

BURKINA FASO
UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU



ANNEE UNIVERSITAIRE 2000-2001

Thèse N° 30

MEDECINE

**LA CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE
DE LA GROSSESSE.**

A propos d'une observation et une revue de la littérature.

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 2001

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Par

Clarisse BOUGOUMA épouse OUEDRAOGO née le 27 mai 1971 à

Ouagadougou (BURKINA FASO).

JURY

Directeur de thèse :

Pr . Ag. Daniel P. ILBOUDO

Co-directeur :

Dr . Alain BOUGOUMA

Président :

Pr. Ag. Ludovic KAM

Membres :

Pr. Ag. Daniel P. ILBOUDO

Pr. Ag. Adama TRAORE

Dr. Alain BOUGOUMA

Dr. Blandine THIEBA

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2000 / 2001

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

Rambré Moumouni OUIMINGA	Anatomie organogénèse et chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO (in memoriam)	Sémiologie et Pathologies médicales
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Bobilwindé Robert SOUDRE	Anatomie-Pathologique
Amadou SANOU	Chirurgie Générale et Digestive
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie & Toxicologie
Bibiane KONE	Gynécologie - Obstétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie

Professeurs associés

Blaise KOUDOGBO

Toxicologie

Maitres de Conférences

Julien YILBOUDO

Orthopédie - Traumatologie

Kongoré Raphaël OUEDRAOGO

Chirurgie - Traumatologie

François René TALL

Pédiatrie

Jean KABORE

Neurologie

Joseph Y. DRABO

Médecine Interne/Endocrinologie

Blaise SONDO

Santé Publique

Jean LANKOANDE

Gynécologie-Obstétrique

Issa SANOU

Pédiatrie

Ludovic KAM

Pédiatrie

Adama LENGANI

Néphrologie

Oumar TRAORE N°1	Orthopédie-Traumatologie
Kampadilemha OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Joachim SANOU	Anesthésie-Réanimation
Théophile L. TAPSOBA	Biophysique - Médecine Nucléaire

U)

Maîtres-Assistants

Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Si Simon TRAORE	Chirurgie

Abdoulaye TRAORE

Santé Publique

Daman SANO

Chirurgie Générale

Patrice ZABSONRE

Cardiologie

Jean Gabriel OUANGO

Psychiatrie

Georges KI-ZERBO

Maladies Infectieuses

Rabiou CISSE

Radiologie

Blami DAO

Gynécologie Obstétrique

Alain BOUGOUMA

Gastro-Entérologie

Boubacar TOURE

Gynéco-Obstétrique

Michel AKOTIONGA

Gynécologie-Obstétrique

Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE

Bactério-Virologie

Alain ZOUBGA

Pneumologie

Boubacar NACRO

Pédiatrie

Abel KABRE	Neuro-Chirurgie
Maimouna DAO / OUATTARA	ORL
Nicole Marie KYELEM / ZABRE	Maladies Infectieuses
Antoinette TRAORE / BELEM	Pédiatrie
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Timothée KAMBOU	Chirurgie
Jean Baptiste NIKJEMA	Pharmacognosie
Ali NIAKARA	Cardiologie

Assistants Chefs de cliniques

T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie

Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie
André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE	Anatomie-Chirurgie
Robert O. ZOUNGRANA	Physiologie
Bobliwendé SAKANDE	Anatomie-Pathologique
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Arsène M. D. DABOUE	Ophthalmologie

Nontounikoun Dieudonné MEDA	Ophthalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du Travail
S. Christophe DA	Chirurgie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Réanimation
Aurélien Jean SANON	Chirurgie
Claudine LOUGUE / SORGHO	Radiologie
Diarra YE / OUATTARA	Pédiatrie
Barnabé ZANGO	Chirurgie
L. Valerie Adélaïde NEBIE	Cardiologie
Blandine THIEBA	Gynécologie-Obstétrique
Abdel Karim SERME	Gastro-Entérologie
Moussa BAMBARA	Gynécologie-Obstétrique

Fatou BARRO	Dermatologie
Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
Appolinaire SAWADOGO	Gastro-Entérologie
Martial OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie
Moussa KERE	Santé Publique
Laurent OUEDRAOGO	Santé Publique
Innocent NACOULMA	Orthopédie-Traumatologie
P. Antoine NIAMPA	Dermatologie
Françoise Danielle MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
Z. Théodore OUEDRAOGO	Santé Publique
P. André KOALAGA	Gynécologie-Obstétrique
Emile BANDRE	Chirurgie générale et digestive

Syranyan SEKOULE

Psychiatrie

Dieudonné OUEDRAOGO

Chirurgie maxilo-faciale

Assistants Biologistes des Hôpitaux

Lassina

SANGARE

Bactério-Virologie

Idrissa

SANOU

Bactério-Virologie

Harouna

SANON

Hématologie/Immunologie

Issa

SOME

Chimie Analytique

Rasmané

SIEMDE

Galénique

Elie

KABRE

Biochimie

Assistants associés

Valérie MURAILLE

Galénique et Chimie-Analytique



ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

UFR des Sciences de l'environnement et de la terre (UFR/SET)

et

UFR des Sciences exactes (UFR/ SE)

Professeurs Titulaires

Alfred S. TRAORE

Immunologie

Akry COULIBALY

Mathématiques

Sita GUINKO	Botanique-Biologie Végétale
Guy V. OUEDRAOGO	Chimie Minérale
Laya SAWADOGO	Physiologie-Biologie Cellulaire
Laou Bernard KAM (in memorian)	Chimie
Patoin Albert OUEDRAOGO	Zoologie

Maîtres de Conférences

Boukary LEGMA	Chimie-Physique Générale
François ZOUGMORE	Physique
Adama SABA	Chimie Organique
Philippe SANKARA	Cryptogamie-Phytopharmacie
Gustave KABRE	Biologie Générale

Maîtres-Assistants

Makido B. OUEDRAOGO	Génétique
Raymond BELEMTOUGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Drissa , ANOU	Biologie Cellulaire

Assistants

Apolinaire BAYALA (in memoriam)	Physiologie
Jeanne MILLOGO	T.P. Biologie-Végétale

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier ZONGO	Génétique
Georges Annicet OUEDRAOGO	Biochimie

UFR des Sciences Economiques et de Gestion (UFR/SEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé KABORE	Economie-Gestion
-------------------	------------------

UFR des Sciences Juridiques Politiques
(UFR/SJP)

Assistants

Jean Claude TAITA

Droit

ENSEIGNANTS VACATAIRES

Aimé OUEDRAOGO

Ophthalmologie

R. Joseph KABORE

Gynécologie-Obstétrique

Dr Bruno ELOLA

Anesthésie-Réanimation

Dr Michel SOMBIE

Planification

M. GUILLRET

Hydrologie

M. DAHOU (in memoriam)

Hydrologie

Dr Bréhima DIAWARA

Bromatologie

Dr Annette OUEDRAOGO

Stomatologie

Dr Adama THIOMBIANO	Législation Pharmaceutique
Dr Sidiki TRAORE	Galénique
Mr Mamadou DIALLO	Anglais
Dr Badioré OUATTARA	Galénique
Dr Alassane SICKO	Anatomie
Dr Aline TIENDREBEOGO	Chimie Analytique et contrôle médic.
Dr Noël ZAGRE	Nutrition
Dr Maminata TRAORE / COULIBALY	Biochimie
Dr Seydou SOURABIE	Pharmacognosie
Dr Félix KINI	Chimie
Dr Lamine OUEDRAOGO	Biologie Cellulaire
Dr Marie Françoise OUEDRAOGO	Mathématiques
Mme Cecile OUEDRAOGO	Anglais

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

A.U.P.E.L.F.

Pr. Lamine DIAKHATE	Hématologie (Dakar)
Pr. Abibou SAMB	Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. José Marie AFOUTOU	Histologie-Embryologie (Dakar)
Pr. Mbayang NDIAYE-NIANG	Physiologie (Dakar)
Pr. E. BASSENE	Pharmacognosie (Dakar)
Pr M. BADIANE	Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr B. FAYE	Pharmacologie (Dakar)

O.M.S.

Dr Jean-Jacques BERJON	Histologie-Embryologie (Creteil)
Dr Frédéric GALLEY	Anatomie Pathologique (Lille)
Dr Moussa TRAORE	Neurologie (Bamako)

Pr. Auguste KADIO	Pathologies infectieuses et parasitaires (Abidjan)
Pr Jean Marie KANGA	Dermatologie (Abidjan)
Pr. Arthur N'GOLET	Anatomie Pathologique (Brazzaville)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE	Médecine Légale
Pr AYRAUD	Histologie-Embryologie
Pr Raphaël DARBOUX	Histologie-Embryologie
Pr. Henri MOURAY	Biochimie (Tours)
Pr. Denis WOUESSI DJEWE	Pharmacie Galénique (Grenoble / France)

**Mission de l'Université Libre de Bruxelles
(ULB)**

Pr. Marc VAN DAMME	Chimie Analytique-Biophysique
Pr. Viviane MOES	Galénique

DEDICACES

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF

Directeur	Pr. Amadou SANOU
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur de la Section Pharmacie	Pr. J. Pierre GUSSOU
Directeur des Stages de la Section Médecine	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la ☐ Section de Pharmacie	Dr. OUE'DRAOGIO / Rasmata TRAORI
Coordonnateur C.E.S. de Chirurgie	Pr. Amadou SANOU
Secrétaire Principal	M. TRAORI Fakouo

Je dédie ce travail à ...

A l'Eternel,

A ma mère,

Maman, je t'aime de tout mon cœur. Sans savoir lire ni écrire, tu nous as pourtant si bien encadrés, soutenus et encouragés, mes grands frères et moi dans nos études. Petits écoliers faisant nos premiers pas dans le monde scolaire, tu nous faisais réciter nos leçons chaque soir sans que nous ne nous apercevions que tu ne comprenais pas ce que nous te lisions. Et, le temps de le savoir, l'habitude et l'amour du travail étaient nés.

Ta simplicité, ta discrétion, et ta tolérance ont toujours forcé notre admiration.

Que ce travail fasse ta fierté et vienne en récompense à tous tes sacrifices.

Merci maman.

A mon Père (In memoriam),

Le destin a voulu que toutes les étapes importantes de ma vie se passent après toi : mon mariage, mon premier accouchement, la fin de mes études universitaires.

Tu parcourais des milliers de kilomètres pour assurer l'éducation de enfants et ta bonne sévérité nous ramenait toujours sur le droit chemin.

Ce travail représente le couronnement de tous tes efforts.

Repose en paix.

A mes grands frères et sœurs,

Agnès, Boniface, Léa, Isidore, Edith, Adolphe et Eugène.

J'ai eu la chance d'évoluer à vos côtés et de profiter de vos expériences et conseils.

Parfois rebelle, vous avez toujours su me ramener sur la voie de la raison.

A mon grand frère Boniface,

Tu m'as mise sur la voie de la santé et je ne le regrette pas aujourd'hui. Trouve à travers ce travail toute ma reconnaissance.

A mon grand frère Isidore,

Tes promesses (même si elles ne sont pas toujours tenues) ont su éveiller en moi l'amour du travail bien fait.

A ma sœur Léa,

Prompt rétablissement et ne te laisse surtout pas gagner par le découragement.

A mon mari Achille,

Ta patience, ta générosité sont des qualités que j'ai toujours appréciées en toi.

Tu as toujours su me reconforter à chaque fois que je me suis trouvée au bord de la déprime.

Que ce travail renforce les liens qui nous unissent déjà et surtout qu'il ne laisse personne semer la discorde entre nous. Je t'aime.

A ma fille Antonella Sombénédo,

Tu es tout pour moi. Le nom Sombénédo que je t'ai donné signifie : "le bien est avec nous " Puisse la Sainte Vierge te guider et te garder afin que tu n'entreprennes que de bonnes actions dans ta vie.

A ma grande nièce Yolande,

Le bonheur vient à point nommé à qui sait attendre. Je sais que tu comprends toute la portée de ce proverbe.

A mon témoin de mariage Madame KABORE Béatrice ,

Je t'ai toujours admirée et appréciée pour ta gentillesse, ta simplicité et ta grandeur d'âme. C'est la raison pour laquelle je t'ai choisie comme témoin de mariage.

Accepte à travers ce travail, toute ma reconnaissance.

A mon professeur de Sciences Naturelles du lycée, madame YAGO,

Vous m'avez toujours encouragée dans mes études, surtout quand j'ai embrassé les études médicales.

Toute ma reconnaissance.

A mes amies Muriel, Carole, Victorine,

Le travail nous a réunies, qu'il ne nous sépare point ! Durant toutes nos études, les moments agréables passés ensemble resteront à jamais gravés dans notre mémoire. Restons toujours unies.

A mes camarades de promotion,

Sidiki, Sylvie, Antoine, Marceline, Théophile, Nadine, Mireille.

A ma belle famille,

Que ce travail renforce les liens qui unissent déjà nos deux familles.

A toutes les femmes enceintes souffrant d'hépatopathies.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A notre Maître et président du jury,

Monsieur le Professeur agrégé Ludovic KAM.

Maître de conférence agrégé en Pédiatrie à l'UFR/SDS.

Vous nous accordez un privilège en acceptant de présider ce jury de thèse. Vous nous avez initié à l'apprentissage de la pédiatrie aussi bien à la faculté que sur le terrain de stage. Votre immense expérience dans la pratique médicale fait de vous un maître estimé. Nous vous adressons nos sincères remerciements.

A notre Maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur agrégé Daniel ILBOUDO.

Maître de conférence agrégé en Hépatogastro-Entérologie à l'UFR/SDS.

Cher maître, malgré vos multiples occupations, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de consacrer une partie de votre précieux temps pour diriger ce travail. Nous avons eu la chance et l'honneur de bénéficier de vos enseignements théoriques en 2^{ème} et 4^{ème} année, et pratiques sur le terrain de stages.

Nous voudrions ici vous témoigner notre profonde admiration et notre gratitude.

Infiniment merci.

A notre Maître et co-directeur,

le Docteur Alain BOUGOUMA.

Maître assistant en Hépatogastro-Entérologie à l'UFR/SDS.

Les mots nous manquent pour vous traduire ici notre reconnaissance pour la confiance que vous avez placée en nous, en nous proposant de réaliser ce travail. Vous nous avez tout donné pour sa réalisation. Nous avons été très marquée par votre chaleur humaine et vos grandes qualités scientifiques. Nos propres insuffisances n'ont pas permis de donner à ce travail l'éclat de votre savoir. Cependant veuillez l'accepter comme un témoignage de notre admiration et de notre gratitude. On ne dit jamais suffisamment merci à un maître, mais acceptez de notre part ce mot merci.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur agrégé Adama TRAORE.

Maître de conférence agrégé en Dermatologie-Vénérologie à l'UFR/SDS.

Cher maître, votre compétence, votre disponibilité, votre sympathie, votre ardeur et votre rigueur dans le travail font de vous un maître respecté de tous. Nous avons bénéficié de votre aide pour la réalisation de ce modeste travail et nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de le juger.

Soyez rassuré de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Blandine THIEBA.

Assistante en Gynécologie-Obstétrique à l'UFR/SDS .

Nous avons eu la chance de bénéficier de vos enseignements pratiques et à chaque fois que nous vous avons approchée, nous avons été impressionnée par votre amabilité et votre gentillesse.

Toujours disponible, nous avons à diverses occasions eu le privilège de bénéficier de vos précieux soins. Merci pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Alain BOUGOUMA, merci pour tout ce que vous avez fait pour nous au cours de ce travail.

Au Docteur Pascal BONKOUNGOU, médecin-chef du service d'Hépatogastro-entérologie : merci de nous avoir acceptée auprès de vous et de nous avoir encadrée. En arrivant dans votre service, nous avons vite découvert que vous êtes un homme de principes . Nous avons appris beaucoup de choses à vos côtés. Infiniment merci.

A mes chers maîtres : **Professeur agrégé Daniel ILBOUDO**, **Docteur Pascal BONKOUNGOU**, **Docteur Abdel Karim SERME**.

Au Professeur Adama TRAORE pour la documentation et les conseils.

Au Docteur OUEDRAOGO Ali, pour les conseils et les corrections.

Au Docteur SOMBIER Roger, pour les conseils et les corrections.

A mon beau-frère le **Docteur OUEDRAOGO Charlemagne**, merci pour la documentation.

Au Docteur OUEDRAOGO Muriel, merci pour le matériel de travail.

Au frère religieux Louis KALMOGHO pour la traduction des documents italiens.

A monsieur **SAWADOGO Amadou** pour la traduction des documents espagnols.

A madame **OUEDRAOGO Christine**, à monsieur **KABORE Stanislas**, à ma cousine **Aline** et à monsieur **DA** sans l'aide desquels le travail ne serait pas fini à temps.

A mon beau-frère **TRIANDE Daouda** pour la traduction des documents allemands.

A madame **OUEDRAOGO Zoé** du centre SYFED pour la commande de certains documents.

A mes grands frères **Isidore et Eugène**. Pour le matériel de travail.

A monsieur **NANEMA Benjamin** pour la maintenance .

A tout le personnel de la médecine B.

Chef de Service Administratif
et Financier (CSAF)

Mme Christine NARE

Conservateur de la Bibliothèque

M. Salif YADA

Chef de la Scolarité

Mme Kadi ZERBO

Secrétaire du Directeur

Mme Habi KEITA

Secrétaire du Directeur Adjoint

Mme KABRE Hakiéta

Audiovisuel

M. Alain Pascal PITROIPA

Reprographie

M. Abdoulaye BAGUYAN

Service Courrier

M. Ousmane SAWADOGO

LISTE DES ABREVIATIONS

% : pour cent

μmol : micromole.

ALAT : alanine aminotransférase.

ASAT : aspartate aminotransférase.

ATP : adénosine triphosphate

BSP : Brome Sulfone Phtaléine

C.I.G : cholestase intrahépatique de la grossesse.

CHNYO : Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo

cm : centimètre.

g : gramme.

g/dl : gramme par décilitre

KG : kilogramme.

m : mètre.

mg : milligramme

ml : millilitre

mm : millimètre.

mm^3 : millimètre cube

ng/ml : nanogramme par millilitre

PCR : Polymerase chain reaction

PEP : éruptions polymorphes de la grossesse

REL : réticulum endoplasmique lisse

RER : réticulum endoplasmique rugueux

RNA : adénosine ribonucléase

TP : taux de prothrombine.

UDCA : Acide Ursodéoxycholique.

UI/L : unités internationales par litre.

