

Cholestase gravidique

Christophe Corpechot

*Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires,
Filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant,
Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris*

Cholestase gravidique

Objectifs pédagogiques

- Comment diagnostiquer une cholestase gravidique
- Connaître les complications obstétricales
- Connaître les indications du traitement par Acide Ursodésoxycholique
- Connaître l'association avec le syndrome LPAC

LIENS D'INTÉRÊT

- Intercept Pharma
- GlaxoSmithKline
- Mayoly Spindler
- Abbvie

Cholestase gravidique

Épidémiologie

- **La plus fréquente des maladies hépatiques gravidiques**
- Forme classique avec prurit : 0,2 à 2% des femmes enceintes
- Forme infra-clinique (élévation des AB): 10% des femmes enceintes
- Prévalence élevée en Amérique latine (10-25%)
- Forme familiale non rare: 15%
- Facteurs de risque: multiparité, grossesse gémellaire, FIV
- Incidence plus élevée en hiver

Roger et al. Arch Dermatol 1994

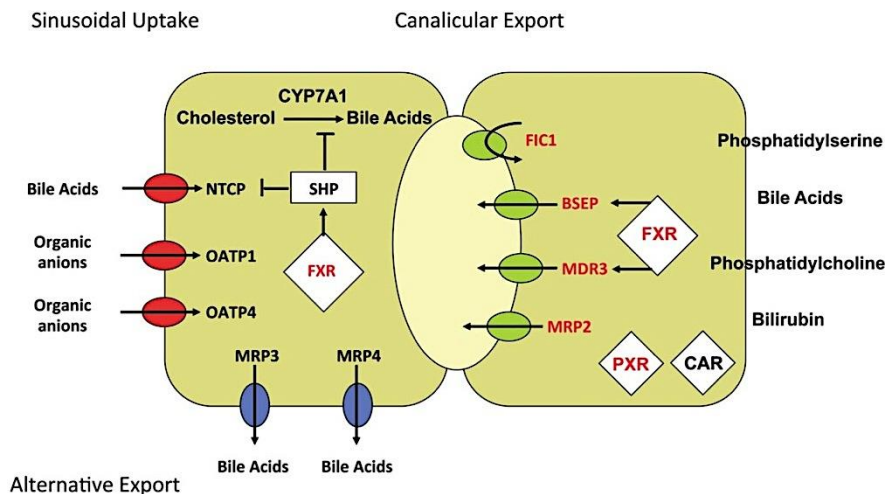
Lunzer et al. Gastroenterology 1986

Geenes et al. World J Gastroenterol 2009

Cholestase gravidique

Physiopathologie

- Déficit génétique des transporteurs biliaires révélé par la grossesse
- Inhibition des transporteurs biliaires par les stéroïdes sexuels
- **Variants rares hétérozygotes de ABCB4 (MDR3): 15%**
- Surreprésentation de l'allèle [C] 1331T>C de ABCB11 (BSEP)
- Hétérogénéité génétique (MDR3, BSEP, FIC1, MRP2, FXR, PXR)



Dixon et al. Obstet Med 2008
Bacq et al. J Med Genet 2009
Keitel et al. Gastroenterology 2006

Cholestase gravidique

Présentation clinique

- Prurit *sine materia* d'apparition tardive (3^{ème} trimestre: 80%)
- Ictère (précédé par prurit): 10%
- Élévation des transaminases (2-10N), mais peuvent être normales
- GGT normale (70%) ou élevée
- **Acides biliaires à jeun > 10 µmole/L: meilleur marqueur**
- Phosphatases alcalines sans intérêt

Marschall et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015

Kondrackiene et al. *World J Gastroenterol* 2008

Williamson et al. *Obstet Gynecol* 2014

Cholestase gravidique

Critères diagnostiques

- A. Prurit sans dermatose évidente
- B. Acides biliaires à jeun $> 10 \mu\text{mole/L}$ et ALAT (généralement) élevées
- C. Absence d'autres causes de prurit, cytolyse ou cholestase**
- D. Disparition des anomalies après l'accouchement

Cholestase gravidique

Prurit et grossesse

Causes spécifiques de la grossesse

Éruption atopique de la grossesse

Dermatose polymorphe de la grossesse

Pemphigoïde de la grossesse

Cholestase gravidique (3% des causes spécifiques)

Causes non spécifiques de la grossesse

Eczéma

Réactions cutanées allergiques

Scabiose

Maladies hépatiques, rénales, thyroïdiennes, hématologiques

Cholestase gravidique

Cytolyse hépatique et grossesse

Causes spécifiques	Causes non spécifiques
Hyperemesis gravidarum	Hépatites virales
Cholestase gravidique	Hépatite médicamenteuse
Pré-éclampsie sévère	Maladies auto-immunes du foie
HELLP syndrome	Maladie vasculaires du foie
Stéatose aiguë gravidique	Hépatite alcoolique
	Stéato-hépatite dysmétabolique
	Maladie vasculaires du foie
	Hémochromatose
	Maladie de Wilson
	Tumeurs du foie
	Obstruction des voies biliaires

