

ALAIN BERRÉBI

MALADIES RARES ET GROSSESSE

de A à Z

Médecine-Sciences
Flammarion

Maladies rares et grossesse de A à Z

Chez le même éditeur

Traité d'obstétrique, par D. CABROL, J.-C. PONS et F. GOFFINET

Traité de gynécologie, par H. FERNANDEZ

Interruption de grossesse pour pathologie fœtale, par V. MIRLESSE

Pédiatrie en maternité, par Ch. FRANCOUAL, J. BOUILLÉ et Ch. HURAU-RENDU

Médecine de la femme enceinte, par W. BARRON, M. LINDHEIMER et J. DAVISON

Le livre de l'interne : obstétrique, par P. HOHLFELD, F. MARTY, P. de GRANDI,
J.-D. TISSOT et H. BOSSART

Atlas de poche d'obstétrique, par K. GOERKE et J. WIRTH

Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-Ch. PIETTE

Principes de médecine interne Harrison, par E. BRAUNWALD, A.S. FAUCI, D.L. KASPER,
S.L. HAUSER, D.L. LONGO et J.L. JAMESON

Traité de santé publique, par F. BOURDILLON, G. BRÜCKER et D. TABUTEAU

La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. LEPORRIER

Guide du bon usage du médicament, par G. BOUVENOT et C. CAULIN

Le Flammarion médical, par M. LEPORRIER

*Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques
et des médicaments*, par G.S. HILL

L'anglais médical : spoken and written medical english, par C. COUDÉ et X.-F. COUDÉ

Alain BERRÉBI

Maladies rares et grossesse de A à Z

Médecine-Sciences
Flammarion

87, quai Panhard et Levassor, 75013 Paris

<http://www.medecine.flammarion.com>

Direction éditoriale : Andrée Piekarski
Secrétariat d'édition : Béatrice Brottier
Fabrication : Carine Weber
Couverture : studio Flammarion

Pour recevoir le catalogue Flammarion Médecine-Sciences,
il suffit d'envoyer vos nom et adresse à

Flammarion Médecine-Sciences

87, quai Panhard et Levassor
75013 Paris

Pour être informé(e) de **nos nouvelles parutions** et des événements
auxquels nous participons, abonnez-vous gratuitement
à notre **Newsletter mensuelle** sur le site
www.medecine.flammarion.com

ISBN : 978-2-2570-0018-7

© 2008, Flammarion SA.

Liste des collaborateurs

Ont participé à la rédaction de cet ouvrage :

- AYOUBI Jean-Marc, Professeur des Universités, service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Foch, Paris.
- BADIOU Wassim, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- BERRÉBI Alain, Praticien hospitalier, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- BLANCO Jérémy, étudiant en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.
- BONNEFOND Emilie, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- BRUNEL Maguelonne, étudiante en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.
- CAMICAS Alexandra, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- CHARLES Ingrid, étudiante en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.
- COSTE Hélène, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Foch, Paris.
- DELMAS-LEYLDE Laure, étudiante en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.
- FARON Mathieu, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Foch, Paris.
- LAAS Enora, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Foch, Paris.
- MAUVIEL Frank, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- MERVEILLE Marina, Praticien hospitalier, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.
- REGHIS Radhia, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, hôpital Foch, Paris.
- RODDE-SOLER Élodie, étudiante en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.
- VIDAL Fabien, Interne des hôpitaux, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.

Ont participé à la relecture de cet ouvrage :

ABITTEBOUL Yves, Médecine générale, responsable de l'enseignement universitaire d'Obstétrique et de FMC pour médecins généralistes, Toulouse.

ALRIC Laurent, Professeur des Universités, service de Médecine interne, CHU Purpan, Toulouse.

ARLET Philippe, Professeur des Universités, service de Médecine interne, CHU La Grave, Toulouse.

BOYER Pierre, Médecine générale, maître de stage pour les étudiants en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.

BROS Bernard, Professeur associé de Médecine générale, universités de Toulouse.

CARON Philippe, Professeur des Universités, service d'Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition, CHU Rangueil, Toulouse.

CLOUET-DELANNOY Muriel, Praticien hospitalier, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.

ESCOURROU Brigitte, Médecine générale, responsable de l'enseignement universitaire d'Obstétrique et de FMC pour médecins généralistes, Toulouse.

GOBERT Quentin, Chef de clinique, service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Purpan, Toulouse.

LAUQUE Dominique, Professeur des Universités, service de Médecine interne et Urgences CHU Purpan et Rangueil, Toulouse.

LAROCHE Michel, Professeur des Universités, service de Rhumatologie, CHU Rangueil Toulouse.

MESTHE Pierre, Médecine générale, maître de stage pour les étudiants en troisième cycle de Médecine générale, universités de Toulouse.

MONROZIES Xavier, Professeur des Universités, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Paule-de-Viguier, Toulouse.

PAILHE Laurence, Praticien hospitalier, service de Pédiatrie, CHU-Hôpital des Enfants, Toulouse.

ROLLAND Michel, Professeur des Universités, service de Pédiatrie et Néonatalogie, CHU-Hôpital des Enfants, Toulouse.

SIÉ Pierre, Professeur des Universités, service d'Hématologie et Biologie, CHU Purpan, Toulouse.

VIDAL Elisabeth, Professeur des Universités, service de Médecine interne, CHU, Limoges.

*Fais que j'écoute les conseils de vrais savants,
désireux de m'apprendre à comprendre,
car le champ de la science est grand et vaste.*

MAÏMONIDE (1135-1204)

Préface

L'entreprise qu'Alain Berrébi a menée à bien est d'un grand intérêt.

Nous disposons avec ces *Maladies rares et grossesse de A à Z* d'un ouvrage qui permettra à un grand nombre de praticiens d'aller rechercher des informations souvent difficiles à retrouver, car éparpillées dans des documents disparates. De plus, la méthodologie originale employée pour écrire cet ouvrage est particulièrement intéressante. En effet, Alain Berrébi a sollicité des collaborations en particulier au niveau du département universitaire de Médecine générale des facultés de Toulouse, puisque plusieurs étudiants de troisième cycle de Médecine générale ont travaillé très activement et de manière très efficace à la rédaction d'un certain nombre de chapitres. Le travail de coordination et d'harmonisation des différents textes produits pour cet ouvrage a été effectué par Alain Berrébi, garantissant l'homogénéité et la qualité de l'ensemble du livre.

La grossesse est un événement important dans la vie d'une femme ; tout ce qui peut l'empêcher, la perturber, être facteur de morbidité, voire de mortalité pour la mère ou son futur enfant est très important à bien connaître par tout praticien amené à intervenir avant, pendant ou après cet événement.

Les maladies rares sont volontiers vécues par les médecins qui y sont confrontés comme une difficulté, qu'ils soient spécialistes ou généralistes. De ce fait, les patientes peuvent le ressentir de manière négative.

Il est donc particulièrement important pour le corps médical de pouvoir disposer d'un tel document. Tous les praticiens concernés seront heureux de l'avoir dans leur bibliothèque pour mieux répondre aux attentes de ces femmes souvent désemparées par une maladie qu'elles connaissent parfois mieux que leur médecin puisque c'est la leur, au quotidien...

Philippe ARLET
Professeur de Médecine interne
à la faculté de Médecine Toulouse-Rangueil

Avant-propos

Le concept de maladie rare est récent en France puisqu'il est né d'un rapport de l'Inserm sur les « médicaments orphelins ». Le terme de maladie rare convient mieux que celui de maladie orpheline puisqu'il existe, pour certaines d'entre elles, des médicaments efficaces.

