

Grossesse en cas de maladies métaboliques à expression hépatique : quels risques pour la mère et l'enfant ?

Pregnancy in metabolic diseases with hepatic expression: what risks for the mother and the child?

Caroline Moreau^{1,2}

Yolaine Joueidi³

Katell Peoc'h^{4,5}

Edouard Bardou-Jacquet⁶

Maëla Le Lous³

Claude Bendavid^{1,2}

Vincent Lavoué³

Lena Damaj⁷

Anne Frédérique Dessein⁸

¹ Laboratoire de biochimie-toxicologie, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, France

² Université de Rennes, Inserm, Inra, Institut NuMeCan, CHU Rennes, France

³ Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Sud CHU Rennes, France

⁴ HUPNVS, UF de biochimie clinique, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, France

⁵ Université Paris Diderot, UFR de médecine Xavier Bichat, Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), Paris, France

⁶ Service des maladies du foie, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, France

⁷ Service de pédiatrie générale et de spécialité, Hôpital Sud CHU Rennes, France

⁸ CHU Lille, Service de biochimie "Hormonologie, métabolisme-nutrition, oncologie", Université de Lille, Lille, France

Résumé. Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont des maladies rares causées par des mutations situées au niveau de gènes codant des enzymes ou des transporteurs. Le déficit qualitatif ou quantitatif de la protéine entraîne une accumulation des métabolites précurseurs et un défaut des produits en aval du point de blocage. Chez les patientes atteintes de MHM, la grossesse est un état susceptible de favoriser une décompensation métabolique. Dans cette revue, nous présentons les atteintes hépatiques décrites au cours de la grossesse dans un contexte de MHM à expression hépatique. Nous détaillons particulièrement les anomalies cliniques et biologiques spécifiquement observées dans la tyrosinémie de type I, la maladie de Wilson et les principaux déficits du cycle de l'urée. En cas de MHM à expression hépatique, selon le déficit, il existe un risque accru de pré-éclampsie et de HELLP syndrome, ainsi que des épisodes d'hyperammoniémie. Une concertation multidisciplinaire est indispensable pour une prise en charge optimale de la femme enceinte atteinte de MHM aussi bien que du nouveau-né à la naissance.

Mots clés : maladie métabolique, grossesse, foie, pré-éclampsie, HELLP syndrome, hyperammoniémie

Abstract. Inborn errors of metabolism (IEM) are rare diseases caused by mutations in genes encoding enzymes or carriers. Qualitative or quantitative protein deficiency induces both an accumulation of precursor metabolites and a lack of products downstream of the blockade. Pregnancy in patients with IEM is a condition likely to promote metabolic decompensation. In this review, we presented liver symptoms described during pregnancy in a context of hepatic IEM. In particular, we detailed clinical and biological abnormalities specifically occurring in tyrosinemia type I, Wilson disease, and main urea cycle defects. In the case of hepatic IEM, depending on the deficit, pregnant women have an increased risk of pre-eclampsia and HELLP syndrome, as well as hyperammonemia. Wilson disease, and principal urea cycle defects. Multidisciplinary consultation is essential for the optimal management of pregnant women with IEM as well as newborns.

Key words: metabolic disease, pregnancy, liver, pre-eclampsia, HELLP syndrome, hyperammonemia

Article reçu le 27 janvier 2019,
accepté le 09 septembre 2019

Correspondance : C. Moreau
<caroline.moreau@chu-rennes.fr>

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont des maladies rares, dont la transmission est le plus souvent autosomique récessive, et dont le diagnostic repose sur une combinaison de critères biologiques et cliniques. Elles sont causées par des mutations situées au niveau de gènes codant des enzymes ou des transporteurs ou par des déficits de synthèse de co-facteurs. Le déficit pondéral ou fonctionnel de la protéine entraîne une accumulation de substrats précurseurs, associé à un défaut de production des métabolites d'aval dans le cas d'un déficit enzymatique, ou un défaut de compartimentation cellulaire ou tissulaire dans le cas où le déficit affecte un transporteur. L'expression de ces maladies s'apparente à un continuum clinique allant des formes les plus sévères, diagnostiquées dans l'enfance, parfois dès la période néonatale, à des formes beaucoup plus frustes dont la révélation est souvent tardive, à l'âge adulte. Dans de rares cas, le diagnostic de MHM peut être posé suite à une décompensation survenue à l'occasion d'une grossesse par exemple [1-4]. En effet, la grossesse représente pour la femme une période de bouleversements métaboliques destinés à promouvoir la croissance fœtale. Ces adaptations, associées à des modifications biologiques et hémodynamiques au cours des deux derniers trimestres de la grossesse, demeurent infra-cliniques chez la majorité des femmes. Cependant, pour certaines, des complications hépatiques peuvent survenir et être associées à une morbidité importante et parfois même à une mortalité. Seule l'extraction fœtale permet alors de stopper la progression de la pathologie chez la mère.

Les MHM sont des maladies systémiques et tous les organes peuvent être atteints. Certaines affectent plus spécifiquement un tissu : il existe notamment des MHM à expression hépatique.

Grâce au développement des techniques de diagnostic et de suivi, associé à une prise en charge thérapeutique et nutritionnelle optimale, la population de patientes atteintes de MHM atteignant l'âge adulte et exprimant un désir de grossesse ne cesse de croître [5, 6]. Or, dans les MHM à expression hépatique telles que la tyrosinémie de type 1, la maladie de Wilson et les déficits du cycle de l'urée, une attention particulière doit être prêtée sur la fonction hépatique lors de la grossesse et en *post-partum*. Le but de cette revue est de faire un état des lieux de la physiopathologie et de la prise en charge de ces pathologies rares dans le cadre de la grossesse. L'objectif est également de guider les cliniciens (hépatologues, gynécologues) et les biologistes sur les différents bilans à réaliser avant, pendant et après la grossesse. Les pathologies présentées ci-après sont les MHM à expression hépatique et pour lesquelles des cas de grossesse ont été rapportés dans la littérature (revue PubMed) détaillant notamment la prise en charge des mères et des enfants et leur évolution.

Modifications hépatiques physiologiques au cours de la grossesse

La grossesse est responsable de modifications de la fonction hépatique [7]. L'activité sérique de la phosphatase alcaline augmente en particulier au troisième trimestre, principalement en raison du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire (augmentation de 2 à 4 fois la normale). L'activité de la γ -glutamyl transpeptidase (GGT) diminue. Les concentrations sériques des protides totaux et de l'albumine diminuent progressivement du fait de l'hémodilution (diminution d'environ 20 % au 2^e trimestre). L'activité des transaminases (ALAT et ASAT) n'est quant à elle pas significativement modifiée au cours de la grossesse. La bilirubine (totale, conjuguée et libre) est plus basse durant la grossesse. L'activité de la 5'-nucléotidase est plus élevée aux deuxième et troisième trimestres, comparativement au premier trimestre de la grossesse. Le taux de prothrombine (TP) qui est utilisé en routine pour évaluer le pronostic des hépatopathies n'est pas diminué au cours de la grossesse normale. Cependant, les concentrations plasmatiques de certains facteurs de la coagulation (I et VIII en particulier) sont augmentées. Des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires ont également été décrites. Cependant, la concentration sérique des acides biliaires totaux, mesurée à jeun, n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse.

Ainsi, dans un contexte de grossesse, toute élévation des ASAT, ALAT, GGT et bilirubine doit être prise en compte et nécessite de plus amples investigations.