USA : Etats Unis d'Amérique.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

ICONOGRAPHIE

Schéma 1,2,3,4 : anatomie du foie [11]

Schéma 5 : histologie du foie [20]

Photo 1 : CIG en microscopie optique standard [3]

SOMMAIRE

Première partie

I. INTRODUCTION	1
II- GENERALITES	3
2.1. NOTION D'ANATOMIE ET D'HISTOLOGIE HEPATIQUES	3
2.1.2. Anatomie [5,11].....	3
2.1.2. Histologie [5].....	9
2.2. LA SECRETION BILIAIRE	12
2.2.1. Composition de la bile hépatique[20,28].....	12
2.2.2. La cholérèse [5]	14
2.2.3. Contrôle de la sécrétion [13]	15
2.3. L'EXCRETION BILIAIRE [5].....	16
2.3.1. Formation de la bile vésiculaire.....	18
2.3.2. Remplissage et vidange de la vésicule.	19
2.4. LA CHOLESTASE [5]	21
2.4.1. Définition.....	21
2.4.2. Physiopathologie des troubles liés à la cholestase.....	22
2.4.3. Diagnostic.....	24
2.4.3.1. Cholestase anictérique.....	24
2.4.3.2. Cholestase ictérique.....	25
2.4.3.3. Cholestase prolongée	25
2.4.4. Evolution.....	26
2.4.5. Traitement.....	27
III. FOIE ET GROSSESSE	30
3.1. GROSSESSE NORMALE [5,6].....	30

3.2. LES AFFECTIONS HÉPATIQUES RENCONTRÉES AU COURS DE LA GROSSESSE.....	31
3.2.1. <i>Ictères en rapport avec la grossesse</i>	31
3.2.1.1. Ictères directement en rapport avec la grossesse	31
Fréquence [5,6,9].....	33
Etiopathogénie et physiopathologie.....	34
Diagnostic positif.....	35
Diagnostic différentiel.....	36
Evolution et pronostic.....	37
Traitement [3].....	38
Principes de la conduite à tenir obstétricale [3]	39
3.2.1.2. Ictères indirectement en rapport avec la grossesse et liés à une complication de la grossesse.....	41
3.2.2. <i>Ictères intercurrents</i>	43
3.2.2.1. Les hépatites virales.....	43
3.2.2.2. Les ictères médicamenteux [6,40].....	44
3.2.2.3. Les ictères au cours des infections urinaires.	45
3.2.2.4. La lithiase cholécystienne	45
3.2.3. <i>Ictères révélés ou aggravés par la grossesse</i>	45
3.2.3.1. Les hépatites chroniques.	45
3.2.3.2. La cholestase récurrente bénigne	46
3.2.3.3. La cirrhose du foie.....	46
3.3. EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LES MALADIES DU FOIE	46
3.4. TRANSMISSION DES INFECTIONS VIRALES B ET C [5].....	48
3.4.1. <i>Infection virale B</i>	48
3.4.2. <i>Infection virale C</i>	49
IV. DERMATOSES ET GROSSESSE	49
4.1. AFFECTIONS D' INDIVIDUALISATION INDISCUTABLE	50

4.1.2. <i>Le prurit gravidique ou cholestase intrahépatique de la grossesse</i>	50
4.2.2. <i>La pemphigoïde gestationis</i>	50
4.2. AFFECTIONS PROBABLEMENT INTERCURRENTES.....	51
4.2.1. <i>L'impétigo herpétiforme</i>	51
4.2.2. <i>La dermatose auto-immune à la progestérone</i>	52
4.3. AFFECTIONS D'INDIVIDUALISATION PLUS CONTROVERSÉE.....	52
4.3.1. <i>La folliculite prurigineuse de la grossesse</i>	53
4.3.2. <i>La dermatose à IgM linéaire de la grossesse</i>	53
4.3.3. <i>La dermatite papuleuse de Spangler</i>	53
4.4. LE GROUPE DES DERMATITES PAPULEUSES ET PRURIGINEUSES DE LA GROSSESSE.....	54
V. NOTRE ETUDE	56
5.1. OBJECTIFS.....	56
5.1.1. <i>Objectif général</i>	56
5.1.2. <i>Objectifs spécifiques</i>	56
5.3. NOTRE OBSERVATION	57
5.4. DISCUSSION	63
5.4.1. <i>Notre observation</i>	63
5.4.1.1. <i>Une cholestase récurrente bénigne</i>	63
5.4.1.2. <i>Une hépatite virale</i>	63
5.4.1.3. <i>Une hépatite médicamenteuse</i>	63
5.4.1.4. <i>Les prurits de la grossesse à l'exclusion de la C.I.G.</i>	64
5.4.1.5. <i>La cholestase intra -hépatique de la grossesse</i>	64
5.4.2. <i>Limites et contraintes de l'étude</i>	65
5.4.3.1 <i>Aspects épidémiologiques</i>	66
5.4.3.2 <i>Aspects étiopathogéniques</i>	68
5.4.3.2. <i>Aspects diagnostiques</i>	71
5.4.3.4. <i>Aspects thérapeutiques</i>	74

5.4.3.5. Aspects pronostiques.....	77
VI. CONCLUSION.....	79
VII- SUGGESTIONS.....	80
VIII- REFERENCES.....	81

L'unité de formation et de recherche en sciences de la santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni désapprobation.

PREMIERE PARTIE

I-INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Prurits et ictères sont des symptômes fréquemment rencontrés en pathologie tropicale [20].

Seuls ou en association, ils entrent dans le cadre d'un syndrome appelé cholestase rencontré au cours de plusieurs affections hépatiques, et dans toutes les pathologies générant un obstacle sur la voie biliaire principale (lithiase du cholédoque, cancer de la tête du pancréas, ampullome vaterien...).

En pathologie de la grossesse, les affections hépatiques les plus couramment rencontrées sont les hépatites virales [20]. Environ une grossesse sur 2000 se complique d'un ictère qui peut être soit en rapport avec elle (directement ou indirectement), soit intercurrent, soit simplement révélé ou aggravé par elle [40].

La cholestase intrahépatique de la grossesse (CIG) est la deuxième cause d'ictère de la grossesse après l'hépatite virale [20,24].

Elle est directement en rapport avec la grossesse [2, 5, 6, 20, 42, 44, 52]. La dénomination ne convient cependant pas. En effet, il ne s'agit pas seulement d'un syndrome, mais d'une affection à part entière. Elle pourrait être définie comme l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire au cours de la grossesse. Elle serait liée à une altération des systèmes de transport à tous les niveaux, mais de récentes études montrent un rôle génétique indiscutable [33]. Elle se manifeste par l'apparition au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse d'un prurit associé ou non à un ictère, des signes biologiques et histologiques de cholestase. Toutes ces manifestations persistent jusqu'à l'accouchement puis disparaissent rapidement, même en l'absence de traitement

Elle est très inconfortable pour la mère et surtout grave pour l'enfant car compromet son pronostic vital et doit être connue des praticiens.

Il s'agit d'une affection rare en France (0,2 à 0,5%) et dans la plupart des pays occidentaux [2]. Sa prévalence est plus élevée dans les pays scandinaves (1 à 1,5%), en Bolivie (9,2%), et au Chili elle varie de 11,8 à 27,6% selon les groupes ethniques [2,5].

En Afrique, cette pathologie semble rare, et pose généralement un problème de diagnostic, ce qui explique l'absence de prise en charge. Seul un cas a été décrit au Sénégal [36].

Au Burkina Faso, la cholestase intrahépatique de la grossesse reste une pathologie inconnue et non encore rapportée dans la littérature médicale.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de décrire un cas diagnostiqué en milieu hospitalier et de saisir cette opportunité pour faire une revue de la littérature sur ce sujet.

II-GENERALITES

II- GENERALITES

2.1. NOTION D'ANATOMIE ET D'HISTOLOGIE HEPATIQUES

2.1.1. Anatomie [5,11]

La plus importante des glandes annexes du tube digestif, doué de fonctions métaboliques complexes et indispensables à la vie, le foie est un organe volumineux situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale dans l'étage sus-mésocolique, sous la coupole diaphragmatique droite.

Une de ses principales particularités est sa vascularisation, très riche, à la fois artérielle par l'intermédiaire des artères hépatiques, et veineuse par l'intermédiaire de la veine porte qui lui apporte tout le sang veineux issu du tube digestif.

Le foie contient en outre un réseau de capillaires veineux interposés entre les branches de la veine porte et la veine cave inférieure ou système porte hépatique. Il possède, de plus, son propre appareil excréteur formé par les canaux biliaires donnant naissance aux voies biliaires extra-hépatiques par l'intermédiaire desquelles la bile se déverse dans le duodénum. Ainsi, il possède finalement deux pédicules principaux :

Un pédicule sus-hépatique, purement veineux et afférent, formé par les veines sus-hépatiques qui amarrent de près l'organe à la veine cave inférieure ;

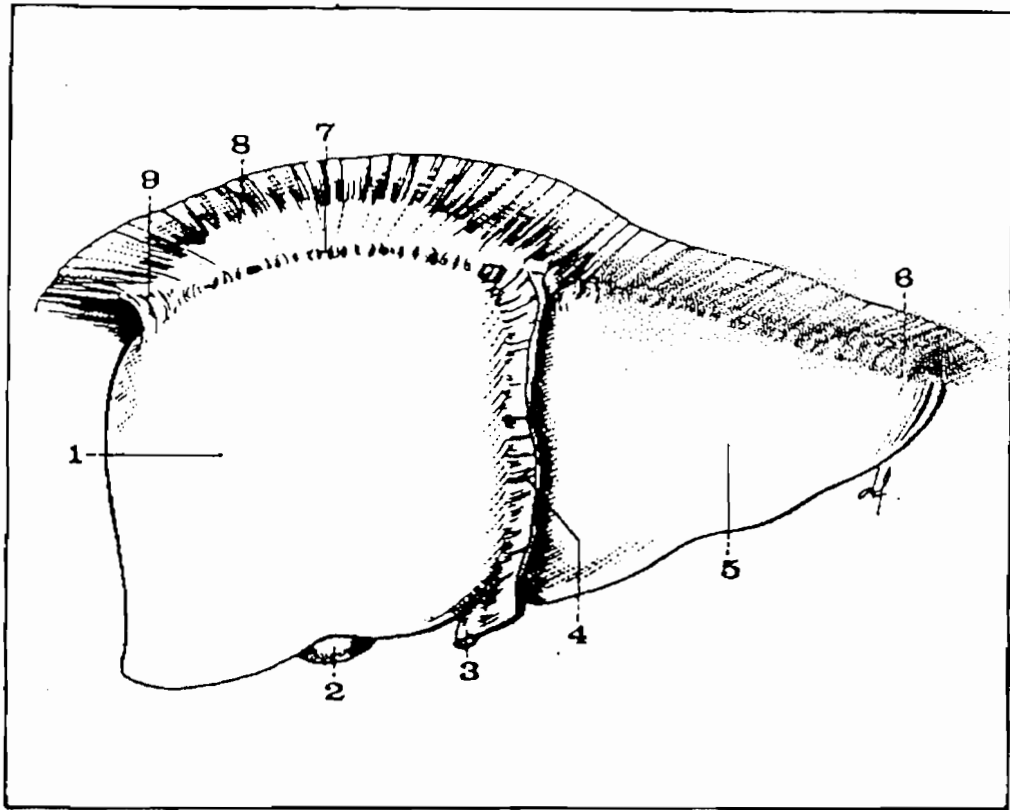
Un pédicule sous-hépatique ou pédicule hépatique groupant la veine porte, les artères hépatiques, les voies biliaires extra-hépatiques ainsi que les lymphatiques et les nerfs du foie [11].

Le foie pèse entre 1400 et 1600 g. Il est formé de deux lobes, droit et gauche, séparés par l'insertion du ligament falciforme. Sur la face inférieure, on reconnaît, en avant du hile, le lobe carré, et en arrière, le lobe caudé ou lobe de Spigel.

L'apport sanguin est double. La veine porte, formée de l'union de la veine splénique et de la veine mésentérique supérieure, apporte au foie le sang de la rate et du tube digestif. L'artère hépatique, branche du tronc cœliaque, lui apporte du sang artériel. Le sang quitte cette glande par trois veines sus-hépatiques principales, droite, médiane et gauche ; le sang du lobe de Spigel est drainé par 2 à 4 veines sus-hépatiques accessoires qui se jettent directement dans la veine cave inférieure.

Les veines sus-hépatiques principales délimitent 4 secteurs. Le secteur latéral gauche, lui-même subdivisé en segments II et III ; le secteur paramédian gauche qui ne comprend qu'un seul segment, le segment IV ; le secteur paramédian droit qui comprend les segments V et VIII ; le secteur latéral droit (encore appelé postérieur droit) qui comprend les segments VI et VII. Le lobe de Spigel correspond au segment I. Chaque segment reçoit un pédicule portal (qui comporte une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire) [5].

En haut



droite

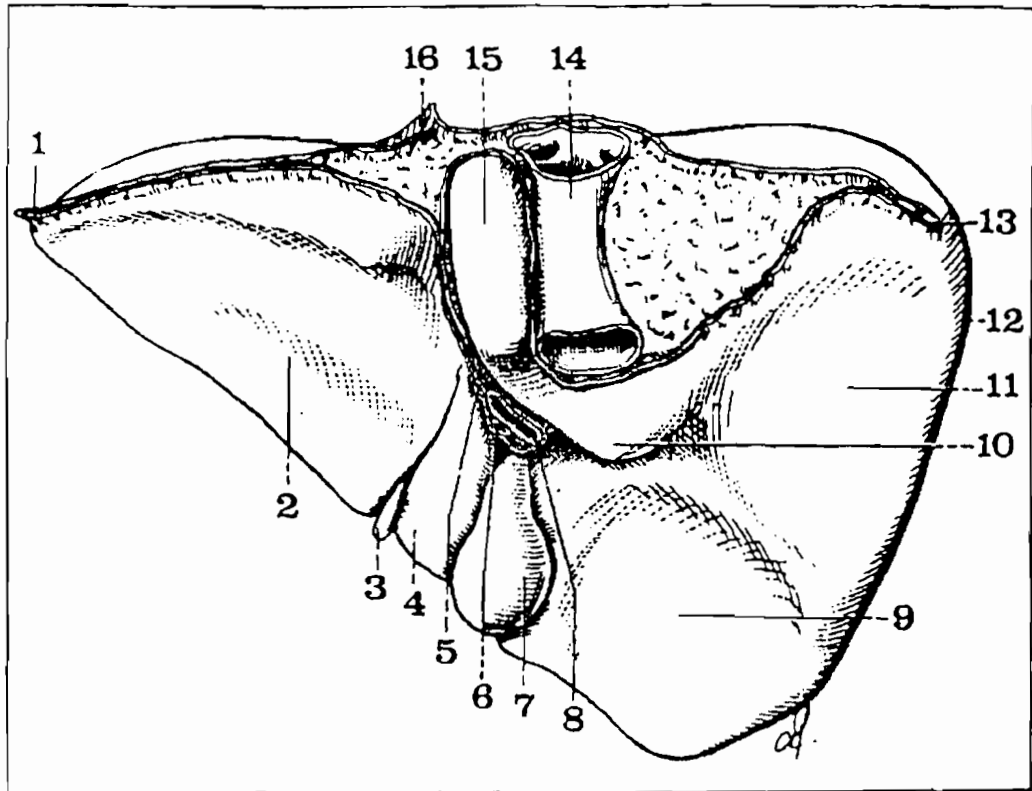
gauche

En bas

Schéma 1 : Vue antérieure du foie.

1. Lobe droit.
2. Vésicule biliaire.
3. Ligament rond.
4. Ligament falciforme.
5. Lobe gauche du foie.
6. Ligament triangulaire gauche.
7. Bord antérieur du ligament coronaire.
8. Diaphragme.
9. Ligament triangulaire droit.

En haut



gauche

A droite

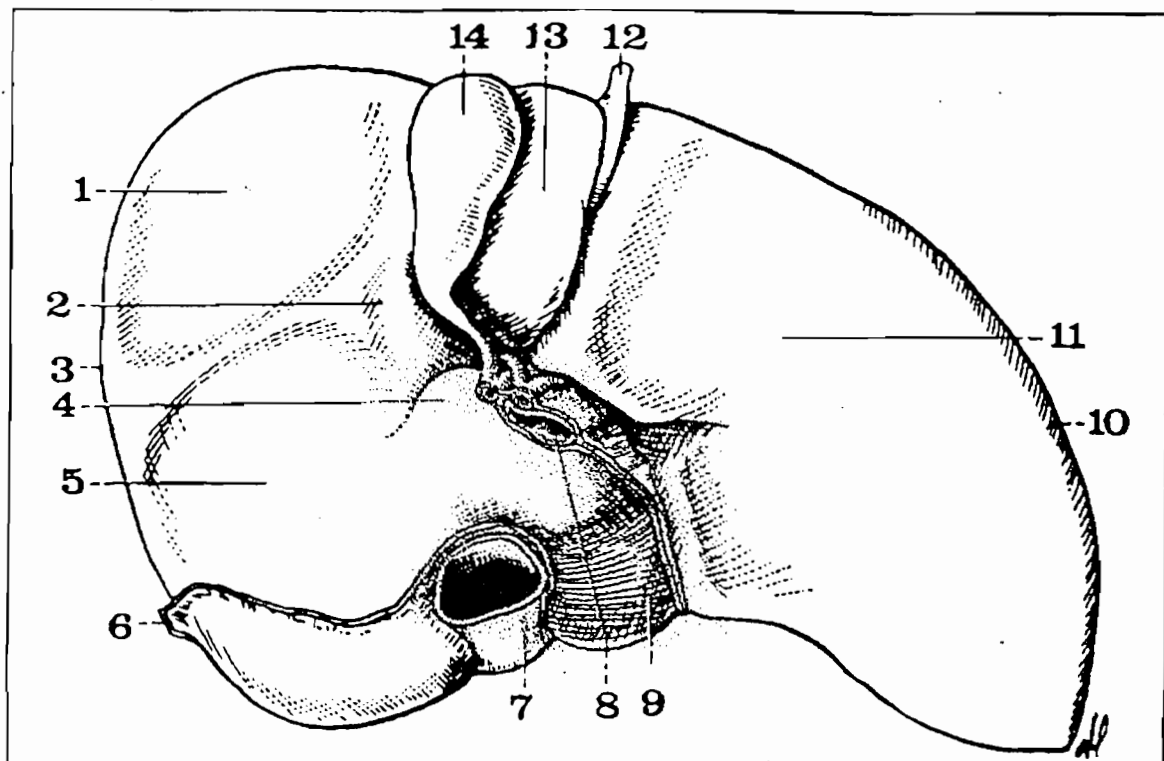
En bas

Schéma 2 :

Vue postérieure du foie.

1. Ligament triangulaire gauche.
2. Face inférieure du lobe gauche.
3. Ligament rond.
4. Lobe carré.
5. Artère hépatique dans le petit épiploon.
6. Voie biliaire principale.
7. Vésicule biliaire.
8. Veine porte.
9. Face inférieure du lobe droit.
10. Tubercule caudé.
11. Face inférieure du lobe droit et empreinte rénale.
12. Bord droit du foie.
13. Ligament triangulaire droit.
14. Veine cave inférieure.
15. Lobe de Spigel (tub. papillaire).
16. Ligament falciforme.

En avant



droite

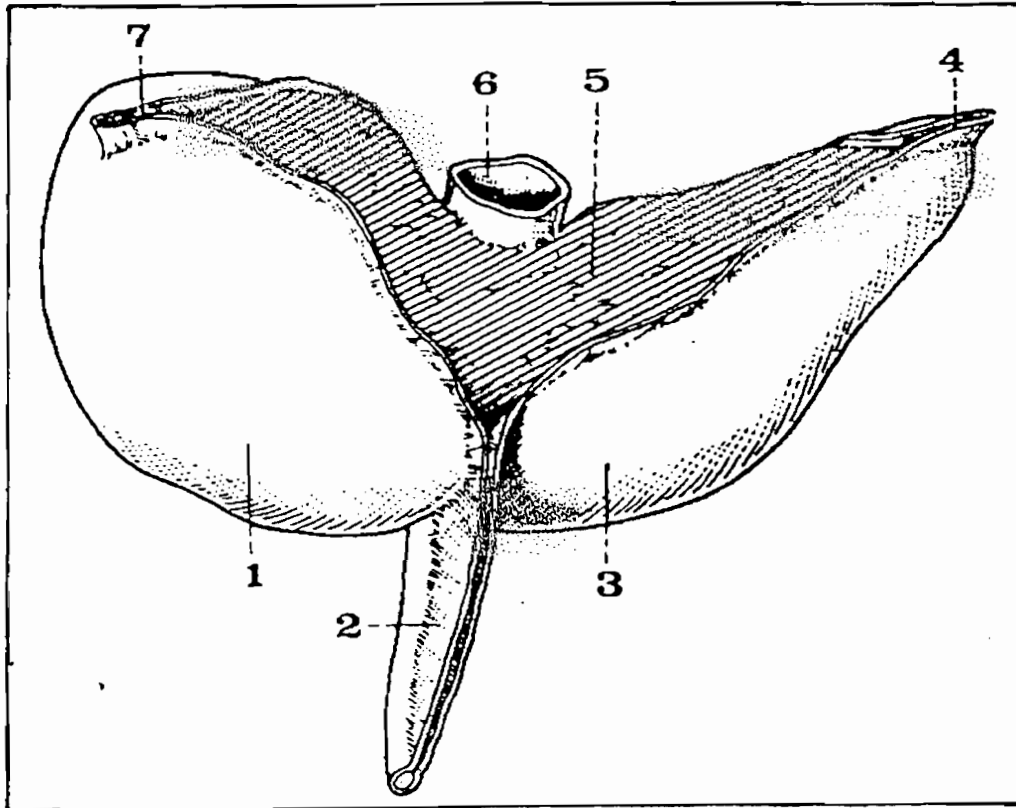
gauche

En arrière

Schéma 3 : La face inférieure du foie.