En Europe, le seuil admis pour parler de maladie rare est celui d'une personne atteinte sur 2 000, soit en France moins de 30 000 individus pour une maladie donnée. Si ces maladies sont rares individuellement, du fait de leur grand nombre (7 000 à 8 000 maladies rares ont été identifiées à ce jour), elles touchent un grand nombre de personnes au sein de la population et constituent un vrai problème de santé publique. Dans un pays comme la France, près de 3 millions d'individus souffrent d'une maladie rare et, en Europe ou aux États-Unis, 27 millions d'habitants en sont atteints. Le ministère de la Santé, le ministère de la Recherche et le secrétariat d'État aux Personnes handicapées ne s'y sont pas trompés puisqu'ils ont lancé en 2004 le plan national maladies rares pour une période de quatre ans (2005-2008).

Beaucoup de ces maladies sont génétiques, moins fréquemment d'origine infectieuse ou auto-immune mais, pour un grand nombre, l'étiologie demeure inconnue. Elles sont souvent graves, chroniques et invalidantes. Les signes cliniques peuvent apparaître dès la naissance et entraîner le décès de l'enfant mais, dans plus de 50 p. 100 des cas, les symptômes débutent à l'âge adulte chez des personnes susceptibles de concevoir. Les maladies rares sont mal connues des professionnels de santé et sont longtemps restées ignorées des médecins, des chercheurs et des politiques, ignorance extrêmement préjudiciable pour le patient. Comme toutes les maladies, leur pronostic dépend en partie d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapidement adaptée. En outre, le médecin est souvent mal à l'aise face au patient qui, souvent, connaît mieux l'affection que lui. Le très grand nombre des maladies rares, leur faible prévalence et leur hétérogénéité rendent difficile le développement de la recherche. L'industrie pharmaceutique a des difficultés à développer des « médicaments orphelins » pour des raisons de rentabilité évidentes. La méconnaissance par les caisses d'assurance maladie de la spécificité de ces affections peut, à son tour, provoquer des problèmes administratifs et sociaux. Le patient peut ainsi être confronté au refus injustifié de la part de l'assurance maladie de prendre en charge sa maladie au titre d'affection de longue durée. Certains médicaments prescrits hors autorisation de mise sur le marché, mais justifiés dans le cadre de ces maladies particulières, risquent de ne pas être remboursés par la Sécurité sociale. Ces différents problèmes entraînent souvent des difficultés d'accès

aux soins et financières, difficultés auxquelles s'ajoute une prise en charge sociale, nécessaire pour la plupart des maladies, mais souvent difficile à mettre en place en raison de la méconnaissance de ces pathologies par les acteurs sociaux et médico-sociaux.

Afin d'y remédier et de promouvoir la recherche sur les maladies rares, un certain nombre de mesures et d'initiatives intéressantes a déjà été créé. Les pouvoirs publics ont mis en place, le 16 décembre 1999, des mesures incitatives à l'intention des industriels de la santé et des biotechnologies pour qu'ils développent et commercialisent des « médicaments orphelins ». Nous avons déjà mentionné le plan national maladies rares 2005-2008 qui constitue une avancée importante dans ce domaine et qui couvre les domaines de l'épidémiologie à la recherche en passant par l'information des patients, la formation des personnels de santé, le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques, l'amélioration de la qualité de la prise en charge, l'effort en faveur des « médicaments orphelins », la création de partenariats européens, etc. Les centres de référence, qui sont une originalité française, représentent une véritable filière de soins spécialisés pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Ils sont identifiés et labellisés par le ministère sur proposition d'un Comité national consultatif. Plus d'une centaine de ces centres ont déjà été rendus officiels. Le serveur Orphanet, mis en ligne en janvier 1997, est un formidable outil informatique qui permet un accès facile aux données les plus récentes concernant ces maladies rares. Son accès est entièrement libre, aussi bien pour les médecins que les patients, et il représente une aide unique pour le médecin en lui fournissant un résumé précis de la maladie, une conduite diagnostique et thérapeutique, les coordonnées du ou des centres de référence s'ils existent, des laboratoires diagnostiques, des associations de patients, les essais cliniques en cours, les références bibliographiques, les sites internet dans le monde, etc. Il est financé par l'Inserm, la Direction générale de la santé, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, l'Association française contre les myopathies, la Fédération nationale de la mutualité française, le Syndicat national de l'industrie pharmaceutique et l'Union européenne.

Comme nous l'avons vu, un certain nombre de ces maladies rares ne se manifestent qu'à l'âge adulte et les progrès thérapeutiques font qu'un certain nombre de patients atteints dans l'enfance peuvent vivre à peu près correctement jusqu'à l'âge de procréer. La grossesse est, en soi, un événement souvent rare chez une patiente atteinte d'une maladie déjà rare, elle peut donc devenir un événement exceptionnel. Les médecins généralistes, les internistes comme les obstétriciens sont alors souvent désemparés devant une association qu'ils ne verront peut-être qu'une seule fois dans leur vie professionnelle, d'où l'idée de réunir dans un même ouvrage un ensemble de maladies rares associées à la grossesse. Le plan a toujours été le même pour l'ensemble des maladies abordées. Les paragraphes intitulés « L'affection » donnent au lecteur les notions essentielles cliniques et thérapeutiques, avec la fréquence estimée de l'affection, lorsqu'elle est connue. Les chapitres « Ses effets sur la grossesse » et « Les effets de la grossesse sur l'affection » réunissent l'ensemble des données de la littérature qui est souvent pauvre et dont le niveau de preuve n'est pas toujours très élevé. Il faut donc considérer avec un regard critique ces données qui ont, cependant, le mérite d'être rassemblées à partir de documents souvent disparates. Nous nous sommes toujours efforcés de ne garder que les données retrouvées dans plusieurs articles ou qui sont « logiques » compte tenu des maladies proches ou de l'expérience obstétricale. Un résumé « À retenir » permet au lecteur de se faire une idée rapide sur l'affection et sur la conduite pratique en cours de grossesse. Enfin, chaque article se

termine par des « références » qui, loin de prétendre à l'exhaustivité, sont, au contraire, volontairement limitées, pour ne retenir que celles que nous estimions les plus intéressantes. Insistons sur le secours précieux qu'a été pour notre travail Orphanet, sans qu'il soit besoin de le citer pour chacun des textes.

Cet ouvrage rassemble près de 250 maladies rares associées à la grossesse, alors qu'il en existe 7 000 à 8 000. Certes, toutes ne peuvent être associées à une grossesse, mais on pourrait imaginer un livre qui en contiendrait dix fois plus. Cet ouvrage est déjà, en soi, un travail considérable et unique puisqu'il n'existe aucun équivalent, même en langue anglaise. Il sera certainement augmenté et actualisé dans les années à venir. Aussi espérons-nous avoir en retour les remarques et commentaires des professionnels de la santé et des associations de malades afin de compléter et d'enrichir par de nombreuses expériences la prochaine édition. Pourquoi ne pas imaginer, dans un futur proche, un centre de référence « maladies rares et grossesse » ou un petit frère d'Orphanet consacré à la grossesse. Nous espérons de tout cœur que cet ouvrage serve utilement les multiples personnes – professionnels et malades – concernées par les maladies rares lorsqu'elles s'associent à la grossesse.