Tyrosinémie de type 1

La tyrosinémie de type 1 ou hépato-rénale (OMIM : 276700) est une pathologie de la voie métabolique de la tyrosine dont la prévalence est évaluée à 1 cas sur 2 millions. C'est une pathologie autosomique récessive liée à un déficit en fumarylacétoacétase (FAH). Elle est associée à l'accumulation de maleyl-acétoacétate et de fumaryl-acétoacétate et de leurs dérivés, la succinyl-acétoacétate et de leurs dérivés, la succinyl-acétoacétate. L'accumulation de ces métabolites va entraîner l'inhibition d'autres enzymes, se traduisant par une augmentation de tyrosine, méthionine et d'acide 5-aminolevulinique. Les manifestations cliniques de la tyrosinémie de type 1 sont très variables selon l'âge de survenue des symptômes. Pour autant, le foie est l'organe majeur affecté par la tyrosinémie de type 1 et l'atteinte hépatique se manifeste par une insuffisance hépatique aiguë ou une cirrhose qui peut évoluer vers un hépatocarcinome.

Le traitement repose sur l'administration de nitisonone ou NTBC, inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, une enzyme en amont de la FAH sur la voie catabolique de la tyrosine. La nitisonone empêche la production des métabolites intermédiaires toxiques, le maleyl-acétoacétate, le fumaryl-acétoacétate et la succinyl-acétone. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel/jour. Si la succinyl-acétone est encore détectable dans les urines, la dose de nitisonone peut être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg de poids corporel/jour divisée en 2 prises, avec une dose maximale de 2 mg/kg de poids corporel/jour, en fonction de l'évaluation de tous les paramètres biochimiques.

À ce jour, trois grossesses de patientes présentant une tyrosinémie de type 1 ont été rapportées dans la littérature [8-10] (tableau 1). Les patientes étaient traitées au long terme par NTBC et n'avaient pas d'atteinte hépatique avant leur grossesse. Les patientes ont poursuivi le traitement par NTBC à des posologies de 0,5 à 1 mg/kg/jour, alors que des études réalisées chez l'animal rapportaient une embryotoxique et une fœto-toxicité à ces doses. Aucune patiente n'a présenté d'atteinte hépatique durant la grossesse, grâce à l'effet hépato-protecteur du NTBC. Toutes les patientes ont présenté des taux élevés de tyrosine avec des doses thérapeutiques de NTBC. Seule une patiente a présenté une augmentation de l'alpha-fœto-protéine mais qui était indétectable à la naissance de l'enfant [8]. Elle présentait un pic à 125 ng/mL à la fin de sa grossesse (valeurs normales au troisième trimestre de la grossesse allant jusqu'à 550 ng/mL [11]). Cette augmentation de l'alpha-fœto-protéine est certainement en lien avec la grossesse et non avec la tyrosinémie. En revanche, la tyrosinémie de cette patiente est restée très élevée tout au long de sa grossesse (moyenne autour de 600 µmol/L, normales entre 25-85 µmol/L), induisant une hypertyrosinémie néonatale chez l'enfant qui s'est normalisée en 90 jours avec un développement normal de l'enfant [8]. Cette hypertyrosinémie était également rapportée dans les deux autres cas. Dans le cas rapporté par Vanclooster *et al.* la tyrosinémie du nouveau-né s'est normalisée en 28 jours, la succinylacétone étant indétectable dès la naissance [9]. Dans la description de Segarra *et al.*, l'enfant présentait à la naissance une hypertyrosinémie ; le diagnostic de tyrosinémie de type 1 chez cet enfant ayant été fait à deux semaines de vie, à distance de l'imprégnation maternelle de tyrosine et de NTBC [10]. L'enfant ne présentait pas d'atteinte hépatique à la naissance grâce à la protection hépatique exercée par le NTBC *in utero*, et l'alpha-fœto-protéine était dans les limites de la normale. Un traitement précoce et à vie par NTBC est associé à un très bon pronostic [12].

En conclusion, poursuivre le traitement par NTBC jusqu'à 1 mg/kg/jour au cours de la grossesse chez des patientes atteintes de tyrosinémie de type 1 ne semble pas exposer

à une embryotoxique et une fœto-toxicité et permet de protéger le foie maternel et le foie fœtal des atteintes hépatiques en lien avec la tyrosinémie. L'arrêt du traitement par NTBC au cours de la grossesse exposerait les mères à un risque d'insuffisance hépatique aiguë, de crises neurologiques et peut-être même de développement d'hépatocarcinome. Ces conclusions restent néanmoins à être validées sur des cohortes plus importantes.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire, est une maladie autosomique récessive du métabolisme du cuivre (OMIM : 277900) dont la prévalence est de 1-9/100 000. Cette pathologie est liée à une mutation du gène codant le transporteur ATP7B, hautement exprimé dans le foie, le rein et le placenta. Il en résulte une accumulation tissulaire de cuivre, à l'origine des troubles observés, hépatiques et/ou neurologiques [13, 14]. Les symptômes hépatiques apparaissent généralement chez les patients âgés de 8 à 20 ans par le biais d'une décompensation aiguë de cirrhose avec ictère et insuffisance hépatique. Le diagnostic des formes à manifestations neurologiques prédominantes est généralement plus tardif, bien qu'une cirrhose soit presque systématiquement associée. Le diagnostic biologique repose sur l'exploration du métabolisme du cuivre (céruleplasminémie, cuivre plasmatique, cuivre échangeable réactif, cupurie).

À ce jour, les traitements sont essentiellement les chélateurs du cuivre (D-pénicillamine à la dose usuelle adulte de 1 500 à 1 800 mg/jour, Trientine à la dose usuelle adulte de 1 500 mg/jour) et le zinc (à la dose usuelle adulte de 150 mg/jour), dont il est recommandé de diminuer les posologies au cours de la grossesse [14]. La transplantation hépatique est réservée aux hépatites fulminantes et aux cirrhoses à un stade terminal.

De nombreuses grossesses de patientes atteintes de maladies de Wilson ont été décrites dans la littérature, et les complications hépatiques de ces patientes en cours de grossesse sont multiples : stéatose, pré-éclampsie, syndrome d'hémolyse avec élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie (HELLP syndrome) ou encore décompensation fatale d'une cirrhose hépatique préexistante [15-17]. Une récente étude présente 282 grossesses chez 136 patientes atteintes de maladie de Wilson [18]. La présentation initiale était hépatique chez 54 % des patientes et une cirrhose hépatique était retrouvée chez 38 patientes, avec un total de 80 grossesses : chez ces patientes, le pourcentage de fausses-couches était de 26 %. La présence d'une cirrhose hépatique au diagnostic n'était pas significativement associée à une augmentation des avortements spontanés, comparativement aux patientes sans cirrhose. De plus, une

Tableau 1. Grossesses rapportées dans la littérature de patientes atteintes de tyrosinémie de type 1.