1. Empreinte colique de la face inférieure du lobe droit.
2. Empreinte duodénale.
3. Bord droit du foie.
4. Tubercule caudé.
5. Empreinte rénale de la face inférieure du lobe droit.
6. Ligament triangulaire droit.
7. Veine cave inférieure.
8. Veine porte.
9. Lobe de Spigel (tub. papillaire).
10. Bord antérieur du lobe gauche.
11. Face inférieure du lobe gauche.
12. Ligament rond.
13. Lobe carré.
14. Vésicule biliaire.

En arrière



droite

À gauche

En avant

Schéma 4 : Vue supérieure du foie.

1. Lobe droit du foie.
2. Ligament falciforme et ligament rond.
3. Lobe gauche du foie.
4. Ligament triangulaire gauche.
5. Ligament coronaire.
6. Veine cave inférieure.
7. Ligament triangulaire droit.

2.1.2. Histologie [5]

L'unité de structure du foie (conception classique) est le **lobule**, formation polyédrique, dont chaque angle est occupé par un espace porte. Chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un ou deux canaux biliaires. Les cellules hépatiques, ou hépatocytes, sont disposées en lame d'une cellule d'épaisseur. Ces lames délimitent des sinusoides à l'intérieur desquels se fait la circulation sanguine. Les sinusoides convergent vers le centre du lobule et se jettent dans la veine centrolobulaire. Les veines centrolobulaires confluent pour former les veines sushépatiques. Le diamètre moyen du lobule est de 0,25 mm. Dans le lobule on distingue 3 zones : centrolobulaire, médiolobulaire et périlobulaire.

Les sinusoides sont bordés par les cellules endothéliales. L'espace compris entre les cellules endothéliales et les hépatocytes est désigné sous le nom **d'espace de Disse** ; celui-ci communique avec la lumière du sinusoides par des fentes situées entre les cellules endothéliales et par des fenêtres qui traversent le cytoplasme des cellules endothéliales. Dans l'espace de Disse se trouvent quelques fibres de collagène et quelques rares cellules dont le cytoplasme contient des vacuoles lipidiques, riches en vitamine A. Les cellules de Kupffer sont des macrophages, dont le cytoplasme contient de nombreuses inclusions et qui sont accrochées sur la face luminale des cellules endothéliales, faisant ainsi saillie dans la lumière des sinusoides.

Les hépatocytes sont des cellules polyédriques dont le diamètre est de 20 à 30 micromètres. Le foie normal contient environ 100 milliards d'hépatocytes. Ils occupent environ 80% de son volume. Les faces des hépatocytes sont en rapport

soit avec les sinusoides par l'intermédiaire de l'espace de Disse (pôle vasculaire), soit avec un canalicule (pôle biliaire), soit avec un hépatocyte adjacent. L'hépatocyte est délimité par une membrane cellulaire qui présente d'abondantes microvillosités aux pôles biliaires et vasculaires de la cellule. Le cytoplasme contient différents organites :

- des mitochondries qui occupent environ 20% du volume de l'hépatocyte
- le réticulum endoplasmique qui en occupe 20% de l'hépatocyte ; le réticulum endoplasmique est un système canalaire bordé d'une membrane d'une épaisseur de 10nm ; dans certaines zones, la face externe de cette membrane est bordée de ribosomes (réticulum endoplasmique granulaire ou rugueux :RER) ; dans d'autres zones, ils sont absents (réticulum endoplasmique lisse :REL). Le RER joue un rôle important dans la synthèse des protéines , en particulier plasmatiques, fabriquées par le foie ; le REL contient des enzymes d'hydroxylation en particulier les cytochromes P450, et de conjugaison, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des médicaments ;
- l'appareil de Golgi, système vésiculaire à travers lequel transitent les protéines fabriquées par le RER et sécrétées dans le plasma ;
- des lysosomes, vésicules contenant des enzymes lytiques qui jouent un rôle important dans la destruction des résidus cellulaires ;
- des ribosomes libres, indépendants du réticulum endoplasmique, qui jouent un rôle important dans la synthèse des protéines de l'hépatocyte ;
- des grains de glycogène ;
- un cytosquellette fait de microtubules, de filaments de myosine, et de filaments intermédiaires.

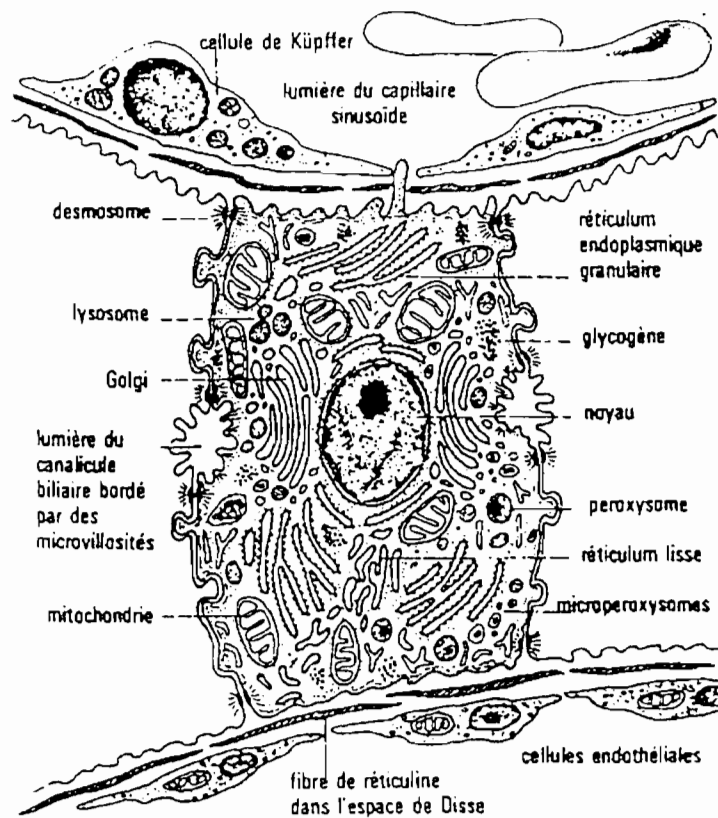


Schéma 5 : Aspect ultrastructural de l'hépatocyte

Le système biliaire commence au canalicule, espace sans paroi propre, simplement délimité par la membrane de 2 ou 3 hépatocytes adjacents. Au canalicule fait suite le ductule, première structure de l'arbre biliaire à être bordée par des cellules épithéliales. Le ductule fait communiquer le réseau canalaire avec les canaux biliaires proprement dits situés dans les espaces portes.

2.2. LA SECRETION BILIAIRE

2.2.1. Composition de la bile hépatique[20,28]

La bile se présente comme une solution comportant 90 à 95% d'eau, des électrolytes inorganiques, et des composés organiques dont les principaux sont la bilirubine, les acides biliaires, le cholestérol et les phospholipides. Des différences essentielles peuvent être mises en évidence entre les biles hépatique et vésiculaire. La sécrétion biliaire est de 750 millilitres par jour [20].

La composition de la bile hépatique est quantitativement variable. C'est un liquide dans lequel on trouve divers éléments qui ont des origines différentes.

Les uns proviennent directement du plasma. Ils ont passé à travers l'hépatocyte sans subir de modification. Tels sont les cations Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , dont la concentration dans la bile est essentiellement la même que dans le plasma. Tels sont encore les anions Cl^- , CO_3H^- , mais leur concentration est variable et inférieure à celle du plasma, car la bile est un milieu électriquement neutre et que, à côté des anions Cl^- et CO_3H^- , existent d'autres anions, les acides biliaires en particulier. On trouve également dans la bile, en petite quantité, les protéines du plasma ainsi que du cholestérol.

D'autres éléments proviennent du plasma, mais ils subissent une modification lors de leur excrétion par l'hépatocyte. Telle est la bilirubine. Dans le plasma, elle est liée aux protéines, une très faible partie se trouvant à l'état libre. Dans la bile, on trouve la bilirubine sous forme conjuguée avec l'acide glucuronique (bilirubine conjuguée).

Enfin, d'autres constituants de la bile sont des produits spécifiques de l'activité de l'hépatocyte. Les plus importants sont les acides biliaires. Ils dérivent du cholestérol.

Ce sont les acides cholique, chénodésoxycholique et, en moindre quantité, l'acide désoxycholique. Ils sont liés soit au glycolle, soit à la taurine, formant les acides glycocholique ou taurocholique. Tous ces acides sont dans la bile à l'état de sels de Na^+ et de K^+ ; chez l'Homme, les trois quarts des sels biliaires sont sous forme de glycoconjugués. La teneur de la bile en acides biliaires est liée à la nature de l'alimentation. Le régime carné en accroît notablement la quantité. Arrivés dans l'intestin, les sels biliaires sont réabsorbés ; ils entrent dans le cycle entéro-hépatique où les 9 à 10 grammes sont excrétés cinq à six fois dans le nyctémère. Ils disparaissent complètement dans les premières parties de l'intestin grêle et on n'en retrouve pas dans les selles. La fraction qui n'est pas réabsorbée est dédoublée en glycolle et en taurine d'une part, en acides biliaires proprement dits d'autre part. Les deux acides aminés sont récupérés par la muqueuse intestinale. Il ne passe que 10% environ des acides biliaires dans les fèces.

A côté des acides biliaires, l'hépatocyte sécrète des phospholipides (lecithines), du cholestérol et des mucines qui confèrent à la bile sa viscosité.

La présence de phospholipides et de sels biliaires aux côtés du cholestérol est de la plus haute importance pour la solubilisation de ce dernier. Le cholestérol en

effet est insoluble dans l'eau. Les sels biliaires possèdent de nombreux groupements polaires hydrophiles. En milieu aqueux, ils forment des micelles. En présence de phospholipides et de cholestérol, se forment des micelles mixtes renfermant, outre les sels biliaires, des lecithines et du cholestérol.

Une importante fraction du cholestérol est réabsorbée par la muqueuse duodéno-jéjunale et entre dans le circuit hépatique. Une autre fraction est hydrogénée par les bactéries intestinales et donne du coprostérol qui est expulsé avec les fèces. Enfin, une dernière fraction est estérifiée par les acides gras libérés par la lipase pancréatique, ce qui favorise l'absorption des graisses[28].

2.2.2. La cholérèse [5]

La bile est une solution complexe formée d'eau, d'électrolytes et de solutés organiques. Les principaux électrolytes (chlore, bicarbonate, sodium, potassium) ont une concentration voisine de leur concentration plasmatique. Les principaux composés organiques sont les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol et la bilirubine conjuguée. Les acides biliaires, les phospholipides et le cholestérol sont associés sous forme de micelles grâce auxquelles le cholestérol insoluble dans l'eau est maintenu en solution dans la bile.

La formation de la bile dépend de deux mécanismes. Le premier est la sécrétion active des acides biliaires dans les canalicules : elle crée un gradient osmotique le long duquel filtre l'eau et les électrolytes. Le second est représenté par la sécrétion active d'autres composés organiques (dont le glutathion) et probablement d'ions minéraux. La sécrétion de la bilirubine et des colorants se fait suivant des mécanismes distincts des deux précédents.

Les voies biliaires modifient la bile de deux façons. D'une part, des phénomènes de réabsorption ont lieu dans la vésicule biliaire, portant sur environ 90% de l'eau et des électrolytes initialement sécrétés par les hépatocytes. D'autre part, l'épithélium des voies biliaires sécrète une solution riche en électrolytes, notamment en bicarbonate ; cette sécrétion est stimulée par la sécrétine.

Le volume de bile délivré au duodénum est de 500 à 800 ml/24h chez l'homme normal.

2.2.3. Contrôle de la sécrétion [13]

La sécrétion biliaire est placée sous contrôle chimique, humoral et nerveux.

Une substance augmentant le débit biliaire est appelée cholérétique. Les sels biliaires eux-mêmes sont de puissants cholérétiques, le sel le plus efficace étant le déhydrocholate. Les sels biliaires agissent directement sur le foie et leur injection intraveineuse est rapidement suivie par leur sécrétion dans la bile. La sécrétion active de sels biliaires est accompagnée par un écoulement apparemment passif d'eau et d'électrolytes dans la bile et il en résulte pour la bile une augmentation de volume aussi bien que de concentration de sels. Quand la perfusion intraveineuse de sels biliaires est continue, le débit de sécrétion des sels biliaires est égal ou seulement légèrement supérieur au débit de perfusion. Quand le débit de perfusion des sels biliaires augmente, celui de l'écoulement biliaire augmente également. La sécrétion des sels biliaires est interrompue par leur mise en réserve dans la vésicule biliaire dans l'intervalle des périodes digestives.

La sécrétine stimule le débit biliaire sans augmenter la sécrétion de sels biliaires et tous les stimuli de la sécrétine déclenchent la sécrétion biliaire. Les doses

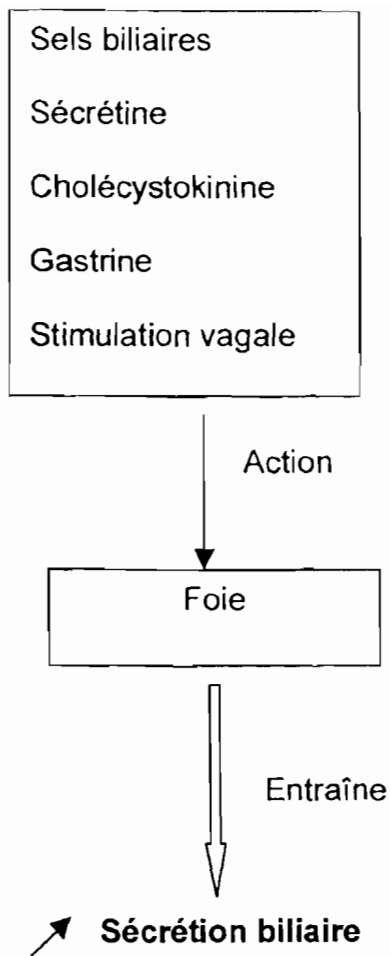
importantes de sécrétine augmentent de deux fois environ le débit de sécrétion biliaire de base ; pendant un repas, le débit de la bile augmente de 3 à 6 fois ; aussi la sécrétine ne constitue pas un régulateur important du débit biliaire. La bile sécrétée en réponse à une excitation par la sécrétine contient une concentration élevée de bicarbonates.

L'injection intraveineuse de cholécystokinine ou de gastrine pures déclenche une sécrétion biliaire dont le débit maximal est égal à environ la moitié du débit obtenu après une injection de sécrétine. La gastrine intervient par deux voies. L'histamine stimule aussi l'écoulement biliaire, d'une part directement par action sur le foie et d'autre part indirectement par stimulation de la sécrétion acide.

La stimulation vagale, telle qu'elle est réalisée par l'hypoglycémie insulinaire, augmente la sécrétion biliaire et cette réponse est bloquée par les substances anticholinergiques. Après vagotomie bilatérale, l'augmentation de sécrétion biliaire faisant suite à un repas disparaît, démontrant ainsi que les réflexes conduits par voie vagale contrôlent en grande partie la réponse normale aux repas. Comme la stimulation vagale libère de la gastrine, il est probable qu'une partie des effets des réflexes vagues doit se faire par l'intermédiaire de cette hormone.

2.3. L'EXCRETION BILIAIRE [5]

L'évacuation de la bile est sous la dépendance de la cholécystokinine-pancréozymine qui est sécrétée par des cellules endocrines duodénales, lorsque les aliments riches en graisse arrivent au contact de la muqueuse. Cette contraction vésiculaire s'accompagne alors d'une relaxation du complexe oddien.



Contrôle de la sécrétion biliaire.

2.3.1. Formation de la bile vésiculaire

La bile hépatique se transforme en bile vésiculaire grâce à des phénomènes de concentration et de sécrétion qui s'observent partout dans les voies biliaires extrahépatiques, mais surtout dans la vésicule.

La concentration de la bile vésiculaire repose sur une réabsorption d'eau (16% par heure) pouvant atteindre 90% du volume initial. La teneur en sels biliaires, cholestérol et bilirubine est multipliée par 5 ou 10, ces substances n'étant pratiquement pas réabsorbées, ni d'ailleurs sécrétées. La réabsorption d'eau s'accompagne d'une réabsorption des ions. Au contraire la bile s'enrichit en cations, l'équilibre électrique étant maintenu par l'augmentation de la concentration en sels biliaires. L'agrégation de ces derniers en micelles explique qu'en définitive, la pression osmotique de la bile vésiculaire soit égale à celle de la bile hépatique, c'est-à-dire à celle du plasma.

Le mécanisme lui-même de la concentration repose sur le transport actif de ClNa et de $\text{HCO}_3 \text{Na}$ depuis la bile vers le sang. Ce transport est renforcé par l'aldostérone. Il est inhibé par l'anoxie, le froid, les inhibiteurs métaboliques (iodoacétate, cyanure), les agents découplants (dinitrophénol), les inhibiteurs de la pompe à sodium (ouabaïne) et l'ocytocine. Il est dû à l'activité d'une pompe neutre, c'est-à-dire transportant en même temps un cation (Na^+) et anion (Cl^-), comme si le transporteur devait avoir deux sites saturés pour fonctionner. Il est probable que cette pompe neutre siège sur les faces latérales des cellules épithéliales. Quand la concentration en Cl^- et en CO_3H^- s'abaisse dans la bile, il arrive un moment où le gradient plasma-bile est suffisant pour assurer un flux passif entrant dans la vésicule égal au flux actif sortant. Par le seul jeu de la pompe neutre, la concentration en Na^+

devrait être plus faible dans la bile vésiculaire que dans la bile hépatique. Or, c'est le contraire qui se produit. Ceci résulte de l'augmentation de la teneur en sels biliaires et de leur agrégation en micelles. Cette agrégation diminue la pression osmotique de la bile, ce qui favorise l'entrée du Na^+ et du K^+ dans la bile vésiculaire. Il n'y a pas de transport actif de l'eau. Celle-ci ne fait que suivre des gradients osmotiques locaux, c'est-à-dire que le transport actif de NaCl crée une région d'hypertonie au voisinage de la cellule épithéliale entraînant un appel d'eau jusqu'à ce que l'isotonie soit rétablie. Le dispositif histologique fait que l'eau entrant dans le capillaire sanguin est isotonique : c'est un « transport isotonique des fluides ».

Les phénomènes de sécrétion se résument dans la livraison de glycoprotéines provenant des cellules muqueuses disséminées dans l'épithélium. Elles sont très voisines des glycoprotéines salivaires et gastriques.