Alain BERRÉBI

Pour en savoir plus

ALLIANCE MALADIES RARES (qui regroupe 150 associations de malades) : hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris cedex 14, tél. : 01 43 95 95 95.

CHABROL A. Les maladies rares : un enjeu de santé publique. Le Bulletin de l'Ordre des médecins, 2006, 6 : 8-12.

NUMÉRO AZUR MALADIES RARES INFO SERVICES : 0 810 63 19 20.

SITE ORPHANET : <http://www.orpha.net>

Table des maladies rares par spécialité

Cardiologie

Cardiomyopathie dilatée familiale	85
Cardiomyopathie primitive du péripartum	89
Coarctation aortique	123
Ebstein (anomalie d')	186
Eisenmenger (complexe d')	193
Infarctus du myocarde	339
Marfan (syndrome de)	406
Tétralogie de Fallot	571
Transplantation cardiaque.....	581

Dermatologie

Fabry (maladie de)	201
Gorlin (syndrome de)	272
Mac Cune-Albright (syndrome de).....	401
Moya-moya (maladie de).....	420
Nail-patella (syndrome)	434
Pseudo-xanthome élastique	514

Endocrinologie

Acromégalie	5
Adénome de Conn.....	7
Cushing (maladie de)	143
Di George (syndrome de)	158
Diabète insipide	160
Hyperparathyroïdie primaire.....	329
Hyperplasie congénitale des surrénales	331
Hypoparathyroïdie.....	335
Hypophysite lymphocytaire	336
Insuffisance surrénale aiguë	346
Insulinome	348
Lutéomes et kystes lutéiniques de la grossesse.....	390

Nodule cancéreux de la thyroïde.....	457
Phéochromocytome	487
Prolactinome	512
Sipple (syndrome de)	562

Gastro-entérologie

Agenaes (syndrome d').....	1
Acrodermatite entéropathique	3
Adénome hépatocellulaire	9
Alagille (syndrome d')	14
Budd-Chiari (syndrome de).....	72
Cancer pancréatique familial	76
Carcinome gastrique héréditaire diffus	79
Carcinome hépatocellulaire	81
Caroli (maladie de).....	91
Cholangiocarcinome.....	103
Cholangite sclérosante primitive	106
Choléra endocrine	111
Cholestases familiales fibrinogènes	114
Cirrhose biliaire primitive.....	119
Colite collagène	126
Crigler-Najjar (syndrome de).....	135
Crohn (maladie de).....	138
Cystadénocarcinome mucineux du pancréas.....	145
Cystadénome biliaire	148
Cystadénome mucineux du pancréas	150
Dubin-Johnson (syndrome de)	168
Fibrose hépatique congénitale.....	236
Fièvre méditerranéenne familiale	239
Galactosémie.....	246
Gastro-entérite éosinophilique	249
Gaucher (maladie de)	251
Glycogénose.....	261
Glycogénose de type I	265
Glycogénose de type III.....	268
Hémangio-endothéliome épithélioïde hépatique.....	283
Hémangiome du foie.....	286
Hépatite auto-immune.....	304
Hypercholestérolémie familiale homozygote.....	326
Hyperplasie nodulaire focale	333
Intolérance héréditaire au fructose	349
Lipoprotéine lipase (déficit familial en).....	387
Lymphangiectasie intestinale primitive	394
Œdème angioneurotique.....	460
Pancréatite chronique familiale.....	473

TABLE DES MALADIES RARES PAR SPÉCIALITÉ

Phénylcétonurie	484
Polypose adénomateuse familiale	495
Porphyrie	501
Porphyrie intermittente aiguë	505
Rendu-Osler-Weber (maladie de)	531
Rotor (syndrome de)	542
Transplantation hépatique	585
Tumeur carcinoïde appendiculaire	595
Tumeur solide et pseudo-papillaire du pancréas	597
Tyrosinémie héréditaire de type I	601
Wilson (maladie de)	603
Zollinger-Ellison (syndrome de)	612

Hématologie

Afibrinogénémie congénitale	12
Anémie hémolytique auto-immune idiopathique	27
Anémie réfractaire sidéroblastique pure	30
Antithrombine (déficit congénital en)	33
Bernard-Soulier (syndrome de)	58
Blackfan-Diamond (anémie de)	64
Cooley (maladie de)	128
Drépanocytose	164
Dysfibrinogénémie	170
Elliptocytose héréditaire	196
Facteur II (déficit congénital en)	204
Facteur V (déficit congénital en)	206
Facteur VII (déficit congénital en)	209
Facteur X (déficit congénital en)	212
Facteur XI (déficit congénital en)	215
Facteur XIII (déficit congénital en)	218
Facteurs V et VIII (déficit combiné en)	221
Facteurs vitamine K-dépendants (déficit congénital en)	224
Fanconi (maladie de)	227
Fibrinogène (déficit quantitatif en)	231
Hémoglobinoïde H	288
Hémoglobinoïde paroxystique nocturne	292
Hémolytique et urémique (syndrome)	296
Hémophilies A et B	298
Hodgkin (maladie de)	316
Leucémie aiguë lymphoïde	366
Leucémie aiguë myéloïde	371
Leucémie lymphoïde chronique	376
Leucémie myéloïde chronique	380
Leucémie à tricholeucocytes	384
Macrothrombocytopénies familiales	404

TABLE DES MALADIES RARES PAR SPÉCIALITÉ

Micro-angiopathies thrombotiques	416
Neutropénie auto-immune idiopathique	452
Neutropénie cyclique	455
Purpura thrombopénique auto-immun idiopathique.....	519
Purpura thrombopénique thrombotique	523
Pyruvate kinase (déficit en)	528
Shwachman-Diamond (syndrome de).....	559
Sphérocytose héréditaire	564
Stomatocytose héréditaire	566
Thrombasthénie de Glanzmann	574
Thrombocythémie essentielle	577
Vaquez (maladie de)	604

Infectiologie

Amibiase	18
Bilharziose	61
Botulisme	67
Brucellose	69
Chikungunya (infection à virus)	101
Choléra	109
Coqueluche.....	133
Dengue	156
Diphthérie.....	162
Fièvre Q	242
HTLV-I (infection à).....	321
Lyme (maladie de).....	391
Paludisme	469
Rickettsioses	540
Tuberculose	592

Immunologie et rhumatologie

Arthrite chronique juvénile	38
Behçet (maladie de)	53
Churg et Strauss (syndrome de)	117
Cryoglobulinémie mixte essentielle.....	141
Dysplasie fibreuse des os	173
Ehlers-Danlos (syndrome d')	189
Fasciite à éosinophiles.....	230
Fibrodysplasie ossifiante progressive	235
Fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D.....	241
Gougerot-Sjögren (syndrome de)	275
Histiocytose X.....	315
Kawasaki (maladie de).....	353
Klippel-Trenaunay (syndrome de)	358
Larsen (syndrome de)	364

TABLE DES MALADIES RARES PAR SPÉCIALITÉ

Myélome multiple	426
Ostéogénèse imparfaite.....	462
Ostéosarcomes.....	465
Périartérite noueuse.....	482
Polyangéite microscopique.....	489
Polychondrite atrophiante	491
Polymyosite et dermatomyosite	493
Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch.....	517
Réticulohistiocytose multicentrique	534
Rhumatisme articulaire aigu	535
Rhumatisme palindromique	538
Rhumatisme psoriasique	539
SAPHO syndrome.....	545
Sclérodermie systémique.....	547
Sharp (connectivite mixte de).....	557