Référence	Kassel 2015 [8]	Vanclooster 2011 [9]	Segarra 2010 [10]
Age maternel (années)	16	19	20 ans et 9 mois
Age au diagnostic	14 mois	3 ans	11 mois
Traitement avant grossesse	NTBC	NTBC 0,5 mg/kg/j	NTBC
Traitement pendant la grossesse	NTBC 1 mg/kg/jour	NTBC 0,5 mg/kg/j	NTBC 60 mg/j 0,6 mg/kg/j
Atteinte hépatique	Augmentation d'αFP durant la grossesse indétectable à la naissance de l'enfant	Pas d'atteinte hépatique durant la grossesse	Pas d'atteinte hépatique durant la grossesse
Terme de la grossesse (SA)	37	41	41
Poids de naissance (grammes)	2 900	2 950	2 615
Sexe de l'enfant (1 : garçon, 0 : fille)	0	0	0
Évolution de l'enfant	Développement normal	Développement normal	Tyrosinémie de type 1 (révélée à 2 semaines de vie : tyrosinémie, αFP et succinylacétone normaux à la naissance) Examen clinique et développement mental normaux
Évolution maternelle	Normale	Normale	Normale

ND : non disponible ; SA : semaines d'aménorrhée ; αFP : alpha-fœtoprotéine.

modification de la fonction hépatique a été mise en évidence au cours de 16 grossesses chez 14 patientes : deux patientes ont présenté une hyperbilirubinémie avec augmentation des transaminases à la fin du premier trimestre de grossesse, six patientes avaient une augmentation isolée des transaminases, cinq patientes ont présenté une thrombopénie, une patiente a eu une diminution des facteurs de coagulation, une patiente a présenté une cholestase gravidique et un HELLP syndrome. Toutes ces patientes étaient traitées au cours de leur grossesse (neuf par D-pénicillamine, trois par Trientine et deux par des sels de zinc), cependant aucune donnée n'est disponible quant aux posologies de ces différentes thérapeutiques. Chez ces 14 patientes, l'atteinte hépatique a été résolutive après la délivrance [18]. Pfeiffenberger *et al.* ne donnent pas de détails quant aux résultats biologiques obtenus (données qualitatives et non quantitatives) et il n'est pas possible d'après les données disponibles d'évaluer précisément l'importance des cytolyses et autres atteintes hépatiques décrites. Les résultats présentés décrivent simplement une altération de la fonction hépatique. Une comparaison des patientes par groupe aurait probablement permis une meilleure compréhension et analyse des résultats (comparaisons patientes Wilson enceintes versus Wilson non enceintes, ou des patientes Wilson enceintes avec ou sans cirrhose par exemple).

En conclusion, la prise en charge des grossesses de patientes atteintes d'une maladie de Wilson est aujourd'hui bien maîtrisée : il est recommandé, dans les formes hépatiques

comme dans les formes neurologiques de la maladie, de poursuivre le traitement en place avec une adaptation des posologies. Les auteurs recommandent une dose quotidienne de 150 mg de zinc, et pour les agents chélateurs, une dose quotidienne de 600 (à 900) mg le premier et second trimestre de la grossesse et une réduction à 300 (à 600) mg de la fin du second trimestre à l'accouchement. Le Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) de la maladie de Wilson¹ recommande une réduction des doses sous contrôle de la cuprurie des 24 heures (environ 600 à 900 mg par jour pour les chélateurs du cuivre ; pour le Wilzin®, 75 mg par jour si la cuprurie est inférieure à 100 µg par 24 heures, et 150 mg par jour si elle est supérieure à 100 µg par 24 heures). Aucune recommandation n'est faite quant au suivi biologique au cours de la grossesse. En raison d'un risque accru de décompensation de cirrhose hépatique pré-existante, de stéatose, de pré-éclampsie, de HELLP syndrome, un suivi biologique rigoureux de la fonction hépatique dès le premier trimestre de la grossesse est nécessaire chez ces patientes. Celui-ci doit comprendre le dosage des transaminases, GGT, bilirubine, protidémie et albuminémie, numération de la formule sanguine, facteurs de la coagulation. La fréquence de répétition des examens dépendra des résultats de ceux-ci et du terme de la grossesse.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds_wilson_web_revu_afssaps.pdf

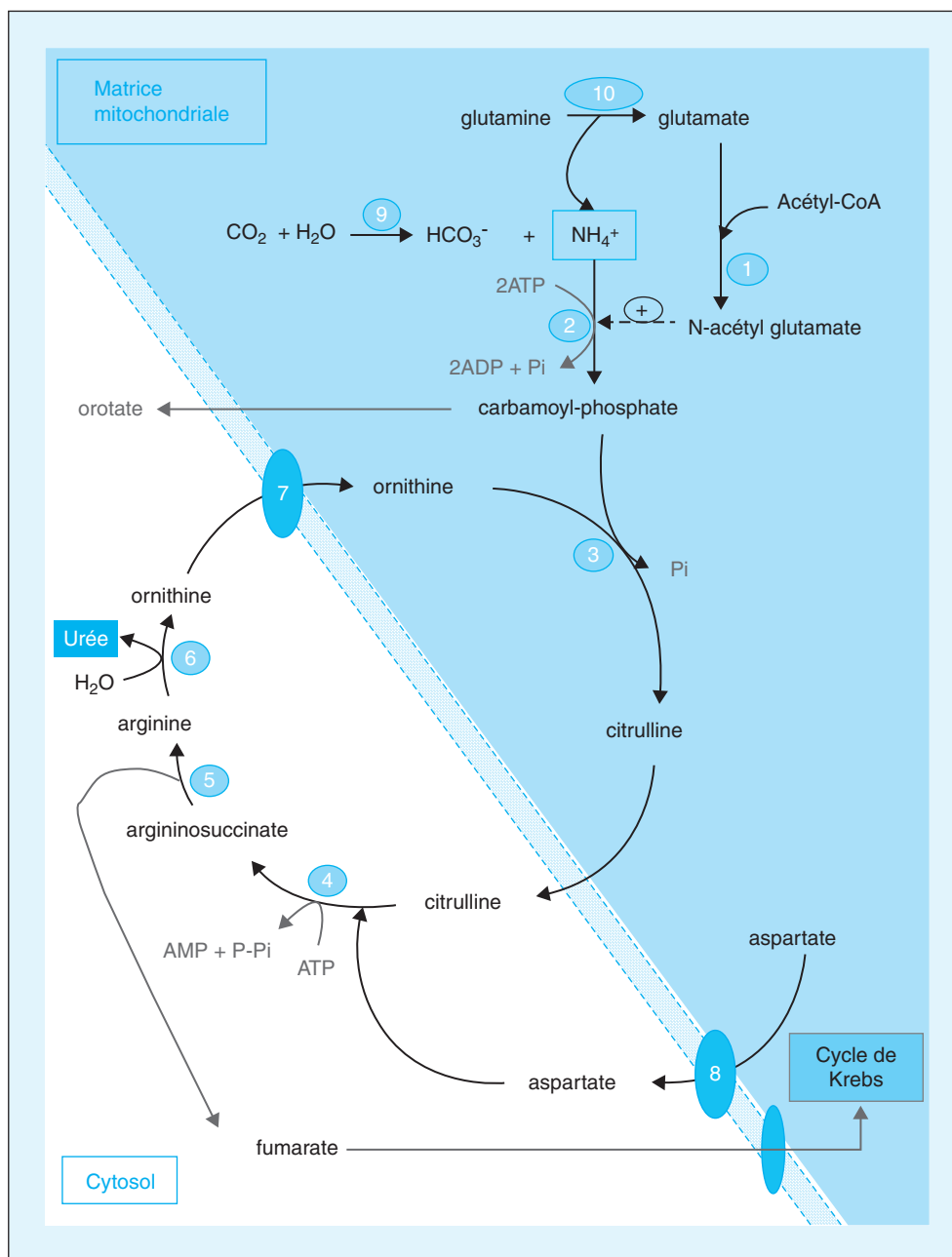


Figure 1. Représentation schématique du cycle de l'urée ou cycle de l'ornithine. Ce cycle, un des premiers cycles métaboliques décrits, permet à l'organisme de détoxifier l'ammonium (NH_4^+). En cas de dysfonctionnement, l'augmentation de l'ammoniémie sanguine peut entraîner une encéphalopathie hépatique. 1 : N-acétylglutamate synthétase (NAGS) ; 2 : carbamylphosphate synthétase 1 (CPS1) ; 3 : ornithine transcarbamylase (OTC) ; 4 : argininosuccinate synthétase (ASS) ; 5 : argininosuccinate lyase (ASL) ; 6 : arginase (ARG) ; 7 : transporteur mitochondrial de l'ornithine ; 8 : transporteur mitochondrial aspartate-glutamate ; 9 : anhydrase carbonique ; 10 : glutaminase.