2.3.2. Remplissage et vidange de la vésicule.

La bile, sécrétée en permanence, est excrétée de façon discontinue par les voies biliaires. Entre les phases d'excrétion, elle s'accumule et se concentre dans la vésicule, dont le volume est égal à 40 ml.

Le remplissage vésiculaire est un phénomène passif se produisant chez le sujet à jeûn. La bile est sécrétée à un faible débit sous une pression d'environ 30 cm d'eau. La pression vésiculaire est de l'ordre de 10 cm d'eau et la pression dans le canal cholédoque (6 à 12 cm d'eau) est inférieure à la pression nécessaire pour franchir le sphincter d'Oddi (12 à 15 cm d'eau). Dans ces conditions, la bile sécrétée reflue à travers le canal cystique dans la vésicule biliaire. La résistance du sphincter

d'Oddi est le principal facteur du remplissage vésiculaire, favorisé en outre par une relaxation adaptatrice de la vésicule.

La vidange vésiculaire est déclenchée par la prise d'un repas. Elle est due à la contraction vésiculaire et au relâchement du sphincter d'Oddi. La paroi vésiculaire ne renferme que de rares fibres musculaires. Entre les repas, elle est le siège d'une légère activité contractile, parfois rythmique, de 1 ou 2 cm d'eau. Au moment d'un repas, l'activité motrice est renforcée, la pression de sécrétion atteint 30 cm d'eau, et elle est suffisante pour vaincre la résistance siégeant au niveau du col de la vésicule. En effet, le passage est plus difficile dans le sens vésicule-cholédoque que dans le sens inverse (valve de Heister). Le cholédoque n'a pas d'activité motrice propre et n'intervient donc pas dans la vidange chez l'homme. La contraction vésiculaire provoque une augmentation de la pression intracholédocienne et s'accompagne d'une diminution de la résistance du sphincter d'Oddi. Celui-ci est une entité indépendante de la musculature duodénale tant du point de vue fonctionnel qu'embryologique. Cette région présente des activités électriques et mécaniques rythmiques avec des salves de potentiel d'action accompagnant les phases de contraction. Ces contractions apparaissent sous la forme d'anneaux qui progressent vers le haut (fermeture des canaux) et vers le bas où elles provoquent une éjaculation biliaire. Cette phase de contraction dure 0,5 à 2 secondes et alterne avec des phases de relâchement de durée sensiblement égale. Donc quand la pression dans le cholédoque est suffisante, la bile coule en permanence, soit passivement quand le sphincter d'Oddi est ouvert soit activement lorsqu'il se contracte. En plus de son rôle dans le remplissage et la vidange vésiculaire, le sphincter d'Oddi empêche le reflux du contenu duodénal dans les voies bilio-pancréatiques. La pression dans le canal pancréatique est en général supérieur à celle dans le

cholédoque, il n'y a pas de reflux bilio-pancréatique. Celle-ci survient cependant en période digestive quand la pression biliaire augmente. On peut observer aussi un reflux pancréatico-biliaire. Les conséquences de tels reflux en pathologie biliopancréatique ont été suggérées mais non prouvées.

2.4. LA CHOLESTASE [5]

2.4.1. Définition

On désigne sous le nom de cholestase l'ensemble des manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. La cholestase peut être due, soit à l'obstruction des voies biliaires, soit à l'arrêt ou à la diminution de la production de la bile par les hépatocytes.

On désigne sous le nom de cholestase extrahépatique la cholestase due à l'obstruction de la voie biliaire principale. Les deux causes principales en sont la lithiase et les cancers (cancer du pancréas, de la voie biliaire principale, de l'ampoule de Vater, de la vésicule biliaire ou de l'estomac ayant envahi le pédicule hépatique). Plus rarement, la cholestase extrahépatique est due à une pancréatite aiguë ou chronique, à une sténose cicatricielle de la voie biliaire principale (généralement secondaire à une plaie chirurgicale), un calcul enclavé dans le cystique et obstruant la voie biliaire principale (syndrome de Mirizzi), une cholangite sclérosante primitive, un ulcère du duodénum (ayant déterminé une réaction scléreuse intéressant la voie biliaire principale), une ascariodose, un kyste hydatique, une échinococcose alvéolaire, une adénopathie tuberculeuse ou néoplasique du pédicule hépatique.

On désigne sous le nom de cholestase intrahépatique, la cholestase due, soit à une obstruction des voies biliaires intrahépatiques, soit à un arrêt ou une diminution de la production de la bile du fait d'une atteinte des hépatocytes. L'obstruction des voies biliaires intrahépatiques est due le plus souvent à des cancers intrahépatiques ; les autres causes sont les localisations hépatiques des hémopathies malignes, les granulomatoses, l'amylose, la cirrhose biliaire primitive, et la cholangite sclérosante primitive. L'arrêt ou la diminution de la production de la bile peut être dû à une hépatite aiguë, à une hépatite chronique, ou à une cirrhose ; dans ces trois cas, la cholestase est souvent associée à une insuffisance hépatocellulaire. La cholestase récurrente bénigne est une cause rare de cholestase due à un dysfonctionnement intermittent de la fonction de sécrétion biliaire des hépatocytes.

2.4.2. Physiopathologie des troubles liés à la cholestase.

L'absence d'acides biliaires dans la lumière intestinale entraîne une malabsorption des graisses (dont la conséquence est une stéatorrhée) et des vitamines liposolubles A, D, E, et K. L'absence de bilirubine dans la lumière intestinale entraîne la disparition des urobilinogènes fécaux (avec pour conséquence la décoloration des selles).

Les substances normalement éliminées dans la bile refluent dans le milieu intérieur. Le reflux de la bilirubine conjuguée a pour conséquence l'ictère. Le reflux des acides biliaires pourrait être responsable du prurit.

Sous l'influence de la cholestase, et selon des mécanismes mal connus, l'hépatocyte fabrique en excès un certain nombre de substances dont la

concentration sérique augmente : phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-transpeptidase, 5' nucléotidase, cholestérol.

La cholestase entraîne la formation de dépôts pigmentaires à l'intérieur des hépatocytes et dans la lumière des canalicules biliaires. Les dépôts pigmentaires intracaniculaires, bien que désignés sous le nom de thrombi biliaires, ne déterminent pas d'obstruction des canalicules. Les thrombi biliaires sont formés de débris d'hépatocytes pigmentés, plus ou moins altérés, ayant desquamés dans la lumière des canalicules biliaires. Les thrombi biliaires prédominent dans la région centrolobulaire en cas de cholestase due à un dysfonctionnement des hépatocytes, et dans la région périlobulaire en cas de cholestase due à une obstruction des voies biliaires intra ou extrahépatiques.

La cholestase détermine d'autres lésions hépatiques d'observation plus rare : des lacs biliaires (flaques de bile extravasée hors des canalicules), des infarctus biliaires (îlots d'hépatocytes tatoués par du pigment biliaire, arrondis, plus ou moins séparés les uns des autres) et des foyers de dégénérescence réticulée ou plumeuse (ainsi désignée à cause de l'aspect que prennent les hépatocytes altérés) ; ces trois lésions quand elles sont de petite taille, peuvent être observées en cas de cholestase intra ou extrahépatique ; quand elles sont de grande taille, elles sont exclusivement en rapport avec une cholestase extrahépatique.

En cas d'obstruction de l'arbre biliaire, il se produit en amont de l'obstacle une augmentation de la pression biliaire et, par voie de conséquence, une distension des voies biliaires. Cette dernière affecte toujours des voies biliaires intrahépatiques. En outre, quand l'obstacle siège au dessous de l'abouchement du canal cystique, il se produit une distension de la vésicule biliaire, sauf si ses parois ont été rendues scléreuses du fait d'une lithiase vésiculaire ancienne.

Une cholestase prolongée par obstruction des voies biliaires intrahépatiques ou de la voie biliaire principale peut entraîner une fibrose portale qui contient souvent des foyers de prolifération ductulaire. Elle est due à la distension mécanique des voies biliaires, et /ou aux infections bactériennes de l'arbre biliaire, et/ou à l'action cytotoxique des acides biliaires détergents qui s'accumulent en cas de cholestase.

2.4.3. Diagnostic

2.4.3.1. Cholestase anictérique

La cholestase anictérique peut être asymptomatique ou entraîner un prurit et/ou une asthénie. Il existe une augmentation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl-transpeptidase, de la 5' nucléotidase, et des acides biliaires. Les aminotransférases sont généralement, mais modérément, élevées ; toutefois, dans certains cas, elles sont très élevées. La bilirubine sérique est normale ou inférieure à 30 micromol/L (le seuil d'apparition d'un ictère clinique). Il existe souvent une bilirubinurie.

En cas d'obstacle sur la voie biliaire principale, l'imagerie met en évidence une dilatation des voies biliaires intrahépatiques. Elle peut manquer en cas d'obstacle débutant, incomplet ou intermittent.

2.4.3.2. Cholestase ictérique

La cholestase ictérique est caractérisée par l'apparition d'un ictère plus ou moins intense. Le prurit est fréquent, mais n'est pas constant. Les selles sont décolorées et graisseuses.

Les tests hépatiques montrent les mêmes anomalies qu'en cas de cholestase anictérique, avec en plus une augmentation plus ou moins importante de la bilirubine sérique. La bilirubine sérique dépasse rarement 500micromol/L (du fait de l'élimination rénale de la bilirubine conjuguée). Dans les cas où la concentration de bilirubine sérique dépasse 500µmol/L, il faut rechercher soit une insuffisance rénale, soit une hémolyse. L'association d'une cholestase, d'une insuffisance rénale, et d'une hémolyse se rencontre particulièrement chez les malades atteints de cirrhose.

La prothrombine peut être abaissée du fait d'une malabsorption de la vitamine K. Cette baisse de la prothrombine est corrigée par l'administration parentérale de vitamine K.

2.4.3.3. Cholestase prolongée

La cholestase prolongée entraîne un amaigrissement, principalement à cause de la malabsorption des graisses. Une pigmentation cutanée en rapport avec une accumulation de mélanine, peut s'ajouter à l'ictère ; cette pigmentation se développe parfois lorsque l'ictère est peu intense, voire absent. La pigmentation est parfois exagérée par le grattage et, de ce fait, est moins intense dans les régions inaccessibles au grattage, c'est à dire dans le dos où la zone moins pigmentée dessine grossièrement les ailes d'un papillon. Des xanthomes sous cutanés,

secondaires à l'hypercholestérolémie, peuvent se développer, en particulier sur les paupières, les plis de la paume des mains, la face d'extension du coude ou du genou, et les fesses. Dans quelques très rares cas, les dépôts xanthomateux se forment dans les nerfs périphériques, déterminant une neuropathie xanthomateuse très douloureuse. Un hyppocratisme digital est fréquent ; dans quelques rares cas, il associe une périostite, asymptomatique, mise en évidence par l'examen radiologique. La malabsorption de la vitamine A est généralement asymptomatique ; elle peut entraîner des troubles de la vision nocturne et, chez l'enfant une kératoconjonctivite. Celle de la vitamine E n'induit aucune manifestation clinique chez l'adulte ; mais chez l'enfant, elle peut générer des désordres nerveux.

2.4.4. Evolution

L'évolution dépend de la cause et des possibilités thérapeutiques. La lithiase biliaire détermine généralement une cholestase rapidement progressive : une cholestase anictérique se traduisant par un prurit, précédant de 4 à 6 semaines l'installation d'un ictère, est assez caractéristique d'une cause cancéreuse. La cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive entraînent souvent une cholestase d'aggravation particulièrement lente : une cholestase anictérique précédant d'un an ou plus l'installation d'un ictère est évocatrice d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une cholangite primitive. A l'opposé, en cas d'hépatite aiguë avec ictère, la période de cholestase anictérique précédant l'ictère est absente ou brève, inférieure à une semaine.

Dans les cas où l'obstacle sur la voie biliaire principale peut être levé, généralement après une intervention chirurgicale, on observe une disparition rapide

du prurit et une diminution progressive de l'ictère, généralement en 3 ou 4 semaines. Après la levée de l'obstacle, les phosphatases alcalines et la gamma-glutamyl-transpeptidase peuvent s'élever transitoirement avant de redevenir normales.

En cas d'amélioration de la cholestase, spontanée ou provoquée par la levée d'un obstacle, on constate souvent que la bilirubinurie disparaît alors que l'ictère est encore présent. Ce paradoxe apparent s'explique par le fait suivant : en cas de cholestase, une partie de la bilirubine est solidement liée de façon covalente à l'albumine et, de ce fait, ne peut pas être éliminée dans les urines. Seul le catabolisme de l'albumine fait disparaître ce complexe bilirubine-albumine.

2.4.5. Traitement

L'apport calorique doit être suffisant. Bien qu'il existe une malabsorption des graisses, il est inutile d'en diminuer l'apport, sauf si les malades estiment que les graisses entraînent des troubles digestifs. En cas de cholestase prolongée entraînant une dénutrition importante, il peut être utile d'avoir recours à des triglycérides à chaîne moyenne dont l'absorption intestinale peut avoir lieu en l'absence d'acides biliaires.

En cas de cholestase ictérique d'évolution prolongée, il convient d'administrer par voie parentérale de la vitamine K1 à la dose de 10 mg toutes les deux semaines, une préparation hydrosoluble de vitamine A à la dose de 100 000 unités tous les mois, et de la vitamine D à la dose de 100 000 unités tous les mois. On doit associer à la vitamine D un apport supplémentaire de calcium sous forme de gluconate de calcium. Ces apports vitaminiques supplémentaires par voie parentérale sont inutiles en cas de cholestase anictérique.

L'acide ursodésoxycholique (UDCA) ou ursodiol (Delursan*, Ursolvan*) est un agent qui peut être utilisé dans le traitement de toutes les cholestases d'évolution prolongée. La posologie est de 10 à 15 mg/kg de poids corporel et par jour. L'ursodiol entraîne une diminution de la concentration sérique des acides biliaires hydrophobes naturels, qui ont une toxicité du fait de leur pouvoir détergent, d'une part en inhibant leur synthèse hépatique, d'autre part en inhibant leur absorption iléale. Il entraîne souvent une diminution du prurit et de l'asthénie, et une amélioration des tests hépatiques, en particulier des aminotransférases, des phosphatases alcalines, et de la gamma-GT. Il entraîne également, mais de façon plus inconstante, une diminution de l'hypercholestérolémie de la cholestase et peut ainsi entraîner une diminution des xanthomes cutanés. Il semble bien réduire le développement de la fibrose déterminée par une cholestase prolongée et retarder ainsi le développement de la cirrhose biliaire secondaire.

La cholestyramine (Questran*) est un agent important pour le traitement du prurit. Elle est une résine qui forme avec les acides biliaires un complexe éliminé dans les matières fécales. Son administration par voie orale entraîne donc une augmentation de l'excrétion fécale des acides biliaires, et par voie de conséquence, si l'excrétion fécale dépasse la synthèse hépatique, une diminution de la concentration sérique des acides biliaires. La cholestyramine n'agit que si la cholestase est incomplète ; si elle est complète, il n'y a plus d'acides biliaires dans la lumière intestinale et elle est alors inefficace. Elle aggrave la stéatorrhée et la malabsorption des vitamines liposolubles. La dose quotidienne de cholestyramine est habituellement comprise entre 8 et 20 g. La posologie efficace doit être recherchée par tâtonnement. Quand la dose est suffisante, le prurit disparaît en 4 à 8 jours et réapparaît dans les mêmes délais si l'administration du produit est interrompue. La

cholestyramine entraîne souvent des nausées et des troubles intestinaux à type de diarrhée ou de constipation.

III-FOIE ET GROSSESSE

III. FOIE ET GROSSESSE

3.1. GROSSESSE NORMALE [5,6]

L'ancien concept anatomo-clinique de « foie gravidique » doit être à l'heure actuelle totalement révisé. En effet, les symptômes digestifs précoces à type de nausées ou de vomissements sont dûs à la surcharge œstrogénique. Il en est de même pour les angiomes stellaires et l'érythème palmaire. Aucun de ces signes ne traduit une insuffisance hépatique. Les perturbations des tests d'exploration hépatique ne sont pas constantes.

Le taux sérique de phosphatases alcalines croît régulièrement au cours de la grossesse, principalement à partir du 6^{ème} mois, avec un maximum au moment du terme. Cette hyperphosphatasémie ne doit cependant pas être considérée comme un signe spécifique de cholestase. Elle est due en fait à la sécrétion d'iso-enzymes par le placenta. Il en est de même pour l'élévation de la leucine-amino-peptidase. Par contre, au cours de la grossesse normale, il n'existe aucune modification des taux de la 5' nucléotidase et de la gamma-glutamyl-transpeptidase.

L'alphafœtoprotéine produite par le foie fœtal diffuse dans le sang de la mère ; le taux sérique de cette dernière augmente à partir du 2^{ème} mois et atteint un maximum de 100 à 300 ng/ml vers le 8^{ème} mois ; sa concentration est de 100 à 200 ng/ml au terme. L'augmentation est plus marquée en cas de grossesse gémellaire [5].

Ainsi sur un foie microscopiquement normal, la grossesse ne provoque généralement que des perturbations fonctionnelles très modérées et tardives. L'excès d'œstrogènes et de pro-œstrogènes entraîne des modifications du

métabolisme de l'hépatocyte, avec en particulier une diminution de la capacité d'excrétion.

3.2. LES AFFECTIONS HÉPATIQUES RENCONTRÉES AU COURS DE LA GROSSESSE.

Elles sont essentiellement représentées par les ictères dont la fréquence au cours de la grossesse est d'environ 1 pour 1000 [20]

Classiquement on retrouve [40] :

- les ictères en rapport avec la grossesse
- les ictères intercurrents
- les ictères révélés ou aggravés par la grossesse

3.2.1. Ictères en rapport avec la grossesse

3.2.1.1. Ictères directement en rapport avec la grossesse

a) Stéatose hépatique aiguë gravidique [5]

Elle est une affection rare, affectant seulement 0,01% des femmes enceintes. La maladie affecte une primipare ou une multipare. Dans 20% des cas, la grossesse est gémellaire. Dans la moitié des cas, il existe des manifestations indiquant une toxémie gravidique : œdèmes des membres inférieurs, et/ou hypertension artérielle,

et/ou protéinurie. La lésion est une stéatose microvésiculaire, à prédominance centrolobulaire. Son mécanisme est inconnu.

Les symptômes inauguraux apparaissent généralement au 3^{ème} trimestre, plus rarement au 2^{ème} : nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois des céphalées et/ou une polydipsie. Si le diagnostic n'est pas fait précocement et que la grossesse n'est pas rapidement interrompue, un ictère se développe dans les jours suivants. Dans environ 25% des cas, il survient un prurit (qui pourrait à tort conduire au diagnostic de C.I.G).

Les tests hépatiques sont anormaux. La bilirubinémie est soit normale, soit modérément augmentée. Les aminotransférases sont habituellement modérément élevées, parfois très élevées. La prothrombinémie et le facteur V sont plus ou moins abaissés. La créatininémie et l'uricémie sont constamment élevées. La glycémie est normale ou basse. Il existe habituellement une hyperleucocytose supérieure à 10000/mm³ et une thrombocytopénie. L'échographie met en évidence un foie hyperéchogène dans 20% des cas ; par conséquent, une échographie normale n'élimine pas le diagnostic.

Il peut être confirmé par l'examen histologique d'un fragment prélevé par biopsie transveineuse ; cet examen met en évidence la stéatose à la condition que le fragment ait été congelé ou placé dans un fixateur ne dissolvant pas les graisses ; la stéatose peut encore être reconnue deux à trois semaines après la fin de la grossesse (ce qui permet un diagnostic rétrospectif).