Néphrologie

Alport (syndrome d')	16
Amylose	20
Bartter (syndrome de)	51
Berger (maladie de)	55
Cystinurie	152
Gitelman (maladie de).....	259
Insuffisance rénale et hémodialyse	342
Néphroblastome.....	436
Néphrotique idiopathique (syndrome)	439
Transplantation rénale	588

Neurologie

Amyotrophie spinale proximale	23
Ataxie de Friedreich.....	40
Ataxie paroxystique familiale	43
Ataxie spinocérébelleuse autosomique dominante.....	46
Ataxie-télangiectasie	48
Charcot (maladie de)	94
Charcot-Marie-Tooth (maladie de)	98
Dystrophies musculaires de Duchenne et Becker.....	175
Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale	179
Dystrophie myotonique de Steinert.....	181
Gélineau (maladie de).....	254
Gerstmann-Straussler-Scheinker (syndrome de).....	257
Guillain-Barré (syndrome de).....	278
Hétérotopie nodulaire héréditaire	307
Hippel-Lindau (maladie de von)	311
Huntington (maladie de)	323

TABLE DES MALADIES RARES PAR SPÉCIALITÉ

Kearns-Sayre (syndrome de).....	355
Lambert-Eaton (syndrome de).....	361
Mac Ardle (maladie de)	399
MELAS (syndrome de)	410
MERRF (syndrome de).....	413
Myasthénie	422
Myopathie myotonique proximale.....	428
Myotonie congénitale de Thomsen et Becker	431
Neurofibromatose de type 1	441
Neurofibromatose de type 2	444
Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression.....	447
Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction	449
Paralysie périodique hyperkaliémique	476
Paralysie périodique hypokaliémique	479
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.....	498
Prion (maladies neurologiques à).....	507
Sclérose en plaques	550
Sclérose tubéreuse de Bourneville	553

Pneumologie

Endométriose pleuropulmonaire.....	199
Goodpasture (syndrome de).....	270
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.....	302
Kartagener (syndrome de).....	351
Lymphangioléiomyomatose	396
Takayasu (maladie de).....	569
Wegener (granulomatose de)	606

A

AAGENAES (SYNDROME D')

L'affection

Le syndrome d'Aagenaes associe une cholestase néonatale sévère à des lymphoedèmes apparaissant dans l'enfance. Il a été décrit pour la première fois en 1968 au sein de familles norvégiennes présentant des liens consanguins.

La *prévalence* n'est pas établie. En 1998, 53 cas seulement étaient recensés. L'*étiologie* est inconnue ; mais une anomalie du développement des vaisseaux lymphatiques est suspectée. Une mutation d'un gène situé sur le chromosome 15 se transmettant sur le mode récessif est responsable de la maladie dans les familles norvégiennes mais, dans certains cas sporadiques ou familiaux isolés chez des individus n'ayant pas d'ascendant norvégien, d'autres loci, voire d'autres modes de transmission ont été suggérés.

La maladie se manifeste par une cholestase néonatale sévère avec hépatomégalie. Elle s'améliore dans l'enfance et devient épisodique. Des stress organiques (infections, traumatismes), la puberté et la grossesse peuvent induire les épisodes de cholestase. Elle s'accompagne d'une malabsorption et d'un retard de développement staturo-pondéral. Dans de rares cas, une évolution vers une cirrhose est possible. Elle peut entraîner le décès dans l'enfance.

Les lymphoedèmes débutent plus tardivement, ils sont présents avant la puberté. D'abord localisés aux extrémités, ils s'étendent progressivement et peuvent intéresser l'abdomen ou le thorax. Ils constituent un préjudice esthétique mais peuvent aussi être source d'infections cutanées ou d'une gêne fonctionnelle.

La *biologie* retrouve une cholestase importante prédominant sur la bilirubine et les acides biliaires. Les γ -glutamyl transférases sont modérément augmentées (2 fois la normale) sauf en cas d'administration de phénobarbital. Il existe une cytolyse modérée. Ce syndrome biologique tend à se normaliser progressivement. La persistance de la majoration de la cholestase après l'âge de 2 ans pourrait être un facteur pronostique de l'évolution vers la cirrhose.

La *biopsie hépatique* retrouve une transformation gigantomégaclaire des hépatocytes avec rétention pigmentaire intracellulaire.

Le traitement a changé le retentissement et le pronostic de la maladie. Les deux éléments essentiels sont la diététique (allaitement puis alimentation avec des lipides à chaînes moyennes) et la supplémentation en vitamines A, B, C, D, E et K. La colestyramine et le phénobarbital permettent une amélioration symptomatique. L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique n'a pas été décrite dans le syndrome d'Agenaes, mais pourrait être intéressante, notamment lors de la grossesse.

Ses effets sur la grossesse

Agenaes a rapporté huit grossesses chez quatre femmes atteintes du syndrome. Il a décrit l'effet de la grossesse sur la maladie, mais sans donner aucune information d'ordre obstétrical. Morris a décrit un cas de syndrome d'Agenaes chez un nourrisson né à 36 SA d'une mère atteinte.

Les effets de la cholestase sur le fœtus ont été décrits dans la cholestase gravidique. Il existe une majoration des risques de fausse couche, de prématurité, d'inhalation méconiale, de souffrance fœtale, d'anomalie du rythme cardiaque fœtal et de mortalité périnatale. L'utilisation d'acide ursodésoxycholique et l'extraction systématique à 37 SA pourraient limiter l'exposition fœtale aux effets toxiques des acides biliaires et améliorer le pronostic fœtal.

L'administration parentérale en vitamine K avant l'accouchement permet de limiter le risque d'hémorragie du post-partum.

La poursuite de la supplémentation en vitamines A, B, C, D, E et K est indispensable lors de la grossesse.

Ces grossesses sont donc à haut risque et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire ainsi qu'un suivi clinique, biologique et échographique étroit. L'accouchement par voie basse est envisageable. Il se fait en maternité de type 3.

Les effets de la grossesse sur l'affection

La grossesse favorise la survenue d'épisodes de cholestase.

Sur les huit grossesses rapportées par Agenaes, sept ont été marquées par un épisode de cholestase au troisième trimestre se résolvant plus ou moins rapidement en post-partum. Un auteur rapporte une majoration du prurit lors de la grossesse chez un sujet atteint.

La surveillance du bilan hépatique est donc nécessaire.

L'acide ursodésoxycholique améliore le prurit et le syndrome cholestatique. Il peut être prescrit à partir du second trimestre. Son utilisation n'a pas été décrite dans le syndrome d'Agenaes. À défaut, la colestyramine ou le phénobarbital pourront être prescrits.



À retenir

- Le syndrome d'Agenaes est une cholestase néonatale rare dont l'étiologie et le mode de transmission ne sont pas totalement élucidés.
- L'évolution est bénigne sous traitement. La cholestase tend à disparaître avec l'âge mais peut se manifester épisodiquement. Dans de rares cas, l'évolution se fait vers la cirrhose qui peut être fatale.
- Le lymphœdème, plus tardif, se majore avec le temps.
- La grossesse déclenche la récurrence d'épisodes cholestatiques au troisième trimestre.

