Protein in Women with Acute Fatty Liver of Pregnancy," *Pediatric Research* 51, no. 5 (May 2002): 658–61, doi:10.1203/00006450-200205000-00019.
- [27] Prem Shekhawat et al., "Human Placenta Metabolizes Fatty Acids: Implications for Fetal Fatty Acid Oxidation Disorders and Maternal Liver Diseases," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 284, no. 6 (June 1, 2003): E1098–1105, doi:10.1152/ajpendo.00481.2002.
- [28] R. Scott Rector and Jamal A. Ibdah, "Fatty Acid Oxidation Disorders: Maternal Health and Neonatal Outcomes," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15, no. 3 (June 2010): 122–28, doi:10.1016/j.siny.2009.10.006.
- [29] D. Lamireau et al., "Atteinte Hépatique Gravídique : Mode de Révélation D'une Anomalie de La Bêta-Oxydation Des Acides Gras Chez L'enfant," *Archives de Pédiatrie* 19, no. 3 (March 2012): 277–81, doi:10.1016/j.arcped.2011.12.020.
- [30] R. Scott Rector and Jamal A. Ibdah, "Fatty Acid Oxidation Disorders: Maternal Health and Neonatal Outcomes," *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15, no. 3 (June 2010): 122–28, doi:10.1016/j.siny.2009.10.006.

Remerciements

- Dr Yannick Bacq
 - Service d'hépatologie, CHRU Tours, Hôpital Trousseau
- Dr Anne De Muret
 - Laboratoire d'anatomopathologie, CHRU Tours, Hôpital Trousseau