Plusieurs complications peuvent apparaître : ascite, hypoglycémie, coagulation intraveineuse disséminée, pancréatite aiguë, insuffisance rénale, hémorragie utérine abondante lors de la délivrance.

Le traitement est représenté par le déclenchement de l'accouchement le plus rapidement possible. Si il a été fait précocement, le pronostic maternel et fœtal sont bons (mortalité inférieure à 10%). En revanche, si le diagnostic n'a pas été fait précocement, et que, de ce fait, l'interruption de la grossesse a été faite tardivement, le pronostic maternel et fœtal sont plus réservés.

En cas de nouvelles grossesses, il n'y a habituellement pas de récurrence de la stéatose aiguë gravidique.

b) Cholestase intrahépatique de la grossesse (CIG).

Fréquence [5,6,9]

C'est par ordre de fréquence, la deuxième cause d'ictère de la grossesse après l'hépatite virale. La cholestase gravidique est la plus fréquente des hépatopathies du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre chez les femmes normotendues. Elle survient aussi bien chez les primipares que chez les multipares [6]. Sa forme asymptomatique, reconnue par l'augmentation du taux sérique des acides biliaires, est fréquente : 5 à 10% des femmes enceintes. La forme anictérique, se manifestant par un prurit sans modification de la bilirubine, est fréquente également : 1 à 2% des femmes gestantes. La forme ictérique se traduisant par un ictère et un prurit est beaucoup plus rare : 0,01 à 0,02% [5]. Sa fréquence de l'ordre de 15% au Chili, 2% en Suède, 0,02% en France, est accrue par la gémellarité [9].

Etiopathogénie et physiopathologie

Son étiologie n'est pas encore complètement élucidée mais plusieurs faits permettent de souligner le rôle important joué par les hormones stéroïdiennes : l'apparition tardive de la cholestase qui correspond à l'augmentation massive des taux des hormones œstrogènes et les analogies frappantes avec certaines hépatites médicamenteuses dues à la pilule.

La responsabilité des œstrogènes dans la cholestase gravidique ne paraît pas reposer sur leur surproduction mais sur une hypersensibilité hépatique à des taux physiologiquement normaux au cours de la grossesse. Cette notion de « terrain » expliquerait également le caractère familial de la cholestase gravidique signalé dans plusieurs observations et l'éventualité d'une anomalie génétique du processus d'excrétion biliaire a été évoquée. A ce sujet, les hépatologues pédiatriques de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, associés à une équipe de généticiens lillois ont apporté un nouvel éclairage aux aspects génétiques de la cholestase intrahépatique de la grossesse. Ils ont démontré que l'état hétérozygote de la mutation du gène MDR3 (gène codant les transporteurs ATP dépendants des acides biliaires et des phospholipides) représentait un facteur prédisposant à la CIG et que d'autres facteurs de nature hormonale ou métabolique contribueraient à la démasquer cliniquement [33]. Les lésions hépatiques sont celles d'une cholestase.

Diagnostic positif

▪ Signes fonctionnels [19]

Ils sont représentés par :

- Le prurit :

symptôme habituel (95% des cas). C'est un prurit isolé, sans fièvre, sans douleurs hépatiques sans hépatomégalie. Il peut être intense entraînant des lésions de grattage, un amaigrissement par restriction alimentaire, voire un syndrome dépressif.

- L'ictère :

il apparaît 1 à 3 semaines après le prurit sans hyperthermie, ni douleur ni altération de l'état général. Il est présent dans 20% des cas. C'est un ictère à bilirubine conjuguée (dont le taux ne dépasse pas 80 micromol / l).

- Les vomissements sont fréquents.

▪ Signes physiques

L'examen physique est pauvre. Le foie est de taille normale.

▪ Signes biologiques

* Il existe un syndrome cholestatique constant mais d'intensité modérée se caractérisant par :

- une élévation de la bilirubine conjuguée
- une élévation des phosphatases alcalines
- une élévation des lipides sériques
- une rétention de la Brome- sulfone- Phtaléine

* On note une augmentation constante des acides biliaires sériques (prédominant sur l'acide cholique); les phosphatases alcalines et les 5' nucléotidases sont normales ou modérément élevées, la gamma-glutamyl-transférase est normale.

* Les aminotransférases sont normales, modérément élevées, parfois très élevées (jusqu'à 25 fois la normale).

* Il n'y a pas de signes d'insuffisance hépato-cellulaire ni de signes inflammatoires.

* La créatininémie et l'uricémie sont normales, une stéatorrhée et une hypovitaminose K sont possibles.

▪ Signes histologiques (Photo 1).

Plusieurs types de lésions histologiques ont été décrits mais aucun ne peut être considéré comme spécifique. L'examen histologique d'un fragment obtenu par biopsie montre une cholestase prédominant dans la région centrolobulaire : canalicule biliaire dilatée avec thrombi-biliaires et parenchyme intact.

L'examen histologique n'est pas indispensable au diagnostic. On peut hésiter à effectuer une biopsie chez une femme enceinte.

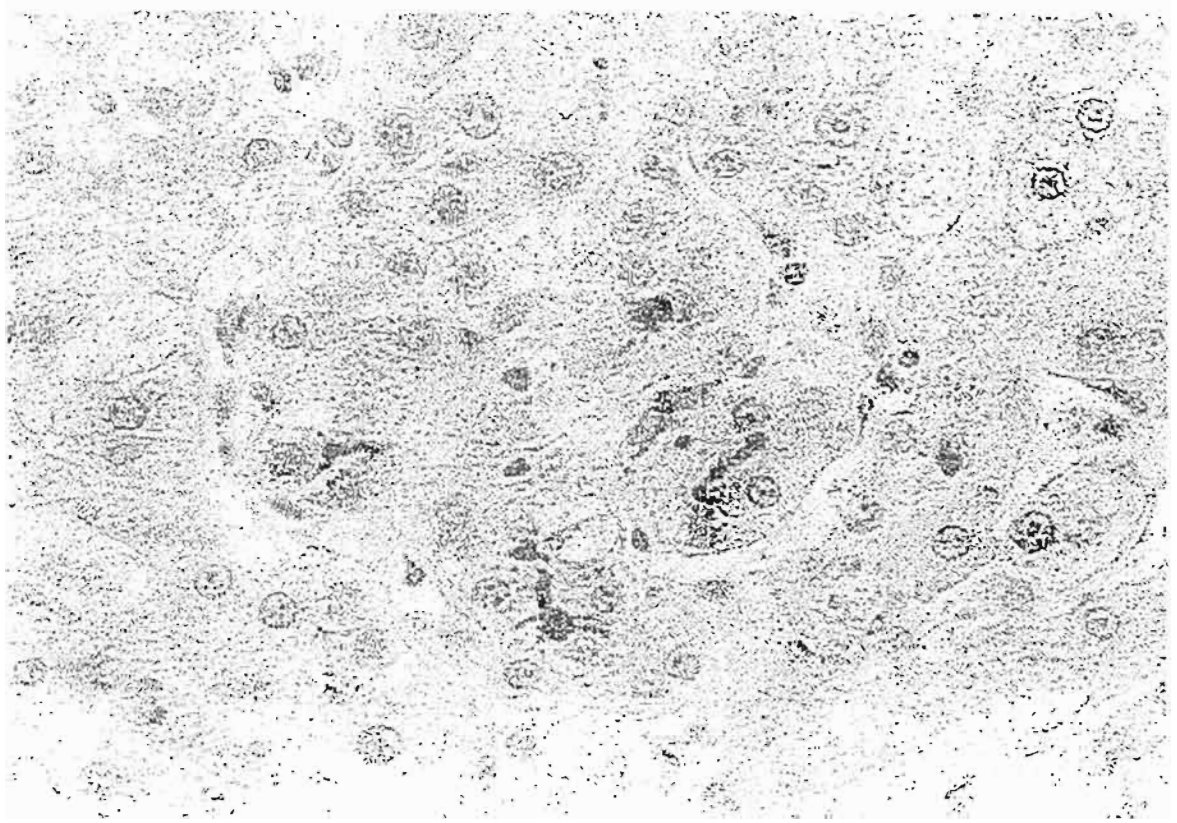


Photo 1 : — Cholestase intrahépatique gravidique : examen en microscopie optique ston-
Jurd De nombreux thrombi
biliaires étaient présents. Le reste de l'examen
histologique était normal.

Diagnostic différentiel

Des problèmes diagnostiques difficiles peuvent se poser :

- chez la primipare avec l'hépatite cholestatique mais en général, les transaminases sont élevées ;

- dans les formes récidivantes avec l'hépatite virale qui peut se manifester lors des nouvelles grossesses mais en général lors du premier trimestre.

La présence d'une lithiase associée peut compliquer le problème. L'intervention alors ne modifie pas l'évolution.

Evolution et pronostic

La guérison de la cholestase gravidique est exceptionnelle avant l'accouchement, mais la régression du prurit dès le début du post-partum et sa disparition complète en deux ou trois jours sont très caractéristiques.

La régression de l'ictère, s'il est apparu, est plus lente que celle du prurit.

Le pronostic est excellent pour la mère en dehors de quelques cas d'hémorragie de la délivrance en rapport avec une hypoprothrombinémie. Il est par contre plus réservé pour l'enfant :

- accouchement prématuré dans 2/3 des cas et la survie dépend des moyens de réanimation et d'élevage ;

- fréquence des avortements ;

- souffrance fœtale aiguë ;

- mort in utéro.

Lorsque l'enfant est vivant, il naît non ictérique.

La récurrence de la maladie lors d'une grossesse ultérieure est fréquente mais inconstante. Elle est hautement probable en cas de prise de contraceptifs œstroprogestatifs.

Traitement [3]

**** Arrêt des traitements hormonaux***

Dès que le diagnostic de cholestase est confirmé, il est souhaitable d'arrêter les traitements par la progestérone naturelle (Utrogestan*) ce qui permet d'améliorer la cholestase dans environ 50% des cas [2].

**** Traitement symptomatique du prurit***

La prise de 25 à 50 milligrammes d'hydroxyzine (Atarax*), en particulier le soir, permet souvent d'améliorer la tolérance du prurit.

**** Prévention et traitement de la carence en vitamine K***

Le taux de prothrombine doit être mesuré une ou deux fois par semaine en particulier chez les malades traitées par la cholestyramine. De plus, chez les malades ictériques ou traitées par la cholestyramine, il est souhaitable de prévenir la carence en vitamine K par une injection hebdomadaire de 10 milligrammes de vitamine K. La vitamine K peut être prescrite, soit par voie intramusculaire lorsque le

taux de prothrombine est normal, soit sous forme d'une petite perfusion à l'abri de la lumière lorsqu'il existe des troubles de l'hémostase.

*** *Traitement de la cholestase***

Cholestyramine

La cholestyramine (Questran*) est une résine échangeuse d'ions qui échange les ions chlorures contre les sels biliaires qu'elle lie. Cette molécule n'est ni absorbée ni métabolisée dans la lumière intestinale. Elle diminue l'absorption iléale des acides biliaires et accroît leur excrétion fécale. Elle est utilisée à la dose de 8 à 16 grammes par jour. Le traitement doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée. Elle doit être prise avant le repas, en particulier avant le petit déjeuner. Son action sur le prurit est inconstante et temporaire [37]. La cholestyramine est plus efficace lorsque la concentration sérique des acides biliaires est peu élevée [37]. C'est actuellement le traitement prescrit en première intention [56].

L'acide ursodéoxycholique (UDCA)

On peut avoir recours à l'acide ursodéoxycholique qui est un acide biliaire tertiaire qui est actuellement utilisé fréquemment et avec succès dans le traitement des cholestases intrahépatiques chroniques en dehors de la grossesse [12,51]. Expérimentalement, chez le rat, l'UDCA améliore la cholestase induite par l'éthynil-œstradiol [34].

Principes de la conduite à tenir obstétricale [3]

La décision d'un éventuel déclenchement ou d'une césarienne revient à l'équipe obstétricale [54]. La conduite à tenir obstétricale peut être influencée par certains éléments du pronostic foetal :

- le terme (le risque de mort in utéro est d'autant plus important qu'on approche du terme théorique de l'accouchement),
- l'intensité de la cholestase jugée sur l'existence d'un ictère ou la bilirubinémie, et éventuellement la concentration sérique des acides biliaires [39],
- l'existence de signes de souffrance foetale à l'enregistrement du rythme cardiaque foetal.
- l'efficacité du traitement médical,
- l'évolution de la cholestase après arrêt du traitement par la progestérone ou le traitement d'une infection urinaire peut également influencer la conduite à tenir.

De manière générale, lorsque la cholestase n'est pas sévère (par exemple lorsque la concentration des acides biliaires est inférieure à 40 micromol/L [39]) et qu'il n'y a pas d'ictère, le risque de mort in utéro, compte tenu de sa rareté, ne justifie pas un déclenchement systématique avant la 36^{ème} semaine d'aménorrhée. En effet, cette attitude systématique augmente artificiellement la morbidité foetale liée à la prématurité. En revanche, l'existence d'une cholestase sévère au voisinage du terme, ou la présence de signes de souffrance foetale à l'enregistrement du rythme cardiaque doivent faire envisager rapidement l'extraction.

En 1984, Laatikainen et Tulenheimo avaient proposé de déclencher systématiquement l'accouchement 1 ou 2 semaines avant le terme, afin de diminuer le risque de mort in utéro [39]. Plus récemment, Rioseco et al. ont proposé de déclencher systématiquement l'accouchement à 38 semaines en l'absence d'ictère, et à 36 semaines en cas d'ictère (si la maturation pulmonaire est atteinte) [55].

3.2.1.2. Ictères indirectement en rapport avec la grossesse et liés à une complication de la grossesse.

a) Foie toxémique [5]

La toxémie gravidique est l'apparition, le plus souvent au 3^e trimestre de la grossesse d'un syndrome associant :

- une HTA (PA>140/90mmHg),
- une protéinurie (>0,5g/24h) témoin d'une atteinte glomérulaire ;
- et des œdèmes (signe non spécifique, car souvent physiologique au cours de la grossesse).

Elle peut évoluer favorablement sous traitement ou se compliquer. L'ictère est rare au cours de la toxémie et représente un signe de gravité puisqu'il ne s'observe pratiquement qu'au cours des éclampsies. La crise d'éclampsie est une encéphalopathie hypertensive caractérisée par :

- des crises convulsives généralisées évoluant en 4 phases(invasive, tonique, clonique et résolutive ou comateuse) ;
- une absence de signe neurologique en foyer ;
- un œdème papillaire au fond d'œil. [19]

En cas de toxémie gravidique, l'atteinte hépatique est très fréquente, mais d'intensité variée. La lésion hépatique élémentaire est constituée de dépôts de fibrine dans les sinusoides, principalement dans la région périportale. L'atteinte hépatique du foie toxémique se développe dans les jours précédant le terme, ou immédiatement après l'accouchement.

Au premier stade, les dépôts de fibrine entraînent quelques foyers de nécrose intrahépatique et une élévation modérée et asymptomatique des aminotransférases.

Au stade supérieur, il y a association de l'augmentation des aminotransférases à une anémie hémolytique et une thrombopénie : cette association définit le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count). La bilirubine reste normale ou à peine élevée (une bilirubine élevée dans un contexte de toxémie gravidique doit faire envisager le diagnostic de stéatose aiguë gravidique).

Dans un certain nombre de cas, beaucoup plus rares, il se produit un infarctus et un hématome intrahépatique, avec parfois pour conséquence, un hématome sous capsulaire. L'infarctus hépatique et l'hématome sous capsulaire se traduisent par des douleurs vives de l'hypochondre droit.

b) Ictère des vomissements gravidiques [5]

Les vomissements gravidiques massifs et répétés pendant le premier trimestre de la grossesse peuvent exceptionnellement s'accompagner d'un ictère.

L'examen clinique est négatif en dehors de ce signe.

La bilirubine reste modérément élevée, inférieure à 100 micromol /l. Cette augmentation porte sur la bilirubine conjuguée. Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément augmentées. Il en est de même pour les transaminases.

Il n'y a pas de signe clinique ou d'anomalie biochimique indiquant une insuffisance hépatocellulaire.

La biopsie met en évidence une cholestase sans lésion hépatocytaire ou avec quelques hépatocytes nécrosés.

L'arrêt des vomissements et la réalimentation sont suivis de la disparition de l'ictère qui peut récidiver lors d'une grossesse ultérieure. Son mécanisme est inconnu.

3.2.2. Ictères intercurrents

Ils n'ont aucun rapport avec la grossesse. Ils sont dominés par les hépatites virales qui représentent la cause la plus fréquente des ictères pendant la grossesse.

3.2.2.1. Les hépatites virales

Les virus responsables sont : le virus A, le virus B, le virus Delta, les virus C, E, F, G. L'hépatite A est fréquente. Le diagnostic est évoqué en présence d'un ictère associé à une cytolysse et il est confirmé par une sérologie mettant en évidence des IgM anti HA. Cette hépatite n'est pas aggravée par la présence de la grossesse. Il existe un risque d'accouchement prématuré et de mort du fœtus *in utero* dans les formes du 3^e trimestre (nécessitant une surveillance de la vitalité fœtale).

L'hépatite B doit être recherchée chez une patiente présentant des céphalées, une asthénie, des troubles digestifs, une fièvre à 38°, un ictère plus ou moins intense.

Le taux de transaminases est au moins 20 fois supérieur à la normale et la cholestase est modérée. Le diagnostic d'hépatite B repose le plus souvent sur la présence de l'Ag HBs , de l'anticorps anti HBc et de l'Ag HBe dans le serum.

Les risques fœtaux et maternels sont les mêmes que pour l'hépatite A.

Le risque principal est représenté par la transmission materno-fœtale, qui est faible lorsque l'hépatite survient avant 28 semaines et nul si la patiente est porteuse d'anticorps anti HBs au moment de l'accouchement.

Actuellement grâce aux marqueurs sériques, on diagnostique facilement une hépatite A, une hépatite B, et une hépatite C et D.

3.2.2.2. Les ictères médicamenteux [6,40]

Les médicaments sont responsables d'ictères aussi bien pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse. Leur liste est longue et non limitative mais la grossesse confère à certains produits un intérêt particulier : la chlorpromazine (*Largactil**) est souvent en cause en raison de sa prescription pour les vomissements ; les tétracyclines naturelles ont été à l'origine de stéatose hépatique aiguë micro vacuolaire ressemblant à la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG).

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse est souvent difficile à affirmer formellement.

Il conviendra d'éliminer une hépatite virale, principalement par les tests sérologiques appropriés ; de s'assurer que la chronologie de la prise du médicament est compatible avec le diagnostic d'hépatite médicamenteuse.

Des manifestations allergiques représentent un bon argument d'une étiologie médicamenteuse d'une hépatite mais elles ne sont pas constantes.

La topographie centrolobulaire de la nécrose est également un bon critère diagnostique mais cette caractéristique n'est pas constante.

La guérison après arrêt du traitement est indispensable au diagnostic; toutefois l'amélioration peut être lente.

Un autre argument très puissant est représenté par la rechute après administration : mais en aucun cas la réintroduction ne doit être volontaire.

3.2.2.3. Les ictères au cours des infections urinaires.

Un ictère peut s'observer au cours d'une infection urinaire fébrile avec ou sans uroculture positive, en particulier à *Escherichia coli*. L'ictère peut survenir dès le début de l'infection . La grossesse est un facteur favorisant de l'infection urinaire. L'examen cyto bactériologique des urines doit donc être systématique.

3.2.2.4. La lithiase cholédocienne

Une lithiase cholédocienne serait responsable de 5% des ictères durant la grossesse. Le risque évolutif est surtout l'angiocholite dont le diagnostic peut être difficile. L'échographie des voies biliaires apporte les mêmes renseignements qu'en dehors de la grossesse.

