

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).

L'afibrinogénémie congénitale est également responsable d'hématomes rétroplacentaires très précoces (7 SA) dont l'évolution est favorable sous fibrinogène en quelques semaines. Tout au long de la grossesse persiste un risque de décollement placentaire brutal (par rupture des artères spiralées dans la décidua), responsable de souffrance fœtale aiguë évoluant rapidement vers la mort fœtale in utero. Ce risque se majore en début de travail sous l'effet des contractions. Le travail doit donc se faire sous perfusion continue de fibrinogène pour maintenir un taux de 1,5 g/l, voire de 2 g/l. L'accouchement peut se faire par voie basse ou par césarienne sous couvert de perfusions de fibrinogène. L'anesthésie péridurale est possible si le taux de fibrinogène est correct.

La période du *post-partum* s'associe à une réduction des besoins et les doses de fibrinogène peuvent être diminuées, voire stoppées, sans conséquence hémorragique.

Le nouveau-né étant le plus souvent hétérozygote, il n'a pas de manifestation clinique ni biologique de la maladie.

Un autre aspect de l'afibrinogénémie congénitale est l'existence d'un *risque thrombotique paradoxal*. En effet, l'utilisation de cryoprécipités, qui apportent à la fois du fibrinogène et d'autres facteurs de coagulation (facteurs VIII et Willebrand), serait responsable de décollements placentaires, d'hématomes rétroplacentaires et de thromboses veineuses et artérielles du post-partum. Aux États-Unis, où seuls ces produits sont accessibles, ces accidents ont été décrits en association à des micro-infarcissements placentaires à l'étude anatomopathologique des placentas. La question du risque thrombotique en dehors de l'utilisation de ces produits reste posée.

Un *conseil génétique* peut être donné, notamment dans les familles consanguines atteintes. Le problème du *diagnostic prénatal* se pose rarement du fait de la rareté de la maladie et de son caractère autosomique récessif.

Les effets de la grossesse sur l'affection

La grossesse ne modifie pas l'évolution de la maladie, mais l'augmentation physiologique des *besoins en fibrinogène* pendant la grossesse nécessite un apport de fibrinogène toujours croissant jusqu'à l'accouchement (de 2 à 4 g/sem en début de gestation à 12 à 21 g/sem à terme).

Le recours obligatoire aux concentrés de fibrinogène pendant la grossesse expose les femmes aux risques de transmission virale comme pour tous produits dérivés du sang.

La clairance du fibrinogène étant augmentée pendant la grossesse, les taux sanguins varient très vite et les complications hémorragiques peuvent survenir malgré un taux satisfaisant quelques jours auparavant. Des contrôles biologiques fréquents sont donc nécessaires, de même que l'administration régulière de fibrinogène. L'objectif doit être de maintenir un taux au moins supérieur à 0,6 g/l (au mieux > 1 g/l) pendant la grossesse et au moins supérieur à 1,5 g/l (au mieux > 2 g/l) pendant le travail.



À retenir

- L'afibrinogénémie congénitale est une maladie rare due à un déficit en fibrinogène. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif et se manifeste dès la période néonatale par une hémorragie lors de la chute du cordon ombilical.

La biologie confirme le diagnostic en mettant en évidence un sang incoagulable et un fibrinogène indosable. Le risque est la survenue répétée d'hémorragies viscérales ou muqueuses, parfois fatales. Le traitement repose sur l'administration de concentrés de fibrinogène, produits dérivés du sang.

- Chez la femme enceinte, le principal risque est l'interruption spontanée de la grossesse dès 5 à 7 SA et la survenue, au cours de la grossesse et surtout du travail, d'un décollement placentaire fatal pour le fœtus. Le seul traitement permettant d'éviter ces complications est l'apport, dès la troisième semaine de gestation, de fibrinogène, dont les besoins augmentent considérablement jusqu'à l'accouchement. Les taux doivent être maintenus supérieurs à 0,6 g/l (voire 1 g/l) en début de grossesse et supérieurs à 1,5 g/l (voire 2 g/l) pendant l'accouchement et lors d'une césarienne. Le travail se fait sous perfusion continue. La péridurale et l'accouchement par voie basse sont possibles.
- Les besoins diminuent rapidement en post-partum, permettant l'arrêt des perfusions.
- Les nouveau-nés, hétérozygotes, n'ont pas de signe clinique ni biologique de la maladie.

RÉFÉRENCES

- AYGOREN-PURUSUN E, MARTINEZ SAGUER I, RUSICK E et al. Retrochorionic hematoma in congenital afibrinogenemia : resolution with fibrinogen concentrates infusions. *Am J Hematol*, 2007, 82 : 317-320.
- FRENKEL E, DUKSIN C, HERMAN A et al. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy : report of two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 2004, 59 : 775-779.
- KOBAYASHI T, ASAHINA T, MAEHARA K et al. Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest*, 1996, 42 : 66-69.
- KOBAYASHI T, KANAYAMA N, TOKUNAGA N et al. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Br J Haematol*, 2000, 109 : 364-366.
- ROQUE H, STEPHENSON C, LEE MJ et al. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia : a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol*, 2004, 76 : 267-270.

ALAGILLE (SYNDROME D')

L'affection

Le syndrome d'Alagille, ou dysplasie artériohépatique ou paucité ductulaire syndromatique, est une maladie génétique autosomique dominante.

Elle se définit par l'association de cinq signes : une cholestase chronique liée à une paucité des voies biliaires interlobulaires, une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire, des vertèbres « en ailes de papillon », un faciès caractéristique (front bombé, yeux enfoncés dans les orbites, hypertélorisme, racine du nez aplatie, menton pointu et projeté en avant) et un embryotoxon postérieur (anomalie asymptotique de la chambre antérieure de l'œil).

Classiquement, le diagnostic de syndrome d'Alagille est posé lorsque trois des cinq signes sont présents et que l'individu est porteur de mutations du gène *Jagged 1*. Cependant, un sujet peut ne présenter qu'un seul signe de la mala-