- *La cholestase accroît le risque fœtal et maternel.*
- *La poursuite de la supplémentation vitaminique est nécessaire.*
- *L'administration d'acide ursodésycolique et l'extraction fœtale systématique à 37 SA pourraient améliorer le pronostic fœtal. L'administration parentérale de vitamine K avant l'accouchement réduit le risque d'hémorragie du post-partum.*
- *Une surveillance clinique, biologique et échographique étroite s'impose. Un suivi pluridisciplinaire est nécessaire.*
- *L'accouchement pourra se faire par voie basse dans une maternité de type 3.*

RÉFÉRENCES

- AAGENAES O. Hereditary cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome, cholestasis-lymphoedema syndrome). New cases and follow-up from infancy to adult age. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33 : 335-345.
- BULL LN, ROCHE E, SONG EJ et al. Mapping of the locus of cholestasis-lymphoedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-CM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet*, 2000, 67 : 994-999.
- FRUWIRTH M, JANECKE AR, MULLER T et al. Evidence of heterogeneity in lymphoedema-cholestasis syndrome. *J Pediatr*, 2003, 142 : 441-447.
- MORRIS AAM, SEQUEIRA JSS, MALONE S et al. Parent-child transmission of infantile cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome). *J Med Genet*, 1997, 34 : 852-853.
- SANDHU BS, SANYAL AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003, 32 : 407-436.

ACRODERMATITE ENTÉROPATHIQUE

L'affection

L'acrodermatite entéropathique est une maladie autosomique récessive. La synthèse d'un mutant du transporteur du zinc hZIP4 exprimé au niveau des entérocytes entraînerait une absorption intestinale partielle du zinc. La ou les mutations causales concerneraient le gène *SLC93A4* situé sur le chromosome 8 (8q24).

La prévalence a été estimée à 1 pour 500 000 au Danemark. La maladie se manifeste dès la naissance ou lors du sevrage de l'allaitement maternel. Sans traitement, le pronostic est sombre.

Les *manifestations cliniques* sont dominées par une atteinte dermatologique pathognomonique, digestive et neurologique. Il existe un retard de croissance.

Il existe un rash cutané caractéristique des extrémités, péri-orificiel et rétro-auriculaire. Il débute par des lésions érythémateuses qui deviennent vésiculeuses, pustuleuses puis hyperkératosiques. Des surinfections à *Candida*, streptocoques et staphylocoques sont nombreuses et peuvent conduire au décès. Des diarrhées hydriques profuses et des vomissements peuvent entraîner un décès par marasme. L'enfant présente une irritabilité, une léthargie ou un syndrome dépressif. Une stomatite, une alopecie des cils et des cheveux ainsi qu'une atteinte ophtalmique (photophobie, conjonctivite, blépharite) sont fréquentes.

Le *diagnostic* est fait par la mise en évidence d'une hypozinguémie. L'interprétation peut en être difficile et une réponse positive à un test thérapeutique au sulfate de zinc permet de l'établir avec certitude.

La *supplémentation en sulfate de zinc*, en palliant l'absorption intestinale insuffisante, entraîne la disparition spectaculaire des symptômes. Elle a nettement amélioré le pronostic.

L'administration quotidienne à vie est indispensable. Les doses doivent être augmentées dans les périodes de croissance accélérée et lors des stress organiques.

Ses effets sur la grossesse

L'*hypozinguémie* est responsable de fausses couches et d'effets tératogènes chez l'animal, essentiellement des malformations osseuses et neurologiques. Il existe peu de cas de grossesses rapportés chez des femmes atteintes d'acrodermatite entéropathique, mais des effets semblables ont été décrits avant l'utilisation du zinc : fausses couches à répétition, malformations neurologiques (anencéphalie) et osseuses (achondroplasie).

La poursuite du sulfate de zinc pendant la grossesse est donc impérative pour la mère et le devenir du fœtus. Une surveillance étroite de la zinguémie est indispensable, d'autant qu'une adaptation posologique risque d'être nécessaire pendant la grossesse.

Il s'agit donc d'une grossesse à haut risque nécessitant une surveillance clinique, biologique et échographique étroite, ainsi qu'un suivi pluridisciplinaire. L'*accouchement* se fait par voie basse dans une maternité de type 3.

L'*allaitement* est possible, en s'assurant que la zinguémie maternelle est normale.

Les effets de la grossesse sur l'affection

La grossesse est responsable d'une *aggravation* de la maladie dès les premiers mois. Une baisse physiologique de la zinguémie est observée lors du premier trimestre. Elle est certainement responsable de l'aggravation des symptômes chez la femme non traitée.

Chez la femme qui bénéficie d'une supplémentation en zinc, une adaptation posologique est nécessaire, en fonction des résultats du contrôle de la zinguémie. Ce contrôle doit être mensuel.

À l'arrêt de la grossesse, on note une rémission spontanée chez les femmes non traitées. Une adaptation des doses est nécessaire en post-partum.

L'allaitement maternel nécessite la poursuite de la supplémentation à doses élevées et une surveillance biologique étroite.



À retenir

- L'*acrodermatite entéropathique* est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une absorption intestinale insuffisante de zinc. Elle se manifeste dès l'arrêt de l'allaitement maternel par des lésions dermatologiques pathognomoniques et des atteintes digestives et neurologiques. L'évolution spontanée est létale. La supplémentation en sulfate de zinc a changé le pronostic.
- L'*hypozinguémie* est responsable de la survenue de fausses couches et de malformations neurologiques et osseuses. La poursuite du traitement pendant la grossesse est donc impérative pour le pronostic maternel et fœtal.

- *La grossesse aggrave la maladie. Une surveillance mensuelle de la zinguémie et une adaptation posologique s'imposent, de même que la surveillance échographique.*
- *Ces grossesses nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. L'accouchement se fait par voie basse dans une maternité de type 3.*
- *L'allaitement maternel nécessite la poursuite de la supplémentation à doses élevées et une surveillance plasmatique étroite.*

RÉFÉRENCES

- BRENTON DP, JACKSON MJ, YOUNG A. Two pregnancies in a patient with acrodermatitis enteropathica treated with zinc sulphate. *Lancet*, 1981, 2 : 500-502.
- MAMBRIDGE KM, NELDNER KH, WALRAVENS PA. Zinc, acrodermatitis enteropathica, and congenital malformations. *Lancet*, 1975, 1 : 577-578.
- VERBURG DJ, BURD LJ, HOXTELL EO et al. Acrodermatitis enteropathica and pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1974, 44 : 233-237.
- WANG K, ZHOU B, KUO YM et al. A novel member of zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 66-73.

ACROMÉGALIE

L'affection

L'acromégalie est une affection caractérisée par l'hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) hypophysaire qui débute souvent après la troisième décennie et qui est due à un adénome somatotrope.

Elle est définie par un syndrome dysmorphique acrofacial, c'est-à-dire une hypertrophie singulière des extrémités supérieures, inférieures et céphalique, par une macrosplanchnie (augmentation de la taille des viscères) et par des désordres métaboliques et endocriniens.

Sur le *plan clinique*, on retrouve des signes en rapport avec l'hypersécrétion de GH : hypertrophie des extrémités, déformations faciales, arthralgies, HTA, cardiopathie, acroparesthésies, goitre thyroïdien, polyposse colique, constipation et troubles génitaux (troubles des règles, galactorrhée). Par ailleurs, on note aussi des signes liés au syndrome tumoral : céphalée, signes oculaires (le plus souvent, une héli-anopsie bitemporale par compression du chiasma optique).