3.2.3. Ictères révélés ou aggravés par la grossesse

3.2.3.1. Les hépatites chroniques.

La grossesse ne semble modifier ni le pronostic ni la symptomatologie d'une hépatite chronique persistante.

Une grossesse est rarement associée à une hépatite chronique active, la fertilité étant diminuée.

En cas d'hépatite chronique B la sérovaccination du nouveau-né ne doit pas être omise.

3.2.3.2. La cholestase récurrente bénigne

Les manifestations cliniques et biologiques sont les mêmes que dans la cholestase intra-hépatique de la grossesse dont elle est difficile à distinguer si l'on n'a pas la notion anamnestique de poussée ictérique et / ou prurigineuse en dehors de la grossesse.

3.2.3.3. La cirrhose du foie

L'association d'une cirrhose et d'une grossesse est rare en raison de l'âge de survenue de la cirrhose et de la diminution de la fertilité. Il peut s'agir d'une cirrhose alcoolique, post-hépatitique ou d'une maladie de Wilson. Le pronostic maternel est grave (20% de décès par insuffisance hépatique ou hémorragie digestive). Le pronostic foetal est sombre : 20% de prématurité, 10% de morts-nés. Les enfants

vivants peuvent avoir des stigmates d'intoxication éthylique (encéphalopathie alcoolique).

L'interruption de grossesse peut se discuter en début de grossesse surtout s'il existe des signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépatique. Dans les autres cas, la grossesse sera surveillée attentivement. Pour l'accouchement, on évitera les efforts expulsifs responsables d'hypertension porto-cave en pratiquant une césarienne ou un forceps.

3.3. EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LES MALADIES DU FOIE

La grossesse ne modifie pas le cours de l'hépatite aiguë virale A et B. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire fulminante est sérieusement augmenté en cas d'hépatite virale aiguë E survenant au troisième trimestre. Celui d'hépatite herpétique est augmenté en cas de gestation.

Cette dernière peut momentanément exagérer la cholestase en cas de cirrhose biliaire primitive ou d'hépatite chronique. De ce fait, dans quelques cas, ces pathologies jusqu'ici latentes peuvent être révélées.

En cas de cirrhose sévère ou d'hépatite chronique sévère, la grossesse est rare, car ces maladies entraînent souvent une stérilité. Dans ces circonstances, cette grossesse n'aggrave pas ces affections. Mais, chez les femmes enceintes qui en souffrent, l'avortement spontané et l'accouchement prématuré sont fréquents. En cas d'hépatite chronique C, la gestation entraîne souvent une normalisation des aminotransférases pendant le 3^{ème} trimestre. En cas d'hépatite chronique auto-immune, le traitement corticoïde peut être poursuivi durant cette période. En cas de maladie de Wilson, l'administration de la pénicillamine doit être poursuivie.

La grossesse ne semble pas augmenter le risque d'hémorragie digestive en cas d'hypertension portale.

Elle n'a aucun effet sur les hémangiomes hépatiques, ni sur l'hyperplasie nodulaire focale. Elle peut cependant entraîner l'augmentation du volume d'un adénome.

3.4. TRANSMISSION DES INFECTIONS VIRALES B ET C [5]

3.4.1. Infection virale B

Une infection virale B peut être transmise de la mère à son nouveau-né, exceptionnellement pendant la vie intra utérine, le plus souvent au moment de l'accouchement ou dans la période post-natale.

En cas d'infection virale B aiguë, le risque de transmission est pratiquement nul si l'hépatite aiguë survient au premier trimestre de la grossesse, de l'ordre de 20% si elle survient au deuxième trimestre, et de l'ordre de 80% si elle survient au troisième trimestre de la grossesse. Dans tous les cas, lorsque l'hépatite aiguë B

survient pendant la grossesse, il est prudent de protéger le nouveau-né à la naissance par une immunisation passive-active.

En cas d'infection virale B chronique, le risque de transmission et celui d'infection chronique chez le nouveau-né dépendent du statut virologique de la mère. Si elle est en phase répliquative, le risque de transmission est de l'ordre de 90% et celui d'infection chronique chez le nouveau-né de l'ordre de 80%. Si elle est en phase non répliquative, le risque de transmission est de l'ordre de 10% et celui d'infection chronique chez le nouveau-né de l'ordre de 1%. Mais, quel que soit le statut virologique de la mère, la même immunisation passive-active doit être appliquée au nouveau-né.

La protection de ce dernier contre le virus B se fait suivant le schéma suivant. A la naissance, injection en deux points du tégument d'une dose adéquate d'immunoglobuline anti HBs et d'une première dose de vaccin ; au premier mois, injection de la deuxième; au deuxième mois, injection de la troisième dose ; rappel à la première année, puis tous les cinq ans.

3.4.2. Infection virale C

Le risque de transmission d'une infection virale C de la mère à son nouveau-né est controversé, étant estimé entre 0 et 5%. Une des raisons possibles de ces estimations discordantes serait que l'infection virale C chez le nouveau-né ne s'accompagnerait pas, du moins dans la phase initiale, d'anticorps anti HCV et ne pourrait être détectée que par la mise en évidence du RNA du virus C par Polymerase Chain Reaction.(PCR).

Il semble que le risque de transmission soit plus grand si la virémie est élevée chez la mère et ou si la mère est également atteinte d'une infection par le VIH.

Il n'y a actuellement pas de moyen de prévention de l'infection virale C chez le nouveau-né, ni par immunisation passive, ni par immunisation active.

IV. DERMATOSES ET GROSSESSE

Souvent prurigineuses, certaines dermatoses apparaissent spécifiquement au cours de la grossesse et tendent à récidiver au cours des grossesses ultérieures.

- Deux affections sont d'individualisation indiscutable : prurit gravidique et pemphigoïde gestationis ;

- Certaines sont probablement des affections intercurrentes : impétigo herpétiforme et dermatose auto-immune à la progestérone ;

- D'autres sont d'individualisation plus controversée : folliculite prurigineuse de la grossesse, dermatose à IgM linéaire de la grossesse, dermatite papuleuse de Spangler.

4.1. AFFECTIONS D'INDIVIDUALISATION INDISPUTABLE

4.1.1. Le prurit gravidique ou cholestase intrahépatique de la grossesse

Individualisé en 1983 par Kadson, le prurit gravidique est la traduction clinique d'une cholestase intrahépatique.

4.1.2. La pemphigoïde gestationis

La pemphigoïde gestationis, autrefois dénommée herpès gestationis, est une affection rare compliquant une grossesse sur 40 000 environ.

Il s'agit d'une dermatose bulleuse auto-immune caractérisée par un dépôt de la fraction C3 du complément à la jonction dermo-épidermique, induite par la grossesse et plus rarement par les œstro-progestatifs ou certaines tumeurs trophoblastiques.

Elle apparaît en général au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre typiquement chez une femme multipare, plus rarement dans les 8 jours suivant l'accouchement (20% des cas). Lors des grossesses ultérieures, la récurrence est la règle (sauf si le géniteur a changé), en général plus précoce et plus sévère.

Un prurit, intense et insomniant, précède de 1 à 4 semaines l'éruption cutanée. Cette dernière débute alors le plus souvent dans la région péri-ombilicale pour s'étendre rapidement à l'ensemble du corps, en respectant en général le visage ; l'atteinte des muqueuses est observée dans 10 à 20% des cas.

Les lésions sont toujours prurigineuses mais peu évocatrices à ce stade : papules urticariennes groupées en placards circonscrits ou lésions en cocarde. La phase

d'état se constitue progressivement en 3 à 4 semaines. A ce stade, l'aspect est celui d'une éruption vésiculo-bulleuse faite de bulles tendues, à contenu clair, apparaissant sur les plaques. L'évolution se fait vers des érosions post-bulleuses et des séquelles pigmentées, réalisant finalement un tableau assez polymorphe.

La maladie reste uniquement cutanée sans fièvre ni atteinte viscérale.

L'évolution spontanée se fait d'abord vers la rémission, fréquente les dernières semaines de la grossesse puis vers une recrudescence des lésions dans le post-partum immédiat (corrélée à la baisse de la progestérone plasmatique). La guérison survient enfin, dans un délai de 5 à 68 semaines après l'accouchement, d'autant plus rapide si la femme allaite et /ou si elle est primipare. Des poussées sont possibles lors des règles ultérieures ou lors de la prise d'œstroprogestatifs.

4.2. AFFECTIONS PROBABLEMENT INTERCURRENTES

4.2.1. L'impétigo herpétiforme

L'impétigo herpétiforme est une dermatose pustuleuse généralement rare (300 cas rapportés), individualisée par Hébra en 1872.

L'éruption débute dans 80% des cas au cours de la première grossesse, en général au cours du 3^{ème} trimestre.

Elle est constituée de placards érythémateux parfois infiltrés, assez bien limités à contours réguliers, arrondis, associés à une sensation de brûlure ou de

prurit. Les pustules apparaissent secondairement à la périphérie des plaques, superficielles, non folliculaires, en tête d'épingle, à regroupement herpétiforme.

Elles peuvent rester séparées les unes des autres ou confluer en nappes laiteuses. Les lésions prédominent aux grands plis (axillaires, sous-mammaires, inguinaux) et à la région péri-ombilicale. Des érosions muqueuses et des pustules sous-unguéales sont possibles.

L'évolution se fait par poussées successives avec extension centrifuge des lésions initiales et apparition de nouvelles plaques.

4.2.2. La dermatose auto-immune à la progestérone

Entité floue, mal individualisée et d'autonomie discutée, cette affection est caractérisée par la survenue cyclique d'une éruption polymorphe à type d'urticaire, d'érythème polymorphe, de papulo-pustules acnéiformes ou de vésicules dyshydrosiformes.

Sa particularité est de récidiver quelques jours avant les règles pour disparaître rapidement après leur survenue. En fait exceptionnelle au cours de la grossesse, elle fait intervenir une réaction allergique à la progestérone endogène.

Le diagnostic repose sur la positivité de l'intradermo-réaction à la progestérone.

4.3. AFFECTIONS D'INDIVIDUALISATION PLUS CONTROVERSÉE

4.3.1. La folliculite prurigineuse de la grossesse

Décrite par Zoberman en 1981, d'individualisation encore discutée, la folliculite prurigineuse de la grossesse apparaît entre le 4^{ème} mois et l'accouchement. Elle est caractérisée par de multiples petites papules folliculaires érythémateuses prurigineuses, de topographie variable mais avec atteinte abdominale constante.

L'examen histologique montre des lésions de folliculite aiguë avec spongiose focale. L'immunofluorescence directe est négative.

Il n'y a pas de retentissement materno-fœtal. La résolution spontanée est habituelle dans le mois suivant l'accouchement. L'affection peut récidiver lors des grossesses suivantes. La pathogénie est inconnue (acné hormono-induite ?). Le traitement n'est pas codifié (peroxyde de benzoyl ?).

4.3.2. La dermatose à IgM linéaire de la grossesse

Encore mal individualisée et d'autonomie discutée puisqu'un seul cas a été observé, cette affection apparaît au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse par une éruption de papules folliculaires érythémateuses prurigineuses distribuées sur les membres et l'abdomen. Elle disparaît dans le post-partum et n'a pas de retentissement materno-fœtal.

L'histologie est aspécifique.

Le diagnostic repose sur l'immuno-florescence directe qui montre un dépôt linéaire dense d'IgM le long de la jonction dermo-épidermique.

4.3.3. La dermatite papuleuse de Spangler.

Décrite par Spangler en 1962, cette entité rare est d'autonomie plus que discutée puisqu'elle n'existe pas pour certains auteurs. Elle survient à n'importe quel

moment de la grossesse et disparaît dans le post-partum immédiat. Il s'agit d'une éruption faite de papules prurigineuses d'évolution cyclique sans topographie préférentielle, associée à une importante augmentation des gonadotrophines chorioniques.

L'histologie n'est pas spécifique.

Il n'y aurait finalement pas de retentissement materno-fœtal.

La physiopathologie est inconnue (hypersensibilité au placenta ?).

Le traitement repose sur les corticoïdes et les antihistaminiques.

4.4. LE GROUPE DES DERMATITES PAPULEUSES ET PRURIGINEUSES DE LA GROSSESSE

On regroupe sous ce terme un certain nombre d'affections très variées aux termes souvent confus : érythème polymorphe de la grossesse, rash toxémique, papules urticariennes prurigineuses et plaques de la grossesse. Par souci de simplification, les termes de dermatites polymorphes gravidiques ou éruptions polymorphes de la grossesse (PEP) semblent devoir être adoptés. Leur incidence est estimée entre 0,5 et 2%.

Les PEP débutent typiquement chez une primipare au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Elles se manifestent cliniquement par des papules coalescentes puis par des plaques urticariennes très prurigineuses en regard des vergetures abdominales. Une extension sur les cuisses, fesses jambes, bras et le dos est possible. Des aspects atypiques papulo-vésiculeux ou en cocarde annulaire ont été décrits.

L'atteinte faciale est très rare.

L'examen histologique ne montre qu'un aspect non spécifique à type de périvascularite lymphohistiocytaire dermique.

L'immunofluorescence directe et indirecte est négative.

L'évolution est rapidement favorable dans le post-partum. Une récurrence est possible lors des grossesses ultérieures, rarement sévère et rapidement résolutive. Il n'y a pas de morbidité materno-fœtale rapportée.

La physiopathologie est inconnue mais cette affection n'a pas de retentissement materno-fœtal. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination car il n'existe aucun critère clinique, biologique, histologique ou immunologique permettant de l'individualiser.

Le traitement est purement symptomatique, reposant sur la corticothérapie locale et les antihistaminiques H1.

DEUXIEME PARTIE

V-NOTRE ETUDE

OBJECTIFS

V. NOTRE ETUDE

5.1. OBJECTIFS

5.1.1. Objectif général

Décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la cholestase intrahépatique de la grossesse, à partir d'un cas observé au Burkina Faso.

5.1.2. Objectifs spécifiques

- Rapporter un cas de cholestase intrahépatique de la grossesse observé à Ouagadougou.
- Décrire les aspects épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques et paracliniques de notre patiente.
- Rapporter les données de la littérature sur la question
- Etudier ses aspects thérapeutiques

NOTRE OBSERVATION

5.3. NOTRE OBSERVATION

Il s'agit de madame K.O, 36 ans, béninoise, d'ethnie Fon, commerçante, résidant au secteur 09 de Ouagadougou ; mariée à Mr H.G. 37 ans, béninois, de même ethnie.

Elle a été référée du service de dermatologie au service de gastro-entérologie le 27 juillet 1998 pour ictère et prurit sur une aménorrhée gravidique de 23 semaines.

Le début de la symptomatologie remonterait au 26 juin 1998 marqué par l'apparition brutale d'un prurit intense, sans facteur déclenchant ni sédatif, exacerbé, par la chaleur et l'humidité ,généralisé à tout le corps, aquagénique et permanent.

Elle a consulté en gynécologie-obstétrique où un traitement à base de Crotamiton crème (Eurax*), en application locale trois fois par jour fut entrepris pendant une semaine environ sans amélioration. Elle fut alors référée en dermatologie où un traitement à base de Méquitazine en comprimé 10 mg (Primalan*), 20 mg en prise unique le soir au coucher et de Méthylprednisolone 40mg (Solumédrol*) 40 mg en injection intramusculaire matin et soir fut entrepris sans succès. Puis environ 3 semaines plus tard (au cours du traitement dermatologique) un ictère serait apparu, accompagné d'urines bière brune, sans syndrome pré-ictérique ni décoloration des selles, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie intense.

Il n'y avait pas de notion d'hyperthermie, ni de douleurs abdominales, ni d'anorexie.

Un bilan biologique demandé à cet effet le 25 Juillet 1998 révélait des transaminases élevées à 1010 UI/l pour les ASAT et 500 UI/l pour les ALAT (N < à 40); une hyperbilirubinémie conjuguée à 90 μ mol/l (N= 5 à 20) et des phosphatases alcalines à 888 UI/l (N=35 à 125) . Ce tableau motiva la consultation en gastro-entérologie d'autant plus que le prurit persistait, intense, gênant le sommeil.

Dans les antécédents personnels nous avons retenu :

- Sur le plan médical

- la présence constante au cours des grossesses antérieures d'un prurit survenant au 3^{ème} trimestre et traité sans succès mais disparaissant spontanément quelques jours après l'accouchement. Il n'y avait pas de notion d'ictère ;

- l'existence d'un groupe sanguin B rhésus négatif avec un trait drépanocytaire (elle est hétérozygote AS) ;

- l'absence de notion d'antécédents allergiques, de transfusion sanguine.

- Sur le plan vaccinal

Mme K.O. était à jour des vaccins suivants : fièvre jaune, tétanos, méningite, BCG. Elle n'était pas vaccinée contre l'hépatite B.

- Sur le plan gynécologique

- des ménarches à 14 ans avec un cycle régulier de vingt huit jours,

- des menstrues qui duraient quatre jours et la date de ses dernières règles remontait au 03 février 1998 soit vingt trois semaines d'aménorrhée.

- une absence de dysménorrhées ; elle n'était pas excisée et n'avait jamais pris de contraceptifs oraux.

- Sur le plan obstétrical

- elle était 4^{ème} geste, 3^{ème} pare: seuls deux enfants étaient vivants dont une fille et un garçon. Le 2^{ème} enfant serait décédé à la naissance de malformation.

- il n'y avait pas de notion d'iso-immunisation rhésus.

Dans les antécédents familiaux, nous avons noté que:

- ses parents étaient tous vivants. Son père souffrirait d'hypertension artérielle.

- elle était issue d'une famille polygame. Elle est la 4^{ème} d'une fratrie utérine de dix enfants (huit garçons et deux filles) tous vivants et bien portants. Ses demi-frères et sœurs seraient au nombre de dix (six garçons et quatre filles). Aucune de ses sœurs n'a présenté auparavant une symptomatologie identique à la sienne.

Elle ne consomme pas d'alcool, de tabac, ou tout autre excitant et son régime alimentaire était à base de féculents, de céréales, de viande et de poisson.

A l'examen physique on relevait :

- un bon état général, des conjonctives légèrement pâles et ictériques.

- un bon état de conscience avec des constantes vitales chiffrées à : quatre vingt dix battements par minute pour le pouls ; 37°8 pour la température ; 120/80 mm de Hg pour la tension artérielle ; et 22 cycles /mn pour la fréquence respiratoire ;

- l'absence d'œdèmes des membres inférieurs, de varices et de lésions de grattage ;

- un poids de 85 kilogrammes pour une taille de 1 m 64 ;
- une langue propre, des muqueuses buccales saines, une denture complète avec une bonne hygiène bucco-dentaire ;
- un abdomen augmenté de volume souple et normocinétique avec quelques vergetures et une accentuation de la pigmentation de la grande ligne blanche ;
- un foie de taille normale avec une flèche hépatique à 12 cm sur la ligne médio-claviculaire ;
- un toucher rectal normal ;
- des seins turgescents avec une accentuation de la pigmentation aréolaire ;
- une absence de nodules palpables et d'écoulement mamelonnaire à la pression ;
- un ballotement fœtal et une hauteur utérine mesurée à 21 cm ;
- des bruits du cœur fœtaux perçus au cadran supérieur gauche ;

L'examen dermatologique était normal en dehors des stries de grattage observées.

Le reste de l'examen des autres appareils et systèmes était normal.

Le bilan biologique hépatique effectué à la date du 31 Juillet 1998 donnait les résultats suivants :

- une hyperbilirubinémie conjuguée à 430 μ mol/l (N=5 à 20 μ mol/l) et des phosphatases alcalines à 800UI/l (N=35 à 125 UI/l) ;
- des ALAT à 592 UI/l et des ASAT à 555UI/l(N<40UI/l) ;
- des Gamma GT à 17 UI/l ;(N< 45 UI/L) ;
- un taux de prothrombine à 99% (N=70 à 100%) ;

- un protidogramme normal.