Déficits du cycle de l'urée

Le cycle de l'urée permet la prise en charge et l'élimination de l'azote endogène ou exogène par détoxication de l'ammoniaque (toxique pour les noyaux gris centraux) sous forme d'urée, petite molécule soluble et non toxique.

Ce cycle est assuré par six enzymes (*figure 1*), chacune pouvant être déficiente, alors responsable de déficit primaire du cycle de l'urée. Des déficits secondaires du cycle de l'urée peuvent apparaître en affectant d'autres voies métaboliques (aciduries organiques par exemple). Dans les formes tardives ou chroniques, diagnostiquées notam-

ment chez l'adulte, le tableau clinique combine des troubles digestifs d'allure non spécifique, une hépatomégalie et une insuffisance hépatique, un tableau neurologique voire psychiatrique.

Un déficit du cycle de l'urée peut être suspecté devant ce tableau clinique caractéristique, associé à une hyperammoniémie. Le diagnostic biochimique repose sur l'interprétation conjointe d'une chromatographie des acides aminés plasmatiques, urinaires et d'une chromatographie des acides organiques urinaires, avec quantification de l'acide orotique. En dehors du déficit en ornithine transcarbamylase (OTC) dont la transmission est liée à l'X, tous ont une transmission autosomique récessive.

Le traitement d'urgence vise à une élimination la plus rapide possible de l'ammoniaque. Il associe : 1) un arrêt immédiat de l'apport protidique et une supplémentation calorique (glucose) afin de relancer l'anabolisme, 2) une élimination du toxique par l'épuration extrarénale et l'utilisation de chélateurs d'ammoniaque, 3) l'administration (selon le déficit en cause) d'arginine et/ou de citrulline à des fins anaplérotiques. Au long cours et en dehors de tout épisode de décompensation, la thérapeutique repose sur une restriction de l'apport protéique, une supplémentation en acides aminés essentiels et la prise de chélateurs de l'ammoniaque si besoin, le but étant d'éviter toute hyperammoniémie.

Déficit en ornithine transcarbamylase

Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC ; OMIM : 311250) est le plus fréquent des déficits du cycle de l'urée avec une incidence estimée à 1/14 000. Biologiquement, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperammoniémie associée à une hyperglutaminémie, une hypocitrullinémie et une hypoargininémie. Dans les urines, la chromatographie des acides organiques met en évidence une augmentation majeure de l'acide orotique.

Une grossesse dans un contexte de déficit en OTC constitue un véritable challenge, aussi bien pendant la grossesse que lors de l'accouchement ou en *post-partum*, du fait de l'état catabolique, du risque d'hyperammoniémie et d'encéphalopathie. La littérature rapporte de nombreuses grossesses menées sous chélateurs, régime hypoprotidique et compléments d'acides aminés [1, 5, 19-23]. Ces grossesses étaient parfois émaillées d'épisodes hyperammonémiques au cours du suivi [1, 5, 19] ou plus souvent au cours du *post-partum* faisant courir à chaque fois un risque maternel [5, 19-22, 24-26] (tableau 2). En dehors des situations d'hyperammoniémie pendant la grossesse ou en *post-partum* rapportées dans la littérature et en lien avec le déficit enzymatique, les atteintes hépatiques décrites dans la littérature sont la pré-éclampsie et

l'*hyperemesis gravidarum* (tableau 2). Pour deux patientes, les atteintes hépatiques ont mené à l'interruption médicale de la grossesse [1, 2]. L'hyperammoniémie du *post-partum*, quasiment systématique dans les descriptions de la littérature, ne semble pas corrélée à une atteinte hépatique au cours de la grossesse : en effet, des patientes ont présenté des grossesses sans atteinte hépatique, avec ou sans traitement, et une hyperammoniémie du *post-partum* [19, 20, 22, 25]. D'autres patientes, au contraire, présentent une hyperammoniémie au cours de leur grossesse sans hyperammoniémie du *post-partum* [23].

Mendez-Figueroa *et al.* ont proposé un algorithme pour la prise en charge de ces patientes. Celui-ci repose notamment sur la détermination du sexe fœtal, le suivi mensuel du profil des acides aminés plasmatiques et de l'ammoniémie, d'un suivi nutritionnel rigoureux et de la délivrance à 39 semaines d'aménorrhée. L'administration de benzoate de sodium, d'Ammonul, d'arginine, de glucose, d'insuline et de citrulline est également recommandée en cas de décompensation au cours de la grossesse et un protocole de prise en charge du *post-partum* est également proposé [27].

Déficit en argininosuccinate synthase ou citrullinémie de type 1

Le déficit en argininosuccinate synthase (ASS) ou citrullinémie de type 1 (CTLN1) (OMIM : 215700) est un déficit primaire du cycle de l'urée dont le diagnostic est généralement posé dans la période néonatale, sur la base d'une augmentation de la concentration de citrulline plasmatique et urinaire associée à une diminution de l'arginine et à une augmentation de la glutamine et de l'alanine plasmatiques. L'acide orotique urinaire peut également être élevé. Le traitement consiste en un régime hypoprotidique, une supplémentation en arginine et une prise en charge adaptée à l'occasion des épisodes de décompensation. À ce jour, la littérature est riche en cas de diagnostics prénataux de CTLN1 mais reste pauvre en matière de descriptions de grossesses menées par des patientes CTLN1 [3, 4, 28-31]. Pour certaines, aucune atteinte hépatique n'est à noter [28] ou aucun élément clinico-biologique n'est disponible [29]. Ito *et al.* et Sinclair *et al.* ont présenté deux descriptions d'insuffisance hépatique aiguë survenue pendant des grossesses de femmes CTLN1, l'une ayant nécessité une interruption médicale de grossesse pour sauvetage maternel, l'autre ayant eu une issue favorable [3, 4] (tableau 3). Il s'agissait dans les deux cas d'une maladie non diagnostiquée avant la grossesse. Ainsi, en cas de grossesse chez une femme CTLN1, il paraît indispensable de surveiller l'ammoniémie et la fonction hépatique tout au long de la grossesse.

Tableau 2. Grossesses rapportées dans la littérature de patientes atteintes de déficit en OTC.