Les *complications* sont des rhumatismes, une insuffisance cardiaque globale, un diabète, une lithiase rénale et des risques de néoplasies, en particulier coliques.

Le diagnostic est posé par la visualisation de la tumeur à l'IRM et par une augmentation de la GH et de l'IGF-I lors du bilan biologique.

Le *traitement* de première intention est une exérèse chirurgicale par voie transphénoïdale associée ou non à une radiothérapie. En cas d'échec (GH > 2 ng/ml), un traitement médical par un analogue de la somatostatine est mis en place.

La maladie est rare puisque son *incidence* est de 3 pour 1 000 000 naissances.

Ses effets sur la grossesse

La fertilité est hautement diminuée par plusieurs mécanismes : hyperprolactinémie (40 p. 100 des cas), insuffisance gonadotrope ou dystrophie ovarienne.

En cas de traitement antérieur à la grossesse par un analogue de la somatostatine, celui-ci doit être arrêté dès le diagnostic de grossesse posé en raison d'un risque de RCIU (recul insuffisant) et n'est réintroduit qu'en cas de décompensation.

Pour le fœtus, il n'a pas été noté de malformations fœtales particulières ni d'accouchement prématuré ; des augmentations de poids à la naissance ont été rapportées.

Pendant la grossesse, on peut observer une intolérance aux sucres dans 50 p. 100 des cas, un diabète dans 10 à 20 p. 100 des cas, une HTA gravidique dans 25 à 30 des cas ou une atteinte cardiaque (cardiomyopathie ou coronaropathie) dans 30 p. 100 des cas.

La surveillance doit être mensuelle pour les macro-adénomes (> 12 mm) et trimestrielle pour les micro-adénomes (< 12 mm), avec une observation clinique par l'évaluation des symptômes et signes cliniques de l'acromégalie. Un contrôle tensionnel, un contrôle biologique de la GH hypophysaire, de l'IGF-I et de la glycémie à jeun (avec une HGPO si nécessaire) et une surveillance ophtalmologique par l'étude du champ visuel sont importants.

Des contrôles échographiques mensuels du fœtus (à partir du deuxième trimestre) sont effectués pour surveiller l'évolution vers la macrosomie, en cas de diabète gestationnel, ou chez les patientes sous traitement par analogue de la somatostatine pour rechercher un RCIU induit par le transfert materno-fœtal des agonistes. Dans ce dernier cas, une diminution de l'analogue de la somatostatine est proposée. Après la diminution de la posologie, on a pu constater une récupération de la croissance.

Les effets de la grossesse sur l'affection

Pendant la grossesse, il existe un risque d'augmentation du volume tumoral chez 10 p. 100 des patientes présentant un macro-adénome. Les autres cas, micro-adénomes ou reliquats post-opératoires, ne sont pas aggravés.

Les risques liés à une augmentation du volume hypophysaire sont les hémorragies, un infarctus de l'adénome, une compression chiasmatique ou un effet de masse sur les nerfs optiques. Ainsi, en cas de signes d'aggravation tumorale (céphalées, troubles visuels), une IRM hypophysaire sans produit de contraste (soit sans gadolinium) doit-elle être réalisée. En cas d'augmentation du volume tumoral, un analogue de la somatostatine est réintroduit. Un traitement chirurgical n'est proposé qu'après échec.

Une prise en charge anesthésique et une surveillance électrocardiographique continue en cours de travail sont préconisées.



À retenir

- L'acromégalie est une maladie due à un adénome hypophysaire somatotrope qui entraîne une dysmorphie acrofaciale et une macrosplanchnie. Le traitement est chirurgical, plus ou moins associé à un traitement par un analogue de la somatostatine qui doit être arrêté pendant la grossesse (risque de RCIU).
- Les complications qui accompagnent l'acromégalie sont l'HTA, le diabète gestationnel et le syndrome tumoral avec compression chiasmatique.

- Une surveillance rigoureuse doit ainsi être faite par contrôle clinique (recherche de signes d'acromégalie), biologique (GH, IGF-I, glycémie) et ophtalmologique (étude du champ visuel). En cas d'aggravation tumorale, une IRM sans produit de contraste s'avère indispensable et le traitement médical ne sera réintroduit qu'en cas de réelle nécessité.
- Le fœtus est suivi mensuellement par échographie morphologique pour prévenir une macrosomie en cas de diabète ou un RCIU en cas de traitement par un analogue de la somatostatine.

RÉFÉRENCES

- BETEA D, VALDES SOCIN H, HANSEN I et al. Acromégalie et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2002, 63 : 457-463.
- BRONSTEIN MD, SALGADO LR, DE CASTRO MUSOLINO NR. Medical management of pituitary adenomas : the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary*, 2002, 5 : 99-107.
- CARON Ph. Acromégalie et grossesse. In : Ph Caron. *Pathologie hypophysaire et grossesse*. Paris, Springer, 2007 : 67-77.
- CARON Ph, GERBEAU C, PRADAYRAL L. Maternal fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med*, 1995, 333 : 601-602.
- FASSNACHT M, CAPPELAR B, ARLT W et al. Octreotide LAR treatment through pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55 : 411-415.
- FEUILLERAT C. Acromégalie et grossesse. Thèse n° 43, Clermont-Ferrand, 2002.

ADÉNOME DE CONN

L'affection

L'adénome de Conn est une tumeur corticosurrénalienne unilatérale responsable d'une hypersécrétion d'aldostérone (hyperaldostéronisme primaire) par la zone glomérulée. Cela entraîne une rétention sodée (réabsorption du Na^+ en échange du K^+ et H^+), une fuite urinaire de K^+ et H^+ et une mise au repos du système rénine-angiotensine. Il se caractérise ainsi par une HTA, une hypokaliémie et une activité rénine plasmatique basse.

La femme est plus touchée que l'homme et la maladie apparaît généralement entre 30 et 50 ans. Les *signes cliniques* sont une HTA, une asthénie, une intolérance à l'effort, des crampes, des paralysies intermittentes, des paresthésies, des céphalées, des palpitations, une polyurie et des crises de tétanie.

Le *diagnostic* repose sur le bilan biologique effectué après un régime normosodé, sans traitement antihypertenseur. On réalise un bilan électrolytique sanguin et urinaire pendant trois jours, qui retrouve une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une natriémie normale, une augmentation de la kaliurèse et une natriurèse normale. On effectue alors un dosage de l'aldostérone et de l'activité rénine plasmatique en position couchée puis debout : on note un hyperaldostéronisme et une rénine effondrée, non stimulable par l'orthostatisme.

En cas de diagnostic positif, une tomodensitométrie avec produit de contraste est réalisée afin de visualiser l'adénome et d'éliminer une autre cause comme une hyperplasie bilatérale des surrénales.

Le *traitement* est chirurgical et la maladie curable.

La *fréquence* de l'adénome de Conn est mal connue dans la population générale. Il est rare puisqu'il ne représente que 5 pour 1 000 HTA explorées.

Ses effets sur la grossesse

La fertilité n'est pas influencée par cette pathologie.

Les *risques* sont d'abord dus à l'HTA, entraînant une morbidité et une mortalité périnatales (chez 5 à 10 p. 100 des femmes), une pré-éclampsie ou, pour le fœtus, un RCIU, une mort fœtale in utero ou des lésions placentaires. Par ailleurs, l'hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque. Une supplémentation mal équilibrée peut donner une hyperkaliémie fœtale responsable d'une hypovolémie chez le nouveau-né qui nécessite une assistance respiratoire jusqu'à la correction des troubles métaboliques. L'hypovolémie peut aussi provoquer un infarctus du placenta.