Par ailleurs on notait une anémie normochrome normocytaire à 10.50 g /dl d'hémoglobine à la numération formule sanguine.

La recherche des marqueurs viraux de l'hépatite A, C et E n'a pas pu être effectuée du fait de l'indisponibilité des réactifs en son temps.

L'échographie hépatique était normale.

La ponction biopsie hépatique fut réalisée le 17 Août 1998 et l'examen histologique du fragment montrait une cholestase modérée centro-lobulaire. Les espaces portes étaient présents et normaux. La structure hépatique était conservée avec des travées hépatocytaires bien agencées. Il n'y avait pas de caractère suspect ou atypique. L'histologiste concluait à une C.I.G.

Le but du traitement était de soulager la patiente en luttant contre le prurit.

Nous avons utilisé une résine basique synthétique, échangeuse d'ions et possédant une forte affinité pour les acides biliaires, la cholestyramine (QUESTRAN*) à la posologie d'un sachet matin midi et soir.

La surveillance a été axée sur l'état général, l'intensité de l'ictère et du prurit, le taux de prothrombine.

Sur le plan obstétrical, une attention particulière a été portée aux bruits du cœur et aux mouvements actifs fœtaux.

La patiente a été revue toutes les deux semaines jusqu'à l'accouchement. L'évolution a été marquée par une nette régression du prurit au bout de quinze jours de traitement et elle a retrouvé des nuits paisibles. Si sa régression a été manifeste, il n'avait pas disparu complètement pour autant. La grossesse a été bien supportée et a évolué sans autre complication jusqu'à terme.

L'accouchement fut eutocique et madame K.O. donna naissance à un enfant de sexe féminin le 04 novembre 1998 ayant une bonne vitalité et un poids de 3,5 kg.

La disparition complète du prurit eut lieu durant la première semaine du post-partum, tandis que celle de l'ictère se fit au bout d'un mois environ.

Les tests biologiques hépatiques sont revenus normaux au bout d'un mois et demi.

DISCUSSION

5.4. DISCUSSION

5.4.1. Notre observation

Madame K.O a présenté un ictère et un prurit sur une grossesse de 23 semaines. Les tests biologiques ont mis en évidence une élévation de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines.

L'échographie a permis d'éliminer une cholestase extrahépatique.

Ainsi nous avons discuté les hypothèses diagnostiques suivantes :

5.4.1.1. Une cholestase récurrente bénigne

Tous les éléments cliniques et biologiques étaient en faveur de ce diagnostic. Cependant l'absence de notion anamnestique de poussée ictérique et/ ou prurigineuse en dehors des grossesses était l'argument important en sa défaveur.

5.4.1.2. Une hépatite virale

Les arguments en faveur ici étaient l'ictère, le prurit, la cholestase et la cytolyse.

Cependant il n'y avait pas de notion de syndrome pré-ictérique et la sérologie de l'hépatite B faite le 31 Juillet 1998 révélait plutôt une cicatrice sérologique. La cytolyse peut s'observer aussi en cas de C.I .G mais rarement dans les mêmes proportions qu'en cas d'hépatite virale.

5.4.1.3. Une hépatite médicamenteuse.

Il n'a pas été retrouvé de notion de prise de produits hépato-toxiques pendant cette grossesse ni au cours des précédentes. La patiente était sous prophylaxie anti-palustre à base de Chloroquine-diphosphate 250 mg comprimés (Résochine*) et anti-anémique à base de fer et d'acide folique en gélules (Féfol*) depuis le début de sa grossesse. Cette médication ne pouvait en aucun cas entraîner un ictère.

5.4.1.4. Les prurits de la grossesse à l'exclusion de la C.I.G

Nous les avons tous écartés parce qu'en dehors du prurit, tous les autres arguments étaient en défaveur de ce diagnostic

Souvent prurigineuses, certaines dermatoses apparaissent spécifiquement en effet au cours de la grossesse et tendent à récidiver au cours des grossesses ultérieures.

5.4.1.5. La cholestase intra -hépatique de la grossesse.

Plusieurs arguments étaient en sa faveur :

- les antécédents de prurit gravidique récidivant et cédant spontanément après l'accouchement,
- le syndrome cholestatique clinique et biologique,
- le syndrome de cytolyse,
- le résultat de l'examen histologique du fragment biopsique hépatique
- l'évolution marquée par une disparition des symptômes cliniques et biologiques quelques temps après l'accouchement.

Nous avons donc retenu le diagnostic de C.I.G.

5.4.2. Limites et contraintes de l'étude

Le nombre de cas au C.H.N.Y.O est probablement sous estimé du fait d'une part de la méconnaissance de la pathologie, et d'autre part, du coût des examens complémentaires et des croyances populaires attribuant à tout ictère une thérapeutique uniquement traditionnelle.

Enfin, l'appréhension d'une ponction-biopsie du foie au cours de la grossesse reste aussi un facteur limitant.

Notre patiente a été perdue de vue après l'accouchement; elle était retournée au Bénin et n'est revenue que plus tard.

Certains dosages n'ont pu être effectués notamment la 5' nucléotidase et la B.S.P., les acides biliaires sériques du fait d'une non disponibilité de ces examens sur la place.

Aussi les marqueurs viraux de l'hépatite A, C, E n'ont pas été recherchés.

5.4.3. La cholestase intrahépatique de la grossesse

5.4.3.1 Aspects épidémiologiques

Incidence et prévalence.

Notre cas constitue le premier et le seul à ce jour rapporté au Burkina Faso.

Les femmes noires étaient considérées comme épargnées de la C.I.G [36,53].

Individualisée en 1883 par **KADSON** [30], la première évocation de l'affection en Afrique a été faite en novembre 1999 par **Kazadi Buanga** et **Rolle Cruz** [36] qui ont rapporté un cas au Sénégal.

Dans les autres continents, la prévalence de la C.I.G varie grandement selon les pays [2] : 1 à 1,5% dans les pays scandinaves ; 9,2% en Bolivie et 11,8 à 27,6% au Chili selon les groupes ethniques. A Santiago par exemple, elle a été récemment évaluée à 4% [7,44] .

Dans ces contrées, elle peut être considérée comme élevée.

Par contre elle est basse aux U.S.A (<0,01), au Canada (0,036), en Suisse (0,035) [2]. En France, elle serait de 0,2 à 0,5% comme l'indique **Bacq et coll**, et la C.I.G n'est pas souvent étudiée [2].

Jusqu'en 1987, aucun cas n'avait été rapporté chez les femmes asiatiques polynésiennes, noires africaines et noires américaines [53].

Reyes [52] en 1997 a affirmé que la maladie était diagnostiquée dans le monde entier. Il a trouvé une fluctuation saisonnière et un changement de prévalence avec un rapide déclin en Suède et au Chili ; il a constaté également qu'entre 1950 et 1970 la prévalence de l'affection a été 10 à 100 fois plus élevée en Suède et au Chili que dans les autres pays et que, de façon surprenante, elle a

progressivement diminuée depuis 1970 dans ces 2 pays, d'abord en Suisse, puis au Chili (14% en 1975 et environ 4% en 1995). Simultanément le diagnostic de la pathologie était devenu courant dans les autres pays, probablement dû à une meilleure connaissance de l'affection.

Nous pensons que cette variation considérable du taux de prévalence de la maladie est curieuse et serait probablement liée à un facteur géographique, climatique ou diététique non encore déterminé.

Age d'apparition et gestité

Madame K.O 4^{ème} geste, 3^{ème} pare avait 36 ans au moment de la consultation et du diagnostic. Elle a eu sa première grossesse compliquée de signes cliniques de C.I.G à 29 ans.

Une moyenne d'âge de début identique a été également rapportée par **Bacq et Coll** [2] en France au service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital TROUSSEAU ; ceci à partir d'une étude prospective menée sur 50 patientes de parité diverse entre 1989 et 1995.

Kazadi Buanga et Rolle Cruz [36] ont rapporté un cas de cholestase gravidique récidivante chez une africaine de 24 ans, 2^{ème} geste, primipare .

Au service de gastro-entérologie du Centre Hospitalier de Narbonne [7] une femme de 32 ans, 3^{ème} geste 2^{ème} pare a consulté à la 31^{ème} semaine pour un prurit d'apparition progressive suivi d'un ictère et associés à une cytolyse.

Ces diverses observations ne nous permettent pas de tirer une quelconque conclusion quant à l'âge d'apparition. Concernant la gestité, nous pouvons remarquer que la pathologie peut survenir pour la première fois à n'importe quel

moment nous confirmant ainsi que l'hyperœstrogénie n'est pas le seul facteur responsable de la maladie.

Un fait remarquable cependant est le moment d'apparition au cours de la grossesse : le 3^{ème} trimestre reste le moment privilégié.

5.4.3.2 Aspects étiopathogéniques

Nous n'avons retrouvé aucune cause plausible de la survenue de la C.I.G chez notre patiente.

Classiquement, cette affection est d'étiologie inconnue [2,44,52].

Sa pathogénie reste encore imprécise et multifactorielle [7].

Cependant plusieurs hypothèses furent émises pour tenter de l'expliquer.

Pendant longtemps, des facteurs hormonaux, génétiques furent incriminés (mais sans être confirmés) auxquels se grefferaient des facteurs exogènes et endogènes.

Le rôle des œstrogènes est plus clairement établi dans la C.I.G car des études faites sur des animaux ont révélé qu'en particulier l'éthynylœstradiol était cholestatique et qu'une anomalie génétique pouvait conduire à des réactions hépatiques particulières aux œstrogènes et /ou à un dysfonctionnement de leur métabolisme.

Quant à la progestérone, son rôle fut démontré par plusieurs travaux. En effet, une étude faite dans la population française [2] sur 50 grossesses a démontré que l'apparition du prurit était statistiquement plus rapide chez les patientes traitées à la progestérone naturelle en prévention d'un accouchement prématuré que chez celles qui n'en recevaient pas.

De plus il avait disparu chez 10 d'entre elles avant l'accouchement :

- après retrait de la progestérone chez 7,
- après diminution de la dose de progestérone chez une,
- spontanément chez 2.

Des facteurs génétiques ont pu être incriminés à partir des observations suivantes [52] :

- une augmentation des cas durant 3 générations a été détectée dans plusieurs familles ;
- au Chili, la prévalence était 3 fois plus élevée chez les femmes ayant des ancêtres indiens araucanos que chez celles ayant des ancêtres caucasiens ;
- une administration pendant un court terme d'éthinyloestradiol entraîne une réponse exagérée chez des femmes non enceintes (multipares et nullipares) et chez celles ayant une histoire personnelle ou familiale de C.I.G.

Ces facteurs génétiques expliquent par exemple la survenue de cas familiaux et l'incidence élevée de la C.I.G chez les indiennes araucanos [4].

Ce n'est qu'en 1999 que cette prédisposition génétique fut démontrée par des généticiens lillois et des hépatologues pédiatriques de l'hôpital Kremlin-Bicêtre [33]. Ainsi, ils ont rapporté une mutation du gène MDR3 ("multidrug resistance ") chez plusieurs membres d'une même famille atteints d'une cholestase intrahépatique fibrogène familiale ou d'une cholestase gravidique. Dans cette famille, la mutation MDR3 a été trouvée à l'état homozygote chez une personne atteinte de cholestase intrahépatique fibrogène familiale et à l'état hétérozygote chez 4 femmes atteintes de cholestase intrahépatique gravidique. Ceci suggère que l'état hétérozygote du gène codant les transporteurs ATP dépendant des acides biliaires et des phospholipides pourrait être le facteur prédisposant.

Enfin, l'absence de récurrence systématique lors de grossesses successives suggère l'existence d'autres facteurs endogènes ou exogènes favorisant l'expression clinique de la maladie chez les femmes génétiquement prédisposées.

Les constatations suivantes renforcent cette hypothèse [52] :

- la sévérité du prurit et les variations biochimiques fluctuent spontanément durant une grossesse affectée ;

- la maladie est récurrente chez seulement 60% des femmes multipares et avec une sévérité non uniforme durant chacune des gestations ;

- une variabilité saisonnière a été détectée en Finlande et au Chili avec une prévalence plus élevée en hiver qu'en été de même qu'il a été noté une baisse de la prévalence en Suède et au Chili ces dernières décennies.

Avec toutes ces données, nous pensons comme **Reyes** [52], que dans de nombreux cas, une prédisposition génétique et métabolique héréditaire interagirait avec des facteurs environnementaux encore inconnus régissant l'apparition et modulant l'expression de la maladie.

Dans la recherche du facteur environnemental, quelques coïncidences épidémiologiques ont conduit cet auteur à suspecter l'influence de l'acide érucique contenu dans l'huile alimentaire consommée en Suède et au Chili pendant les années où la prévalence était très élevée dans ces pays.

5.4.3.2. Aspects diagnostiques.

Aspects cliniques

Madame K.O a présenté à la 23^{ème} semaine, un prurit intense accompagné d'un ictère. Elle a eu au cours de ses grossesses précédentes ce prurit, mais c'est la première fois qu'un ictère lui est associé.

Le diagnostic de C.I.G repose sur la présence d'un prurit isolé ou associé à un ictère, apparaissant le plus souvent au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, sans lésions hépatiques et régressant complètement en quelques heures ou jours après l'accouchement [2, 36, 42, 44, 52]. Elle est susceptible de récidiver lors des grossesses ultérieures [36, 52].

Le prurit est quasi constant, mais l'ictère n'est retrouvé que dans 20% des cas environ [7]. Chez beaucoup de patientes, il débute au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds ; puis s'étend aux bras et aux pieds, ensuite au tronc et à la face.

Bacq et coll [2] à partir de leur étude portant sur 50 patientes notent que :

- sur 49 présentant un prurit, seules 5 avaient un ictère soit 10%,
- une seule présentait un ictère sans prurit.

Au cours d'une étude rétrospective menée de 1990 à 1994 par **Gonzalez et coll** [26] à Granada en Espagne, sur 46 grossesses compliquées de C.I.G, 5 patientes présentaient un ictère (10,8%).

Aspects biologiques

Rappelons que le profil biologique de notre patiente était le suivant :

- une hyperbilirubinémie conjuguée à 430micromol/L ;
- des ASAT et ALAT très élevées respectivement à 592 et 555 UI/L soit 14,80 et 13,87 fois la normale ;
- des phosphatases alcalines augmentées à 800 UI/L ;
- un taux de prothrombine (TP) à 99% .

Les auteurs de Tours en France [2] notent que :

- les ASAT étaient supérieures à 10 fois la normale chez 40% des patientes,
- les gamma GT augmentées dans 56% des cas,
- la 5' nucléotidase élevée dans 82% ,
- les phosphatases alcalines augmentées dans 2 %,
- le taux de prothrombine supérieur à 75% chez 92% des patientes.

Bondu et Vaucher à Nîmes [7] relèvent :

- des ASAT et ALAT élevées respectivement à 15 et 20 fois la normale ;
- des gamma GT normales ;
- des phosphatases alcalines, les 5' nucléotidases, des uricémies et des créatininémies normales.

Ling-jie et coll [44] à Santiago au Chili à partir d'une étude portant sur 6 patientes atteintes de C.I.G ont abouti aux conclusions suivantes :

- les acides biliaires conjugués étaient élevés dans le sérum et dans les urines des patientes tandis que les acides biliaires non conjugués étaient similaires à ceux des grossesses normales.

- Les métabolites sulfatés de la progestérone étaient élevés dans le sérum et les urines tandis que les métabolites glucuronés étaient inchangés ou bas.

Certains auteurs s'accordent sur le fait que seuls les phosphatases alcalines et les acides biliaires sont constamment élevés.

Les anomalies biologiques hépatiques sont donc très variables.

Aspects morphologiques

L'échographie hépatique de notre patiente était normale.

Toutes les observations faites jusque-là sont concordantes : l'échographie abdominale est normale.

La ponction biopsie du foie (si elle est pratiquée), montre des signes de cholestase.

C'est donc avant tout l'évolution clinique spontanément favorable en quelques jours après l'accouchement qui permet de conforter le diagnostic de C.I.G.

Aspects évolutifs

Les signes cliniques et biologiques disparaissent 2 mois après l'accouchement au plus tard.

Notre patiente n'a pu nous dire avec précision la date de disparition des symptômes cliniques, mais dans tous les cas, ce délai reste inférieur à 1 mois.

Le premier cas africain décrit par **Kazadi Buanga et coll** au Sénégal [36] a présenté une évolution favorable dans le post-partum avec normalisation de la biochimie en 2 mois.

Les auteurs de Nîmes [7], notent que le prurit s'amendait rapidement en 72 heures et l'ictère en une dizaine de jours. Quinze jours après l'accouchement, le bilan hépatique se normalisait.

5.4.3.4. Aspects thérapeutiques

Rappelons que madame K.O. a été mise sous cholestyramine jusqu'à son accouchement et ce traitement a entraîné une régression manifeste du prurit.

La cholestyramine est l'une des molécules les plus utilisées dans le traitement de la C.I.G. car elle est prescrite en première intention [2,4,30,36,52,56,57] . Mais un des aspects importants à souligner est l'inconstance et l'imprévisibilité de son efficacité sur le prurit.

Dans l'étude de **Bacq et coll** [2] portant sur 50 grossesses compliquées de cholestase intrahépatique et traitées à la cholestyramine, seule une patiente a vu son prurit disparaître avant l'accouchement.

Reyes [52] signale qu'exceptionnellement, certaines patientes présentent une stéatorrhée due à la cholestyramine et pouvant induire une hypoprothrombinémie par malabsorption de la vitamine K.

Plusieurs autres molécules ont été expérimentées. Ce sont :

- *la s-adénosyl-méthionine*

Frezza et coll [19,20] dans deux études contrôlées ont montré que son administration intraveineuse améliorait le prurit et les signes biologiques de cholestase intrahépatique gravidique. Dans une autre étude contrôlée plus récente, **Ribalta et coll** [54] n'ont pas confirmé ces résultats et la s-adénosyl-méthionine administrée par voie intraveineuse s'est avérée inefficace.

- *le phénobarbital*

Il augmente l'excrétion biliaire des anions choléphilés comme la bilirubine conjuguée et diminue la concentration sérique des acides biliaires dans les cholestases intra-hépatiques. Dans une étude comparative d'avec la cholestyramine **Laatikainen** [37] affirme qu'il semble peu efficace. De plus, son utilisation est limitée en raison de la possibilité de dépression du système nerveux central du fœtus.

- *les échanges plasmatiques*

Ils ont été utilisés avec succès par **Le Pogamp et coll** [41] dans deux cas de C.I.G. sévères et précoces. Dans ces formes sévères, ils permettraient de passer un cap et d'attendre la maturité fœtale. Cependant, la mise en œuvre de ce traitement en limite les indications.

- *la dexaméthasone*

Hirvioja et Tuimala [29] dans une étude pilote finlandaise incluant 10 malades atteintes de cholestase intra-hépatique gravidique, la dexaméthasone à fortes doses (12 mg par jour pendant 7 jours, puis à doses dégressives pendant 3 jours) a permis d'obtenir une diminution du prurit, de la concentration sérique des acides biliaires et de l'activité sérique de l'ALAT. Cependant **Bacq et Sapey** [3] estiment que ces résultats doivent être confirmés par une étude contrôlée car les doses de dexaméthasone utilisées sont élevées et nécessitent une surveillance rigoureuse de la mère et du nouveau-né, en particulier en raison du risque potentiel d'insuffisance surrénale aiguë néo-natale.