Référence	Age maternel	Age au diagnostic	Traitement avant grossesse	Traitement pendant la grossesse	Atteinte hépatique	Terme de la grossesse	Poids de naissance (g)	Sexe de l'enfant (1 : garçon, 0 fille)	Évolution de l'enfant	Évolution maternelle
Arn 1990 [25]	21	ND	ND	ND	Aucune	38	2 760	1	Bonne évolution	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i> et décès d'œdème cérébral
	Cas 2	22	ND	ND	Aucune	ND	ND	ND	ND	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Schimanski 1998 [1]	24	24 (pendant la grossesse)	Aucun	Benzoate de Na	Insuffisance hépatique avec hyperNH ₃	Interruption de grossesse				
Cordero 2005 [19]	Grossesse 1	24	8	Aucun	Aucune	ND	ND	0 non malade	Bonne évolution	Bonne évolution
	Grossesse 2			Aucun	Aucune	ND	ND	1 non malade	Bonne évolution	Déficit mental, encéphalopathie avec hyperNH ₃ du <i>post-partum</i> (J3)
	Grossesse 3			Aucun	Aucune	ND	ND	1 non malade	Bonne évolution	
	Grossesse 4			Benzoate de Na 0,25 g/kg toutes les 6 heures après le <i>post-partum</i>	Aucune	ND	ND	1 non malade	Bonne évolution	14 jours de benzoate de sodium avant normalisation de l'NH ₃
Tiitonen 2010 [20]	Cas 1, Grossesse 1	23	Enfance	Régime hypoprotidique, citrulline, phénylbutyrate de Na et benzoate de sodium		Interruption de grossesse				
	Cas 1, Grossesse 2			À la fin de la grossesse avant césarienne, glucose, benzoate de sodium, arginine	Aucune	37	2 830	0 même mutation que la mère	Bonne évolution	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Celik 2011 [23]	31	31	ND	Régime hypoprotidique, phénylbutyrate de Na, arginine, ornithine, lysine	HyperNH ₃	ND	ND	1 non malade	Bonne évolution	Bonne évolution

Tableau 2. (Suite).

Référence	Age maternel	Age au diagnostic	Traitement avant grossesse	Traitement pendant la grossesse	Atteinte hépatique	Terme de la grossesse	Poids de naissance (g)	Sexe de l'enfant (1 : garçon, 0 fille)	Évolution de l'enfant	Évolution maternelle
Cas 1	43	10	Régime hypoprotidique, ornithine et carnitine	Régime, calcium, arginine, citrulline +/- dextrose	Pré-éclampsie	37	2 630	0 non malade	Bonne évolution	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Ituk 2012 [21]	33	2	Régime hypoprotidique, carnitine, citrulline, phénylacétate de Na	Régime hypoprotidique, citrulline, phénylacétate de Na	Pré-éclampsie	38	2 980	1 déficit en OTC	Décédé à J10 déficit en OTC	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Cas 1	24	ND	ND	Benzoate de Na, Citrulline, Vit B6, vit B9, Héparine, supplémentation en acides aminés	HyperNH ₃	37	2 830	ND	Bonne évolution	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Langendonk 2012 [5]	27	ND	ND	Benzoate de Na, Citrulline, Vit B6, Vit B9, Héparine, supplémentation en acides aminés	HyperNH ₃	Interruption de grossesse			OTC	ND
Lamb 2013 [22]	29	Enfance	Régime hypoprotidique, benzoate de Na, phénylbutyrate de Na, arginine	Régime hypoprotidique, hypoprotidique, benzoate de Na, phénylbutyrate de Na, arginine	Aucune	40+4	3 050	1 non malade	Bonne évolution	HyperNH ₃ du <i>post-partum</i>
Nakajima 2014 [2]	28	28 (pendant la grossesse)	Aucun	Hémodialyse	<i>Hyperemesis gravidarum</i>	Interruption de grossesse				

HyperNH₃ : hyperammoniémie ; benzoate de Na : benzoate de sodium ; phénylbutyrate de Na : phénylbutyrate de sodium ; Vit : vitamine.

Tableau 3. Grossesses rapportées dans la littérature de patientes atteintes de déficit en CTLN1.

	Ito 2004 [3]	Sinclair 2014 [4]
Age maternel (années)	24	19
Age au diagnostic	Pendant la grossesse	Pendant la grossesse
Traitement avant grossesse	Aucun	Aucun
Traitement pendant la grossesse	Régime hypoprotidique et arginine au diagnostic	Régime hypoprotidique et arginine au diagnostic
Atteinte hépatique	Insuffisance hépatique avec hyperNH ₃	<i>Hyperemesis gravidarum</i> avec insuffisance hépatique (ASAT et ALAT augmentées et INR > 5)
Terme de la grossesse (SA)		36
Poids de naissance	Interruption de grossesse	ND
Sexe de l'enfant (1 : garçon, 0 fille)		0
Évolution de l'enfant		Bonne
Évolution maternelle	Décédée 8 mois après le diagnostic (insuffisance hépatique)	Bonne

ND : non disponible ; SA : semaines d'aménorrhée ; INR : *international normalized ratio* ; hyperNH₃ : hyperammoniémie.

Autres troubles du cycle de l'urée

Déficit en carbamylphosphate synthétase

Le déficit en carbamyl-phosphate synthétase (CPS1) (OMIM : 237300) a une prévalence estimée à 1/100 000. Biologiquement, il est retrouvé une hyperglutaminémie et une hyperalaninémie, associées à une hypocitrullinémie et une hypoargininémie. L'acide orotique urinaire n'est pas augmenté.

Deux descriptions de grossesses chez des patientes porteuses de déficit en CPS ont été publiées : Eather *et al.* et Kotani *et al.* rapportent chacun le cas d'une patiente (41 et 27 ans respectivement) ayant présenté une hyperammoniémie avec tableau neurologique, l'une durant la grossesse [32], l'autre en *post-partum* [33]. Pour ces deux femmes, le diagnostic de déficit en CPS a été établi après cet épisode.

Déficit en argininosuccinate lyase

Biologiquement, le diagnostic du déficit en argininosuccinate lyase ou acidurie argininosuccinique (ASL) (OMIM : 207900) repose sur la mise en évidence d'une hyperglutaminémie et d'une hyperalaninémie, associées à une augmentation de l'argininosuccinate plasmatique et une hypoargininémie. L'acide orotique urinaire est augmenté. De rares grossesses de patientes ASL sont décrites [34-36]. Il a été rapporté une grossesse avec pré-éclampsie sans hyperammoniémie [34] et deux cas de grossesses contrôlées sans hyperammoniémie ni atteinte hépatique [35, 36]. Durant chacune de ces grossesses, les patientes suivaient un régime pauvre en protéines avec une supplémentation en arginine [34-36].

Synthèse

De nombreuses descriptions de grossesses à issue favorable chez des femmes atteintes de déficit du cycle de l'urée ont été publiées, notamment pour des déficits en OTC, en argininosuccinate synthase, en argininosuccinate lyase ou encore en carbamylphosphate synthétase [19, 27, 33-35]. Les atteintes hépatiques sont finalement assez rares (pré-éclampsie et insuffisance hépatique (*tableaux 2 et 3*), le risque principal et l'enjeu majeur étant l'hyperammoniémie, essentiellement lors du *post-partum*, survenant généralement entre 3 et 14 jours après la délivrance [24, 25, 33]. Cette observation peut s'expliquer par un stress métabolique relatif aux changements liés à l'accouchement et à une augmentation de la charge de protéines suite à l'involution de l'utérus. Une hypothèse a également été émise selon laquelle le foie d'un fœtus sain détoxifierait l'ammoniaque maternel, et que cette « symbiose » prendrait fin après la délivrance [25]. Le suivi biologique doit donc reposer sur le dosage de l'ammoniémie, la chromatographie des acides aminés plasmatiques et le dosage de l'orotate urinaire, ainsi que dosage des transaminases, GGT, bilirubine, protidémie et albuminémie, numération de la formule sanguine, facteurs de la coagulation.