Il faut donc évoquer ce diagnostic devant une *HTA chronique* et une *hypokaliémie* résistant aux traitements. On réalise alors une mesure de la rénine et de l'aldostérone en position couchée et de l'excrétion urinaire de l'aldostérone en l'absence de médicament interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (bêtabloquants ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II). Le diagnostic est posé avec certitude devant une dissociation franche des résultats.

Lorsque le diagnostic est assuré, après localisation par tomодensitométrie ou si l'HTA est inquiétante et mal équilibrée, on peut proposer une intervention par coelioscopie (surrénalectomie unilatérale par abord sous-costal, sous anesthésie générale) lors du deuxième trimestre, sous contrôle tensionnel pré- et péri-opératoire et avec un monitoring fœtal.

Dans les autres cas, un traitement antihypertenseur est prescrit, éventuellement associé au labétolol si nécessaire. La spironolactone est contre-indiquée au premier trimestre car elle peut entraîner une féminisation fœtale, mais peut être administrée à partir du deuxième trimestre. Une supplémentation en vitamine K est souvent nécessaire, initialement sous forme injectable puis per os.

Le *suivi de la grossesse* se fait de préférence dans un service de grossesses à haut risque. La surveillance clinique, biologique et échographique doit être au moins mensuelle et la patiente doit faire un autocontrôle tensionnel quotidien.

Les effets de la grossesse sur l'affection

La grossesse peut aggraver l'HTA, avec les répercussions graves maternelles et fœtales qui s'en suivent, mais la grossesse en elle-même n'influence pas l'évolution de l'adénome de Conn.



À retenir

- *L'apparition d'un adénome de Conn au cours de la grossesse est associée à de fortes morbidités et mortalités maternelles (HTA, pré-éclampsie et troubles du rythme cardiaque) et fœtales (mort fœtale in utero, RCIU ou hypovolémie et infarctus du placenta par supplémentation mal équilibrée en potassium). La présence d'une HTA chronique avec une hypokaliémie rebelle doit faire rechercher la pathologie par la mesure de la rénine et de l'aldostérone plasmatique et urinaire.*

- *En cas de certitude diagnostique à la tomodensitométrie ou d'HTA inquiétante, une surrénalectomie unilatérale par coelioscopie est réalisée au deuxième trimestre. Sinon, un traitement par spironolactone (sauf au premier trimestre) plus ou moins associé à du labétalol et de la vitamine K est entrepris.*
- *Les contrôles biologiques, cliniques et échographiques sont mensuels, si possible associés à une autosurveillance tensionnelle quotidienne.*

RÉFÉRENCES

- ABOUD E, DE SWIET M, GORDON H. Primary aldosteronism in pregnancy. *Ir J Med Sci*, 1995, 164 : 279-280.
- FUJIYAMA S, MORI Y, MATSUBARA H et al. Primary aldosteronism with aldosterone-producing adrenal adenoma in a pregnant woman. *Intern Med*, 1999, 38 : 36-39.
- GORON DU RUMAIN C. Adénome de Conn et grossesse. Thèse n° 28, Rennes, 1999.
- KOSAKA K, ONODA N, ISHIKAWA T et al. Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. *Endocrinol J*, 2006, 53 : 461-466.
- LAUNAY P, ROUEFF S, TROPEANO AI. Hypertension artérielle endocrinienne au cours de la grossesse. *Ann Endocrinol*, 2002, 63 : 478-479.
- OKAWA T, ASANO K, HASHIMOTO T et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy : case report and review of the literature. *Am J Perinatol*, 2002, 19 : 31-36.

ADÉNOME HÉPATOCELLULAIRE

L'affection

L'adénome hépatocellulaire est une tumeur hépatique bénigne rare à prédominance féminine marquée (sex-ratio femme/homme de 9/1). L'incidence chez la femme est estimée à 1,2 pour 1 000 000 et la prévalence à 1 pour 100 000.

C'est une tumeur solide, encapsulée et vascularisée, composée d'hépatocytes. Elle siège préférentiellement dans le lobe droit et présente un risque d'évolution spontanée vers la rupture et le saignement intrapéritonéal (30 p. 100) ainsi que de transformation maligne (rare). Le risque de rupture est important quand la taille de la tumeur est supérieure à 5 cm. On note 5 à 10 p. 100 de mortalité en cas de rupture.

Aucun facteur étiologique n'a pu être formellement établi, mais plusieurs arguments plaident en faveur d'une influence des œstrogènes. En effet, cette tumeur survient préférentiellement chez la femme jeune et son incidence est en hausse depuis l'introduction de la pilule œstroprogestative. Ce moyen de contraception augmente le risque de survenue de la maladie, avec un risque relatif estimé entre 10 et 100 chez ses utilisatrices, selon la dose d'éthinylœstradiol utilisée et la durée de l'exposition. Par ailleurs, la prise d'une contraception œstroprogestative favorise l'accroissement tumoral et le risque de rupture, qui est alors estimé à 66 p. 100. Dans la majorité des cas, à l'arrêt de la contraception orale, on note une stabilisation, voire une décroissance de la lésion. Enfin, l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie confirme ces faits. Étonnement, aucun récepteur d'œstrogène n'a pu être mis en évidence sur les cellules tumorales.

La *symptomatologie* est très peu spécifique, ce qui entraîne souvent un retard au diagnostic. Des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques ou de

l'hypocondre droit pouvant irradier vers l'épaule sont le plus souvent retrouvés, et 80 p. 100 des patients sont symptomatiques. La biologie hépatique reste dans les limites de la normale. Le dosage de l' α -foetoprotéine est normal.

L'échographie abdominale, la tomodensitométrie et l'IRM au gadolinium permettent dans la plupart des cas de porter le diagnostic. En cas d'incertitude, ces investigations peuvent être complétées par une scintigraphie aux hématies marquées au technétium 99 ou par une cholestygraphie à la recherche respectivement d'un hémangiome ou d'une hyperplasie nodulaire focale. Si le doute persiste, une exérèse chirurgicale avec analyse anatomopathologique s'impose. La biopsie à l'aiguille fine est possible, malgré un risque hémorragique.

On peut se contenter d'un *suivi échographique* en cas de certitude diagnostique, en l'absence de complications, si la taille est inférieure à 5 cm et si la contraction orale est arrêtée. L'augmentation de la tumeur, une taille supérieure à 5 cm, la majoration des symptômes, la survenue d'une rupture, l'incertitude diagnostique et le désir de grossesse constituent des indications à l'exérèse chirurgicale. La résection est la technique de choix.

Ses effets sur la grossesse

Le risque de *mortalité maternelle* et *foetale* est élevé en cas de survenue de complications au cours de la grossesse (rupture et hémorragie intra-abdominale). La mortalité maternelle est alors estimée entre 44 et 59 p. 100, la mortalité foetale entre 38 et 62 p. 100.

La survenue de *complications* ou leur prévention peuvent nécessiter la résection tumorale au cours de la grossesse. Le second trimestre semble être la période idéale pour la résection tumorale si elle s'avère nécessaire. La chirurgie abdominale entraîne une mortalité foetale de 5,6 p. 100 au second trimestre et de 12 p. 100 au premier, tandis que le risque de prématurité est de 40 p. 100 au troisième trimestre. Cette chirurgie nécessite quelques précautions : légère inclinaison gauche pour éviter la compression de la veine cave, monitoring foetal per opératoire et présence des obstétriciens au bloc. Une tocolyse préventive pourrait être utile au troisième trimestre.