- *l'épomédiol*

Dans une étude ouverte réalisée par **Gonzales et coll** [25] il a amélioré le prurit de malades atteintes de C.I.G mais les tests hépatiques (en particulier la concentration sérique des acides biliaires) n'ont pas été modifiés.

Ainsi, nous constatons que toutes ces molécules ont dû être abandonnées, certaines du fait de leur inefficacité ou de leur toxicité potentielle, d'autres du fait de l'absence de confirmation de leur innocuité.

Cependant, une nouvelle molécule est en passe de révolutionner le traitement de la C.I.G. Il s'agit de l'acide ursodésoxycholique (UDCA).

Lors de deux études ouvertes comportant respectivement 8 et 15 malades atteintes de C.I.G [10,49]) et dans plusieurs observations publiées sous forme de cas cliniques [14,18, 26, 43], l'UDCA s'est avérée efficace. Chez ces patientes, il a permis d'améliorer le prurit et les tests hépatiques. Aucun effet secondaire lié à l'UDCA n'a été observé chez les mères et les enfants. Cependant, l'absence de toxicité pour l'enfant n'ayant pas été clairement établie l'UDCA n'a pas été utilisée en routine dans cette indication [15].

Récemment, son efficacité et son absence de toxicité ont été confirmées dans trois études contrôlées.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo réalisée par **Palma et coll** [47,48] chez 15 gestantes atteintes de C.I.G sévère, l'acide ursodésoxycholique à la dose moyenne de 14 mg par kg et par jour pendant 3 semaines a amélioré le prurit et le pronostic foetal.

Floréani et coll à Padova en Italie [17] pendant une deuxième étude contrôlée le comparant chez 20 malades à la s-adénosyl-méthionine, ont démontré son efficacité sur le prurit, la baisse du taux des acides biliaires et son influence positive sur le pronostic foetal. Mais ils ont estimé que l'introduction de cette molécule nécessite la réalisation d'autres essais cliniques.

Lors d'une troisième étude incluant 19 malades traitées pendant au moins deux semaines par l'acide ursodésoxycholique ou un placebo, **Isla et coll** [32] ont démontré que l'UDCA a amélioré le prurit mais pas les tests hépatiques.

A partir de toutes ces observations, nous constatons que l'utilisation de l'UDCA entraîne une amélioration clinique, biologique et pronostique. Bien que le nombre de malades traitées soit encore faibles, l'ensemble de ces résultats suggère que l'UDCA n'est pas toxique pour le fœtus et que ce traitement est utile chez les patientes atteintes de C.I.G sévère [3].

Dans les formes peu sévères de C.I.G. et dans l'état actuel des connaissances, il n'est probablement pas justifié d'ajouter un risque théorique lié à l'UDCA, comme ce serait d'ailleurs le cas pour tout nouveau médicament prescrit au cours de la grossesse [48].

En dehors du traitement médical, il y a la conduite à tenir obstétricale et elle a été dictée par les éléments du pronostic fœtal (terme de la grossesse, souffrance fœtale, intensité de la cholestase). Etant donné l'absence de signes de souffrance fœtale, l'intensité modérée de la cholestase et l'éloignement du terme de la grossesse, nous avons opté pour l'expectative en accord avec les obstétriciens. Et la suite des événements nous conforta dans la justesse de cette attitude.

5.4.3.5. Aspects pronostiques

Le pronostic maternel et fœtal a été bon chez notre patiente.

Mais rappelons que le 2^{ème} enfant de madame K.O est mort de malformation à la naissance, ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature. Alors à quoi pouvons nous attribuer cette malformation ?

Haemmerli et Wyss en 1967 [27] affirmaient ceci : « La C.I.G est entièrement bénigne pour la mère et pour l'enfant » . Mais à l'heure actuelle de nombreuses études ont montré que cette affirmation n'est plus exacte.

Certains auteurs estiment que le pronostic maternel est généralement bon.

A l'inverse, plusieurs études faites dans différents pays identifient cette maladie comme la cause d'un pronostic foetal sombre.

Ainsi :

Bacq et coll dans une étude prospective notent que :

- le taux de prématurité était de 60% (100% dans les grossesses multiples et 41% dans les grossesse simples) ;
- 42,62% des bébés avaient un poids de naissance inférieur à 2,500 kg ;
- 4,91% des 61 bébés sont décédés.

Alsulyman Owaidah M et coll à Los Angeles en Californie [1] dans une étude portant 79 patientes ont constaté :

- 35 souffrances foetales aiguës (44,3%),
- 6 enfants de faible poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel (7,59%),
- 2 morts nés (2,59%)..

Haemmerli et Wyss [27] attestent que la prématurité apparaît comme un trait lié à chaque femme et non à la pathologie elle-même.

Cette affirmation fut contestée par plusieurs auteurs [16, 23,31, 35,38, 45,50] qui affirment que la mortalité périnatale et la prématurité étaient plus fréquentes dans les C.I.G que dans les grossesses non compliquées de cette pathologie.

VI - CONCLUSION

VI. CONCLUSION

La C.I.G. est une affection méconnue du fait de sa rareté et de sa dénomination prêtant à confusion. Elle est presque inexistante chez les asiatiques et sa prévalence est surtout élevée dans les pays scandinaves. Pendant longtemps, on a pensé que les femmes noires en étaient épargnées [36] mais le cas sénégalais décrit en 1999 et le nôtre viennent infirmer cette assertion.

Les hépatites virales ne sont pas, avec la crise drépanocytaire et le paludisme, les seules étiologies possibles d'un ictère sur terrain gravidique. Ainsi lorsque la possibilité d'une maladie intercurrente, révélée ou aggravée par la grossesse est écartée, la survenue d'une cholestase correspond le plus souvent à une cholestase intrahépatique de la grossesse. Les tests hépatiques doivent alors être entrepris pour étayer le diagnostic.

La biopsie hépatique (dont la seule indication est le doute diagnostique), et surtout les évolutions cliniques et biologiques favorables après l'accouchement, viennent le confirmer.

S'il est vrai qu'à l'heure actuelle les facteurs prédisposants génétiques et hormonaux de l'affection sont déterminés, il n'en demeure pas moins que ses facteurs exogènes restent à déterminer.

Dans ce sens, notre travail fournit des pistes de recherche qu'il serait souhaitable d'approfondir.

VII-SUGGESTIONS

VII- SUGGESTIONS

AUX AUTORITES SANITAIRES DU BURKINA FASO

Renforcer les structures et les ressources humaines déjà en place (par l'équipement et la formation) pour un meilleur suivi des femmes enceintes et un dépistage des affections liées à la grossesse.

AUX CHERCHEURS

Poursuivre la recherche sur la C.I.G afin d'en élucider les facteurs exogènes.

AU CORPS MEDICAL, INFIRMIERS-INFIRMERES, SAGES -FEMMES

Avoir à l'esprit le diagnostic de la CIG devant toute femme enceinte qui a un prurit associé ou non à un ictère et développer la collaboration multidisciplinaire.

AUX GESTANTES

Abandonner les idées préconçues sur l'ictère et toujours se présenter dans une formation sanitaire en cas de coloration jaune des téguments et des muqueuses ; éviter toute automédication devant un prurit au cours de la grossesse.

VIII-REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VIII- REFERENCES

1. **Alsulyman O. M, Ouzounian J. G, Ames-Castro M, Goodwin T. M.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy : perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4Pt1):957-60.
2. **Bacq Y, Sapey T, Brechot M. C, Pierre F, Fignon A, Dubois F.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy :a French prospective study. *Hepatology* 1997 ;26(2) :358-64.
3. **Bacq Y, Sapey T.** Cholestase intrahépatique gravidique. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 1998 ;22 :705-713.
4. **Bacq Y.** Cholestase intrahépatique gravidique. Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Trousseau, Tours, miméo.
5. **Benhamou J. P, Erlinger S.** Foie et grossesse. In *Maladies du foie et des voies biliaires.* Flammarion Médecine-Sciences ;Nancy ; 1995 205 pages
6. **Benhamou J. P, Erlinger S.** Foie et grossesse. In *Maladies du foie et des voies biliaires.* Flammarion Médecine-Sciences. ;Nancy ; 1987 ; 168pages.
7. **Bondu F, Vaucher E.** Cholestase gravidique. Une forme cytolytique pure. *Presse méd* 1997 ;,26(4) :161-2.
8. **Bonessio L, Ciardo A, Spina V, Morini A.** La colestasi intraepatica in gravidanza. *Clinica Terapeutica* 1996 ; 147(7-8) :377-84 .
9. **Bernuau J.** Diagnostic des hépatopathies de la grossesse. In *Hépatologie,* Editions Marketing Paris1991 ;383p.
10. **Brites D, Rodrigues C. M. P, Oliviera N, Cardoso M, Graça L. M.** Correction of maternal serum biles acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998 ;28 :91-8.
11. **Castaing D, Morino M.** In *Hépatologie.* Anatomie du foie et des voies biliaires. *Encycl Méd chir (Paris)* 7001A10.
12. **Cirillo N. W, Zwas F. R, .** Ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994 ;89 :1447-52.
13. **Davenport W. H.** Sécrétion biliaire. In *Physiologie de l'appareil digestif.* 2^{ème} édition revue. Masson ; Paris New York Barcelone Milan 1976 ; 246 p.
14. **Davies M. H, Da Silva R. C. M. A, Jones S. R, Weaver J. B, Elias E.** Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995 ;37 :580-4.
15. **Dubner H, Fromm H.** Ursodeoxycholic acid treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy : observations on efficacy and safety. *Gastroenterology* 1993 ;104 :660-1.

16. **Eliakim M, Sadovsky E, Stein O et al.** Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy. Report of five cases and electron microscopic observations. *Arch Intern Med* 1966 ;117 :696-705.
17. **Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella P. V.** S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy : preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstetrics, Reproductive Biology* 1996 ;67(2) :109-13 .
18. **Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella V, Sacco S, Gangemi M, Chiaramonte M.** Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 ;101 :64-5.
19. **François A, Guittard P.** Gynécologie et obstétrique. In *L'essentiel médical de poche*. Ellipses 2^e édition Paris 1995 ; 1087 p.
20. **Frexinos J et Coll.** Ictères de la grossesse. In *Hépatogastro-entérologie clinique*. Simep-Paris 1988 ; 454 pages .
21. **Frezza M, Gentini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C.** S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterol* 1990 ;37(suppl 5) :122-5.
22. **Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Di Padova C.** Reserval of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with high dose S-adenosyl-L methionine administration. *Hepatology* 1984 ;4 :274-8.
23. **Furhoff A. K.** Itching in pregnancy. A 15-year followup study. *Acta Med Scand* 1974 ;196 :403-410.
24. **Gagnaire J. C, Descos L, Magnin P.** Signification du prurit au cours de la grossesse. *Nouv Presse Méd* 1975 ;4(15) :1105-1108.
25. **Gonzales M. C, Iglesias J, Tiribelli C, Ribalta J, Reyes H, Hernandez I, et al.** Epomediol ameliorates pruritus of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatology* 1992 ;16 :241-2.
26. **Gonzalez A, Mino M, Fontes J, Suarez J. F , Pinel L. M, Espinosa M. D, Miranda J.A, Martin-Vivaldi R .** Colestasis gravidica intrahepatica. Implicaciones materno-fetales. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* 1996 ; 88(11) :780-4 .
27. **Haemmerli U. P, Wyss H. I.** Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Report of six cases and review of the literature. *Medicine (Balt)* 1967 ;46 :299-321.
28. **Hermann H, Cier J. F.** Les sécrétions digestives. In *Précis de physiologie*. 4^{ème} édition Masson ; Paris New York Barcelone Milan 1979 ; 400 pages.
29. **Hirvioja M. L, Tuimala R.** The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obste Gynaecol* 1992 ;99 :109-11.

30. **Huet P.** Dermatoses spécifiques de la grossesse . In Dermatoses et grossesse. Objectif peau .1998 ; 37(6) :60-3.
31. **Ikonen E.** Jaundice in late pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1964 ; 43 (5suppl) :1-130.
32. **Isla C. R, Cappelletti C. A, Tielli G, Ameigeiras B, Caiafa H. M, Dunaieswski A, et al.** Value of ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [abstract]. Gastroenterology 1996 ;110 :1219A.
33. **Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M.** Heterozygous non sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lancet 1999 ;353 :210-211.
34. **Jacquemin E, Dumont M, Mallet A, Erlinger S.** Ursodeoxycholic acid improves ethynil estradiol-induced cholestasis in the rat. Eur J Clin Invest 1993 ;23 :794-802.
35. **Kater R .M .H, Mistilis S .P.** Obstetric cholestasis and pruritus of pregnancy. Med J Aust 1967 ;54 :638-640.
36. **Kazadi Buanga J, Rolle Cruz A.** Cholestase gravidique récidivante. Méd Afr Noire 1999,46(11).
37. **Laatikainen K.** Effets of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gyneacol 1978 ;132 :500-6.
38. **Laatikainen T, Ikonen E.** Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 1977 ;50 :313-318.
39. **Laatikainen T, Tulenheimo A.** Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1984 ;22 :91-4.
40. **Lansac J , Berger C, Magnin G..** Maladies gastroentérologiques, neurologiques, cardiovasculaires, hématologiques et grossesse. In Obstétrique pour le praticien Simep 2è édition Paris 1990 ; 413 p.
41. **Le Pogamp C, Brissot P, Le Berre C.** Cholestase gravidique. Une nouvelle indication des échanges plasmatiques. Nouv Presse Med 1982 ;11 :457.
42. **Leevy C. B, Koneru B, Klein K. M.** Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. Gastroenterology 1997. 113(3) :966-72.
43. **Marpeau L, Chazouillères O, Rhimi Z, Poupon R, Pigne A, Barrat J.** Pregnancy-associated idiopathic intrahepatic cholestasis. Hypotheses of physiopathology : a therapeutic case report. Fetal Diagn Ther 1991 ;6 :120-5.
44. **Meng L. J, Reyes H, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J.** Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J hepatol 1997. 27(2) :346-57

45. **Mery A, Iturriaga S, Leal G, et al.** Cinco años de experiencia en ictericias colestasicas del embarazo. XIII Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología. Imp. Siglo Veinte, Santiago 1969 ;422-425.
46. **Minaire Y, Lambert R.** La fonction biliaire. In *Physiologie humaine : la digestion*, Simep-éditions Lilleurbanne 1976 ; 320 pages.
47. **Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al.** Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy : a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatology* 1997 ;27 :1022-8.
48. **Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al.** Ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. In: Reyes H, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, sex hormones and the liver*. Dordrecht/Boston/London :Kluwer Academic Publishers, 1996 :223-9.
49. **Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzales M. C, Hernandez I, et al.** Effets of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992 ;15 :1043-7.
50. **Perreau P, Rouchy R.** Ictère cholestatique récidivant de la grossesse. *Gynecol Obstet* 1961 ;60 :161-179.
51. **Poupon R, Poupon R. E.** Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestasis conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995 ;66 :1-15.
52. **Reyes H.** Review : intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. [Review] [refs]. *J Gastroenterol Hepatol* 1997. 12(3) :211-6
53. **Reyes H.** The Enigma of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy : Lessons from Chile. *Hepatology* 1982 ;2 :87-96.
54. **Ribalta J, Reyes H, Gonzales M. C, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al.** S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy : a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991 ;13 :1084-9.
55. **Rioseco A. J, Ivankovic M. B, Manzur A, Hamed F, Kato S. R, Parer JT, et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J obstet Gynecol* 1994 ;170 :890-5.
56. **Schorr-Lesnicks B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal W. S.** Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1991 ;86 :659-70.
57. **Steven M. M.** Pregnancy and liver disease. *Gut*, 1981 ;22 :592-614.

Titre : LA CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE DE LA GROSSESSE . A propos d'une observation et revue de la littérature.

RESUME

Le but du travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'un cas de C.I.G et de faire une revue de la littérature.

Il s'agit du premier cas décrit au Burkina Faso à notre connaissance.

Affection assez courante dans les pays scandinaves, au Chili, en Bolivie et rare ailleurs la C.I.G demeure de nos jours une pathologie dont l'étiologie est inconnue.

Sur le plan clinique, notre patiente a présenté un prurit associé à un ictère à la 23^{ème} semaine d'aménorrhée. L'ictère est présent dans 20% des cas selon plusieurs études.

Sur le plan biologique, on a noté un syndrome de cholestase et une cytolyse importante. La cytolyse est habituellement modérée ou inexistante.

L'échographie hépatique a été normale conformément aux données de la littérature.

L'histologie a été en faveur d'une C.I.G

Le traitement a été à base de cholestyramine, molécule utilisée jusque-là en première intention.

Le pronostic maternel a été bon, de même que celui du fœtus qui est pourtant habituellement sombre.

Mots Clés : Cholestase – Foie- grossesse – ictère- prurit.

Auteur : Clarisse BOUGOUMA épouse OUEDRAOGO 01 BP 3832 Ouagadougou 01.

Serment d'Hippocrate

« En présence des MAITRES de cette ECOLE et de mes chères condisciples, je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais de salaire au- dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes MAITRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque .»

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de Formation et de Recherche des
Sciences de la Santé (UFR/SDS)

03 BP 7021 OUAGADOUGOU 03

BURKINA FASO

Unité Progrès Justice

ATTESTATION DE CORRECTION

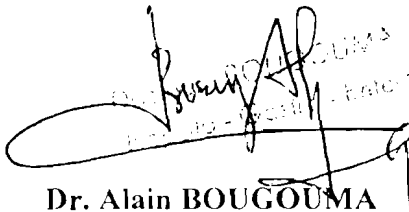
Nous soussigné certifions avoir revu la thèse corrigée de BOUGOUMA Clarisse, épouse OUEDRAOGO intitulée : **LA CHOLESTASE INTRAHEPATHIQUE DE LA GROSSESSE. A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET UNE REVUE DE LA LITTERATURE.**

Les corrections apportées sont conformes aux recommandations des membres du Jury.

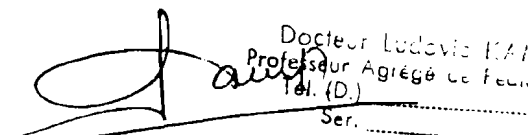
Attestation délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Ouagadougou le 13 Août 2001

Le Co-Directeur de thèse


Dr. Alain BOUGOUMA

Le président du Jury de thèse


Docteur Ludovic KAM
Professeur Agrégé de Pédiatrie
Tit. (D.)
Ser.
Cel.
Pr. Ag. Ludovic KAM

Titre : LA CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE DE LA GROSSESSE. A propos d'une observation et revue de la littérature.

RESUME

Le but du travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'un cas de C.I.G et de faire une revue de la littérature.

Il s'agit du premier cas décrit au Burkina Faso à notre connaissance.

Affection assez courante dans les pays scandinaves, au Chili, en Bolivie et ailleurs la C.I.G demeure de nos jours une pathologie dont l'étiologie est inconnue.

Sur le plan clinique, notre patiente a présenté un prurit associé à un ictère à la 23^{ème} semaine d'aménorrhée. L'ictère est présent dans 20% des cas selon plusieurs études.

Sur le plan biologique, on a noté un syndrome de cholestase et une cytolysé importante. La cytolysé est habituellement modérée ou inexistante.

L'échographie hépatique a été normale conformément aux données de la littérature.

L'histologie a été en faveur d'une C.I.G.

Le traitement a été à base de cholestyramine, molécule utilisée jusqu'à présent en première intention.

Le pronostic maternel a été bon, de même que celui du fœtus qui est pourtant habituellement sombre.

Mots Clés : Choléstase – Foie- grossesse – ictère- prurit.

Auteur : Clarisse BOUGOUMA épouse CUEDRAOGO 01 BP 3832 Ouagadougou 01.