Autres MHM à expression hépatique

Glycogénose de type 1 (GSD)

Également appelée maladie de Von Gierke, cette pathologie se caractérise par une intolérance au jeûne avec des

hypoglycémies sévères, un retard de croissance et une hépatomégalie par accumulation de glycogène et de graisse dans le foie associée à un risque accru d'adénome hépatique, tumeur hépatocytaire bénigne très rare. Une étude multicentrique réalisée en Italie a rassemblé 32 femmes atteintes de glycogénose de type I (25 GSD Ia et 7 GSD Ib) [37] et décrit leurs atteintes hépatiques (antécédent d'adénome hépatique –n = 18– ; transplantation hépatique du fait d'adénomes hépatiques multiples –n = 1–). Il est rapporté au cours de l'étude huit grossesses : six grossesses chez cinq patientes GSD Ia et deux grossesses chez une patiente GSD Ib. Cinq de ces patientes présentaient des adénomes hépatiques multiples. Une patiente avec une GSD Ia a présenté une augmentation de la taille d'un adénome hépatique préexistant et développé des adénomes multiples les années suivantes. La patiente avec une GSD Ib a développé son premier adénome hépatique au cours de sa première grossesse, et de multiples adénomes au cours de la seconde un an plus tard [37]. Dans les adénomes hépatiques, les auteurs recommandent un suivi par échographie hépatique, avant, pendant et après la grossesse [37]. Des grossesses sans augmentation du nombre et/ou de la taille d'adénomes hépatiques ont également été décrites [38]. Sous régime, une prise en charge précoce et adaptée permet de mener à terme des grossesses dans de bonnes conditions [37, 39, 40].

Galactosémie

La galactosémie classique (OMIM : 230400) est due à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyl-transférase (GALT), enzyme du métabolisme du galactose. L'accumulation de galactose et de ses métabolites toxiques est responsable d'une atteinte du système nerveux central, du foie, des reins et des yeux.

Le diagnostic biologique repose sur la mesure de l'activité de la GALT (*spot test*). Le traitement consiste en une exclusion du galactose et du lactose de l'alimentation.

Du fait d'un hypogonadisme hypogonadotrope, les grossesses spontanées sont rares et les femmes font appel à une aide médicale à la procréation. Ainsi, plusieurs grossesses de patientes ayant une galactosémie ont été décrites dans la littérature, la plupart sans atteinte hépatique au cours de la grossesse, un cas de pré-éclampsie ayant été rapporté [41-46].

Déficit de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras

Quelques rares descriptions de femmes enceintes atteintes de déficits de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras ont été publiées. Seule la patiente porteuse d'un déficit en MCAD (déshydrogénase des acyls-CoA à chaîne moyenne) a présenté une insuffisance hépatique aiguë, qui a permis de poser le diagnostic d'un déficit jusque-

là méconnu [47]. Dans les autres cas, il n'a pas été décrit d'atteinte hépatique, vraisemblablement du fait d'une prise en charge optimale des patientes [48].

Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

Les cytopathies mitochondriales regroupent un nombre important de pathologies dont le point commun est un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'expression clinique est très variable selon la pathologie et selon les organes atteints, avec notamment des encéphalopathies, des atteintes ophtalmiques, des cardiopathies, des épilepsies, des myopathies ou encore des atteintes hépatiques (insuffisance hépatocellulaire, cholestase, hépatomégalie, augmentation des transaminases). Du fait de la sévérité de ces pathologies, les descriptions de femmes atteintes de cytopathies mitochondriales ayant mené une grossesse sont rares. En 2015, de Laet *et al.* ont décrit une cohorte de 60 femmes atteintes du syndrome de MELAS (encéphalopathie mitochondriale avec acidose lactique et accident vasculaire) : 86 grossesses chez 46 femmes ont été rapportées et durant leur grossesse, 11 femmes ont présenté une pré-éclampsie, permettant aux auteurs de suggérer que la pré-éclampsie serait associée à la dysfonction mitochondriale [49]. D'autres auteurs ont également rapporté la survenue de pré-éclampsie chez des patientes atteintes de MELAS [50], contribuant à renforcer cette hypothèse.

Déficit en 3-HMGCoA lyase ou acidurie 3-hydroxy-3-méthyl-glutarique

Cette acidurie organique est liée à un déficit en 3-hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA-lyase, une enzyme-clé de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine. Santosa *et al.* ont décrit le cas d'une patiente atteinte d'un déficit en 3-HMGCoA lyase et ayant mené deux grossesses sans complication, en dehors d'un *hyperemesis gravidarum* [51]. Cette atteinte hépatique n'a pas été décrite dans la série de Langendonk *et al.* rassemblant trois grossesses de patientes présentant ce déficit [5] : sont décrites deux morts fœtales *in utero* et un décès maternel à neuf mois de grossesse suite à une décompensation métabolique sévère.

Maladie de Gaucher et maladie de Pompe

Dans ces deux maladies de surcharge lysosomale, dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients présentent des atteintes hépatiques (cirrhose, fibrose, insuffisance hépatique). Une récente étude menée *via* un registre de la maladie de Gaucher établi en 2010 et portant sur 453 grossesses ne rapporte aucune atteinte hépatique au cours de la grossesse [52]. Dans la maladie de Pompe, de plus en plus de grossesses avec ou sans enzymothérapie substitutive

sont maintenant décrites : il n'a pas été rapporté d'atteinte hépatique pendant la grossesse [53].

Diagnostic et suivi au cours de la grossesse dans un contexte de MHM à expression hépatique

Prise en charge de la grossesse dans les MHM : quelles recommandations ?

De nombreuses MHM ont une expression hépatique : tyrosinémie de type 1, maladie de Wilson, déficits du cycle de l'urée, déficits de la bêta-oxydation des acides gras, cytopathies mitochondriales, intolérance héréditaire au fructose, glycogénoses, galactosémies, maladies de surcharge lysosomales et peroxysomales notamment. Pour certaines de ces MHM à expression hépatique, aucune description de grossesse n'est disponible dans la littérature : maladies peroxysomales, maladies de Niemann Pick B et C, déficit en citrine, déficits de synthèses des acides biliaires, intolérance héréditaire au fructose, CDG syndrome ou encore des déficits en lipase acide lysosomale. Au vu des données de la littérature, lorsque ces pathologies sont diagnostiquées et traitées dès l'enfance, une planification de la grossesse avec une adaptation du régime alimentaire et du traitement peut permettre le plus souvent une issue très favorable, à la fois pour la mère et pour l'enfant, avec un suivi nécessaire tout au long de la grossesse.

Il n'existe pas de recommandations sur la prise en charge des grossesses chez les patientes MHM à expression hépatique. Dans ce contexte, le rôle du biologiste est majeur dans la prise en charge, et s'exerce depuis le bilan pré-conceptionnel jusqu'au *post-partum* et au suivi du nouveau-né.

Bilan pré-conceptionnel

Le bilan pré-conceptionnel doit être adapté à chaque MHM. Il faut être particulièrement vigilant sur le diagnostic de carences vitaminiques, et la suffisance des apports énergétiques en raison de régimes souvent très stricts. Le diagnostic prénatal est rare et doit être étudié au cas par cas. Dans ces MHM à expression hépatique, un bilan hépatique complet avec imagerie et biologie est préconisé.