Les effets de la grossesse sur l'affection

L'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie est néfaste avec mise en jeu du pronostic vital. La grossesse doit être fortement *déconseillée* chez toute patiente présentant un adénome hépatocellulaire qui n'a pas été préalablement réséqué en totalité.

La grossesse peut rendre symptomatiques des lésions latentes et majore le risque de rupture et d'hémorragie qui est alors doublé. Ce risque est établi pour des lésions supérieures à 5 cm, et les complications sont majoritairement décrites en fin de grossesse, lors de l'accouchement ou en post-partum. La grossesse augmente la mortalité en cas de complications, elle est alors estimée entre 44 et 59 p. 100. La mortalité foetale est évaluée entre 38 et 62 p. 100. Il n'est pas noté de récidence tumorale pendant la grossesse chez les patientes ayant bénéficié d'une résection préventive totale.

La majorité des adénomes diagnostiqués au cours de la grossesse le sont pendant les deuxième et troisième trimestres.

L'échographie abdominale et l'IRM peuvent être utilisées pendant la grossesse. L'utilisation de produit de contraste est cependant à éviter car il existe un pas-

sage placentaire entraînant une mortalité in utero et un retard de croissance chez l'animal.

En cas de doute diagnostique, l'exérèse chirurgicale est possible et souhaitable, préférentiellement au second semestre. Elle est impérative en cas de complications. Aucune mortalité maternelle n'a été rapportée lors d'une exérèse chez des femmes gravides. La conduite à tenir et les indications chirurgicales restent inchangées. La surveillance doit être étroite.

Il a été proposé de favoriser l'accouchement par césarienne en raison du risque d'hémorragie en fin de grossesse. Ce risque semble plutôt lié à l'influence hormonale qu'à la pression abdominale ; aussi une délivrance par voie basse assistée est-elle possible si la tumeur est asymptomatique et inférieure à 5 cm, en l'absence de complications et si elle est réalisée dans un milieu hautement médicalisé.

La contraception œstroprogestative est contre-indiquée et doit impérativement être arrêtée quand le diagnostic est posé.



À retenir

- L'adénome hépatocellulaire est une tumeur hépatique bénigne rare à prédominance féminine.
- La contraception orale et la grossesse favorisent le développement tumoral et majorent le potentiel de rupture et de saignement intrapéritonéal. La grossesse augmente de manière importante la mortalité imputée aux complications.
- La grossesse est fortement déconseillée, et toute femme qui présente un désir de grossesse doit se voir recommander une exérèse chirurgicale préventive. Il n'y a pas de récurrence tumorale pendant la grossesse quand une résection totale a été réalisée au préalable.
- La survenue d'une grossesse chez une femme présentant un adénome hépatocellulaire non réséqué expose ainsi la mère et le fœtus à un fort taux de complications et de mortalité, essentiellement en fin de grossesse, lors de l'accouchement et en post-partum. Le diagnostic et la surveillance peuvent être réalisés chez la femme gravide par l'échographie abdominale et l'IRM sans produit de contraste. En cas de doute diagnostique, une résection chirurgicale est possible et souhaitable. Il n'a pas été décrit de mortalité maternelle, et l'intervention doit également être réalisée si la taille tumorale dépasse 5 cm ou s'accroît, si les symptômes se majorent ou en cas de complications. Elle se déroule préférentiellement lors du second trimestre car le taux d'avortements spontanés y est plus faible qu'au premier trimestre et celui de prématurité plus faible qu'au troisième trimestre. Une surveillance étroite est possible si la tumeur est inférieure à 5 cm, peu symptomatique et qu'il n'existe pas de complications. Elle sera maintenue 2 mois en post-partum.
- Un accouchement par césarienne est préférable, en maternité de type 3.
- La contraception œstroprogestative est à proscrire.

RÉFÉRENCES

- ATHANASSIOU AM, CRAIGO SD. Liver masses in pregnancy. *Semin Perinatol*, 1998, 22 : 166-177.
- COBEY FC, SALEM RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg*, 2004, 184 : 181-191.
- JABBOUR N, BRENNER M, GAGANDEEP S et al. Major hepatobiliary surgery during pregnancy : safety and timing. *Am Surg*, 2005, 71 : 354-358.
- KAMMULA US, BUELL JF, LABOW DM et al. Surgical management of benign tumors of the liver. *Int J Gastrointest Cancer*, 2001, 30 : 141-146.

NEVEU S, MARÈS P, MARCHAL J et al. Tumeur bénigne du foie au cours d'une grossesse : revue de littérature et conduite à tenir (à propos d'un cas). J Gynécol Obstét Biol Reprod, 1998, 17 : 209-215.

TERKIVARTAN T, DEWILT JHW, DEMAN RA et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. Liver, 2000, 20 : 186-187.

AFIBRINOGENÉMIE CONGÉNITALE

L'affection

L'afibrinogénémie congénitale est une maladie rare (150 cas décrits dans le monde depuis 1920) due à un défaut de synthèse du fibrinogène. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif et touche de façon égale garçons et filles. Elle est plus fréquente dans les familles consanguines. Elle est souvent diagnostiquée en période néonatale devant une hémorragie plus ou moins sévère lors de la chute du cordon ombilical. Plus tard, elle expose à un risque d'hémorragies, notamment viscérales et intracérébrales.

Le *diagnostic* est fondé sur la biologie qui retrouve un taux de plaquettes normal, un temps de saignement et un temps de céphaline activée très allongés, des facteurs de coagulation normaux, un fibrinogène indosable et l'absence de produits de dégradation de la fibrine.

La *prise en charge* est difficile et repose sur la prévention et l'administration de fibrinogène, produit dérivé du sang, aussi bien en période hémorragique qu'en prophylaxie. Chez la femme, la période des règles est à haut risque hémorragique. La contraception œstroprogestative permet de régulariser le cycle et d'encadrer cette période par l'administration de fibrinogène. En cas de désir de grossesse, les injections se font tous les 15 jours afin de prévenir également les saignements associés à l'ovulation.

Ses effets sur la grossesse

Il y a peu de cas décrits de grossesse chez les femmes porteuses d'afibrinogénémie congénitale, mais la prise en charge est relativement bien établie.

L'afibrinogénémie congénitale n'est pas tératogène, la croissance fœtale est normale.

Les femmes porteuses d'un déficit en fibrinogène ont la même fertilité que la population générale. En effet, la conception est toujours naturelle et l'implantation s'effectue sans problème, mais 100 p. 100 des grossesses aboutissent, en l'absence de traitement, à une *fausse couche spontanée* précoce, vers 6 à 7 SA. En effet, le fibrinogène est impliqué dans l'hémostase et son déficit rend le sang incoagulable. De plus, il agit comme une protéine d'adhésion dont l'intégrité est nécessaire à l'insertion et au maintien placentaire. Le mécanisme des fausses couches spontanées est donc à la fois hémorragique et lié à un défaut d'adhésion trophoblastique.

Le seul traitement efficace pour prévenir ces fausses couches spontanées est l'administration, dès 4 à 5 SA, de fibrinogène, aussi souvent que nécessaire, pour maintenir un taux supérieur à 0,6 g/l (au mieux > 1 g/l).