Prise en charge de l'atteinte hépatique au cours de la grossesse

En l'absence de recommandation formalisée, il est souhaitable, au cours de la grossesse, de mener un suivi métabolique adapté aux patientes et à la pathologie sous-jacente. De manière générale, on observe une meilleure tolérance protéique au cours de la grossesse, le fœtus par-

ticipant à l'épuration de la circulation sanguine de la mère dans les maladies d'intoxication. Dans les déficits du cycle de l'urée (en dehors du déficit en citrine pour lequel il n'existe pas de publication), les grossesses ont une évolution et un terme favorables lorsque le contrôle métabolique est optimal, associant restriction protéidique, apport d'acides aminés essentiels et de vitamines, ainsi qu'un traitement adapté (benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium, citrulline, arginine... mis en place et évalué au cas par cas) avant, pendant et après la grossesse. Pour autant, lorsque les patientes sont atteintes d'une MHM à expression hépatique et entreprennent une grossesse, il est souhaitable de réaliser un bilan hépatique régulier, permettant de détecter le plus précocement possible la mise en place ou l'aggravation de l'atteinte hépatique. L'évaluation de la cirrhose et l'éventuelle hypertension portale existante sont importantes en raison du risque élevé de décompensation. HELLP syndrome et pré-éclampsie sont des atteintes hépatiques spécifiques de la grossesse, et elles sont largement décrites dans les complications hépatiques de la grossesse des patientes avec MHM à expression hépatique. La prise en charge des patientes présentant une pré-éclampsie ou un HELLP syndrome inclut, en dehors de la surveillance clinique par mesure de la tension artérielle, un suivi biochimique des fonctions hépatiques et rénales et un suivi hématologique, notamment de l'hémoglobine et des plaquettes [54]. La protéinurie et la tension artérielle devront donc être suivies avec un soin particulier chez les patientes avec MHM afin d'identifier précocement une pré-éclampsie ou un HELLP syndrome surajoutés. La protéinurie pourra être évaluée par dosage pondéral (protéinurie des 24h) ou par le rapport protéinurie/créatininurie. L'augmentation des transaminases au-delà de 10 à 20 fois les valeurs normales et une hyperbilirubinémie ($> 85 \mu\text{mol/L}$) sont des signes de gravité en cas de pré-éclampsie [55]. Pour autant, l'élévation des transaminases et de la créatininémie, la thrombopénie ou encore l'importance de l'albuminurie semblent avoir un intérêt limité dans la prédiction des complications [54].

Dans les stades précoces de HELLP syndrome, la biologie met en évidence une hémolyse avec hyperbilirubinémie ($> 85 \mu\text{mol/L}$), une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH $> 600 \text{ UI/L}$), une haptoglobine effondrée, une élévation modérée des transaminases (ASAT et ALAT entre 200 et 700 UI/L), et une thrombopénie inférieure à 100 000 G/L. L'intérêt des marqueurs de la balance angiogénique sflT1/PLGF n'a pas à notre connaissance été évalué chez ces patientes.

Après une pré-éclampsie sévère et précoce, un travail conjoint de plusieurs sociétés savantes françaises recommande la recherche d'anticorps anti-phospholipides, et en cas de HELLP syndrome sévère et de stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), une surveillance attentive du

nourrisson et la réalisation d'un profil des acylcarnitines sont recommandés à la recherche d'un déficit de l'oxydation des acides gras chez le nouveau-né.

Suivi du post-partum

Le *post-partum* est une période fréquente de décompensation des MHM, principalement dans les déficits du cycle de l'urée. Le point critique est l'hyperammoniémie du *post-partum*, très fréquente et parfois difficile à normaliser chez les mères symptomatiques ; certains auteurs recommandent une hospitalisation systématique prolongée des mères après la naissance. Chez ces patientes, un suivi strict de l'ammoniémie est donc recommandé en *post-partum*.

En revanche, pour les patientes ayant présenté un HELLP syndrome, une pré-éclampsie ou une SHAG, l'extraction fœtale en urgence ainsi qu'une prise en charge materno-fœtale clinico-biologique adaptée permettent de réduire la mortalité maternelle et infantile [56, 57].

Conclusion

En dehors de la phénylcétonurie et de la maladie de Wilson, il n'existe à ce jour aucune recommandation concernant le management clinique, nutritionnel, biologique et thérapeutique des patientes atteintes de MHM au cours de la grossesse. L'expérience repose aujourd'hui sur des cas cliniques rapportés dans la littérature. Les clés du succès de ces grossesses particulières semblent être la programmation de la grossesse lorsque la MHM est stable, le contrôle métabolique, l'adaptation thérapeutique et la diète ajustée [8, 18, 21, 22, 27, 39, 47, 52]. Une concertation multidisciplinaire rassemblant les métaboliciens cliniciens et biologistes, les généticiens, les hépatologues, les gynécologues-obstétriciens, les néonatalogues et les pédiatres est indispensable pour une prise en charge optimale de la femme enceinte atteinte de MHM aussi bien que du nouveau-né à la naissance.

Aucune donnée n'est à ce jour disponible sur le développement à long terme des enfants exposés *in utero* à un traitement et/ou à des métabolites potentiellement toxiques en lien avec la pathologie maternelle. De par leur pathologie et leur régime, de nombreuses patientes présentent des carences nutritionnelles, et l'impact à long terme de ces carences sur la patiente et le fœtus n'est à ce jour pas connu. Enfin, aucune recommandation quant aux objectifs cibles des paramètres biologiques au cours de la grossesse n'est à ce jour disponible.

Un travail important d'intégration des données cliniques et biologiques reste encore à mener afin d'établir des recommandations qui assureront le meilleur déroulement de grossesse aux patientes atteintes de MHM.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Schimanski U, Krieger D, Horn M, Stremmel W, Wermuth B, Theilmann L. A novel two-nucleotide deletion in the ornithine transcarbamylase gene causing fatal hyperammonia in early pregnancy. *Hepatology* 1996 ; 24(6) : 1413-5.
2. Nakajima H, Sasaki Y, Maeda T, Takeda M, Hara N, Nakanishi K, et al. Antepartum ornithine transcarbamylase deficiency. *Case Rep Gastroenterol* 2014 ; 8(3) : 337-45.
3. Ito S, Kurasawa G, Yamamoto K, Furuta I, Ishihara F, Kobayashi K, et al. A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase gene. *J Gastroenterol* 2004 ; 39(11) : 1115-7.
4. Sinclair M, Ket S, Testro A, Gow PJ, Angus PW. Acute hepatic decompensation precipitated by pregnancy-related catabolic stress: a rare mimic of acute liver failure. *Obstet Gynecol* 2014 ; 123(Suppl. 2) : 480-3.
5. Langendonk JG, Roos JCP, Angus L, Williams M, Karstens FPJ, de Klerk JBC, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35(3) : 419-24.
6. Murphy E. Medical problems in obstetrics: inherited metabolic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015 ; 29(5) : 707-20.
7. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996 ; 23(5) : 1030-4.
8. Kassel R, Sprietsma L, Rudnick DA. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 60(1) : e5-7.
9. Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, Spraul A, Kerckhove KV, Vermeersch P, et al. Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience. *JIMD Rep* 2012 ; 5 : 27-33.
10. Segarra NG, Roche S, Imbard A, Benoist JF, Grenèche MO, Davit-Spraul A, et al. Maternal and fetal tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33(3) : 507-10.
11. Seppälä M, Ruoslahti E. Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 112(2) : 208-12.
12. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015 ; 100(8) : 738-41.
13. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet Lond Engl* 2007 ; 369(9559) : 397-408.
14. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008 ; 47(6) : 2089-111.
15. Masciullo M, Modoni A, Bianchi MLE, De Carolis S, Silvestri G. Positive outcome in a patient with Wilson's disease treated with reduced zinc dosage in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 ; 159(1) : 237-8.

16. Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes* 2013 ; 6 : 421.
17. Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, Kudo J, Shirahama M, Inaba S, *et al.* Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease. *Gastroenterol Jpn* 1991 ; 26(1) : 69-73.
18. Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, *et al.* Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. *Hepatol Baltim Md* 2018 ; 67(4) : 1261-9.
19. Cordero DR, Baker J, Dorinzi D, Toffle R. Ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28(2) : 237-40.
20. Tihtonen K, Uotila J, Lähde J, Salo M, Keskinen P. Risk of hyperammonemic coma in the puerperium: two cases of women with diagnosed and undiagnosed deficiency of urea cycle enzymes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 ; 89(3) : 404-6.
21. Ituk U, Constantinescu OC, Allen TK, Small MJ, Habib AS. Peripartum management of two parturients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Int J Obstet Anesth* 2012 ; 21(1) : 90-3.
22. Lamb S, Aye CYL, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep* 2013 ; 2013.
23. Celik O, Buyuktas D, Aydin A, Acbay O. Ornithine transcarbamylase deficiency diagnosed in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011 ; 27(12) : 1052-4.
24. Peterson DE. Acute postpartum mental status change and coma caused by previously undiagnosed ornithine transcarbamylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102(5Pt 2) : 1212-5.
25. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990 ; 322(23) : 1652-5.
26. Quintero-Rivera F, Deignan JL, Peredo J, Grody WW, Crandall B, Sims M, *et al.* An exon 1 deletion in OTC identified using chromosomal microarray analysis in a mother and her two affected deceased newborns: implications for the prenatal diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010 ; 101(4) : 413-6.
27. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol* 2010 ; 27(10) : 775-84.
28. Potter MA, Zeeman S, Brennan B, Kobayashi K, Gao H-Z, Tabata A, *et al.* Pregnancy in a healthy woman with untreated citrullinemia. *Am J Med Genet A* 2004 ; 129A(1) : 77-82.
29. Gao H-Z, Kobayashi K, Tabata A, Tsuge H, Iijima M, Yasuda T, *et al.* Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat* 2003 ; 22(1) : 24-34.
30. Ohta N, Saito T, Hayashi Y, Sakai N, Saito H, Hiroi M. A case of citrullinemia repeatedly induced by pregnancy. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1996 ; 48(5) : 351-4.
31. Karthikeyan G, Jagadeesh S, Seshadri S, Häberle J. Citrullinemia type 1: genetic diagnosis and prenatal diagnosis in subsequent pregnancy. *Indian Pediatr* 2013 ; 50(10) : 965-6.
32. Eather G, Coman D, Lander C, McGill J. Carbamyl phosphate synthase deficiency: diagnosed during pregnancy in a 41-year-old. *J Clin Neurosci* 2006 ; 13(6) : 702-6.
33. Kotani Y, Shiota M, Umemoto M, Tsuritani M, Hoshiai H. Carbamyl phosphate synthetase deficiency and postpartum hyperammonemia. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203(1) : e10-11.
34. Worthington S, Christodoulou J, Wilcken B, Peat B. Pregnancy and argininosuccinic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 1996 ; 19(5) : 621-3.
35. Mardach MR, Roe K, Cederbaum SD. Successful pregnancy outcome in a woman with argininosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999 ; 22(2) : 102-6.
36. Reid L, Perreault E, Lafrance G, Clarke JTR. Experience with the treatment of argininosuccinic aciduria during pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32(Suppl. 1) : S191-195.
37. Sechi A, Deroma L, Lapolla A, Paci S, Melis D, Burlina A, *et al.* Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36(1) : 83-9.
38. Martens DHJ, Rake JP, Schwarz M, Ullrich K, Weinstein DA, Merkel M, *et al.* Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198(6) : 646.e1-7.
39. Lewis R, Scrutton M, Lee P, Standen GR, Murphy DJ. Antenatal and intrapartum care of a pregnant woman with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 118(1) : 111-2.
40. Ryan IP, Havel RJ, Laros RK. Three consecutive pregnancies in a patient with glycogen storage disease type IA (von Gierke's disease). *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170(6) : 1687-90.
41. Noelmans L, Jacquemyn Y, De Naeyer S, Eyskens F. Pregnancy and galactosaemia. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2006 ; 26(8) : 812-4.
42. Gubbels CS, Kuppens SMI, Bakker JA, Konings CJAM, Wodzig KW, de Sain-van der Velden MGM, *et al.* Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009 ; 91(4) : 1293.e13-16.
43. Gubbels CS, Land JA, Rubio-Gozalbo ME. Fertility and impact of pregnancies on the mother and child in classic galactosemia. *Obstet Gynecol Surv* 2008 ; 63(5) : 334-43.
44. Forges T, Monnier P, Leheup B, Cheillan D, Brivet M, Barbarino A, *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and subsequent spontaneous pregnancies in a patient with classic galactosemia. *Fertil Steril* 2011 ; 95(1) : 290.e1-3.
45. van Erven B, Berry GT, Cassiman D, Connolly G, Forga M, Gautschi M, *et al.* Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2017 ; 108(1) : 168-74.
46. Kimonis V. Increased fertility in a woman with classic galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24(5) : 607-8.
47. Santos L, Patterson A, Moreea SM, Lippiatt CM, Walter J, HENDERSON M. Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30(1) : 103.
48. van Eerd DCD, Brussé IA, Adriaens VFR, Mankowski RT, Praet SFE, Michels M, *et al.* Management of an LCHADD patient during pregnancy and high intensity exercise. *JIMD Rep* 2016 ; 32 : 95-100.

49. de Laat P, Fleuren LHJ, Bekker MN, Smeitink JAM, Janssen MCH. Obstetric complications in carriers of the m.3243A>G mutation, a retrospective cohort study on maternal and fetal outcome. *Mitochondrion* 2015 ; 25 : 98-103.
50. Bell JD, Higgle K, Joshi M, Rucker J, Farzi S, Siddiqui N. Anesthetic management of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome) in a high-risk pregnancy: a case report. *Case Rep* 2017 ; 9(2) : 38-41.
51. Santosa D, Donner MG, Vom Dahl S, Fleisch M, Hoehn T, Mayatepek E, *et al.* Favourable outcome in two pregnancies in a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *JIMD Rep* 2017 ; 37 : 1-5.
52. Lau H, Belmatoug N, Deegan P, Goker-Alpan O, Schwartz IVD, Shankar SP, *et al.* Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: an analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells Mol Dis* 2016 ; 68 : 226-31.
53. Rohman PJ, Scott E, Richfield L, Ramaswami U, Hughes DA. Pregnancy and associated events in women receiving enzyme replacement therapy for late-onset glycogen storage disease type II (Pompe disease). *J Obstet Gynaecol Res* 2016 ; 42(10) : 1263-71.
54. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. *Pre-eclampsia. Lancet Lond Engl* 2016 ; 387(10022) : 999-1011.
55. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15(8) : 897-906.
56. Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19(43) : 7630-8.
57. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19(43) : 7639-46.