Cholestase gravidique

Hépatopathies spécifiques de la grossesse

	Présentation	Manifestations
Hyperemesis gravidarum	Précoce	Vomissements
Cholestase gravidique	Tardive	Prurit
Pré-éclampsie sévère	Tardive	HTA, protéinurie, oedème, insuffisance rénale
HELLP syndrome	Tardive	Pré-éclampsie, douleurs abdominales, hémolyse, thrombopénie
Stéatose aiguë gravidique	Tardive	Douleurs abdominales, vomissements, Polyuro-polydipsie, insuffisance hépatique

Cholestase gravidique

Bilan d'une cytololyse au cours de la grossesse

Hémogramme, plaquettes

Ionogramme sanguin, glycémie

Créatininémie, urémie, uricémie

Protéinurie

Taux de prothrombine

Sérologies A, B, C, E, CMV

Échographie du foie et des voies biliaires

Dosage des acides biliaires sériques (si prurit)

Anticorps anti-mitochondrie et anti-nucléaires (si prurit)

Sérologie et PCR HSV (si fièvre)

Cholestase gravidique

Génotypage des transporteurs biliaires

- **Pas d'intérêt pour le diagnostic**
- Le résultat ne modifie pas la prise en charge
- Peut se discuter dans les cas suivants :
 - Forme familiale (dépistage familial)
 - Persistance d'une cytolyse après l'accouchement
 - Arguments en faveur d'un syndrome LPAC

Cholestase gravidique

Pronostic

Risques fœtaux

- **Mort fœtale *in utero* : 1-2%**
- **Risque x 3 si acides biliaires maternels > 40 μ mole/L**
- Liquide méconial : 27%
- Détresse fœtale : 22%
- Bradycardie fœtale : 14%
- Prématurité : 20-60%
- Détresse néo-natale

Risques maternels

- Hémorragie du post-partum
- **Récidive: 40-60%**

Bacq et al. Hepatology 1997

Glantz et al. Hepatology 2004

Ozkan et al. World J Gastroenterol 2015

Cholestase gravidique

Comorbidités non fortuites

Gravidiques

- Pré-éclampsie
- Diabète gestationnel

Non gravidiques

- **Lithiase biliaire**
- **Syndrome LPAC**
- Hépatite C
- Cirrhose
- Cancer primitif du foie
- Maladies auto-immunes
- Maladies cardio-vasculaires

Wikstrom et al. BJOG 2013

Marschall et al. Hepatology 2013

Poupon et al. Hepatology 2013

Cholestase gravidique

Principes du traitement

Objectif double

- Soulager le prurit
- Diminuer le risque foetal

Prise en charge double

- Médicale
- Obstétricale

Cholestase gravidique

Prise en charge médicale

Traitement anticholestatique

Acide ursodésoxycholique: 10-20 mg/kg/j

Traitement symptomatique

Hydroxyzine: 25-50 mg/j

Rifampicine 300 mg/j (si prurit sévère persistant)

Vitamine K1 10 mg IV (si baisse du TP)

Échanges plasmatiques (en dernier recours)

Cholestase gravidique

Méta-analyses de l'AUDC

Effet bénéfique	Bacq (n=454)	et al. Gurung (n=338)	et al. Grand'Maison et al. (n=836)
Prurit	✓	✓	✓
Transaminases	✓	✓	✓
Acide biliaires	✓	✓	Non évalué
Césarienne	Non évalué	✗	✗
Prématurité	✓	✓	✓
Soins intensifs	✓	✗	✓
Détresse foetale	✓	✗	✗
Mort in utero	✗	✗	✗

Bacq et al. Gastroenterology 2012

Gurung et al. Cochrane Database Syst Rev 2013

Grand'Maison et al. J Obstet Gynaecol Can 2014

Cholestase gravidique

Surveillance maternelle et fœtale sous AUDC

- Prurit: amélioration = 60%, disparition = 40%
- Transaminases, bilirubine, acides biliaires:
 - < 37 semaines: 1x / 2 semaines
 - ≥ 37 semaines: 1-2x / semaine (selon sévérité)
- ALAT: amélioration = 66%, normalisation = 30%
- Acides biliaires: amélioration = 55%
- Hospitalisation ≥ 37-38 SA pour surveillance fœtale:
 - Rythme cardiaque
 - Score de Manning

Cholestase gravidique

Prise en charge obstétricale

- Absence de consensus
- Déclenchement prématuré du travail ($\geq 37-38$ SA)
- Efficacité non prouvée sur la mortalité *in utero*
- Soit systématique (habitudes locales)
- Soit électif en présence de critères de gravité:
 - Baisse du rythme cardiaque fœtal
 - Baisse des mouvements actifs fœtaux
 - Acides biliaires maternels $> 40 \mu\text{mole/L}$
 - Bilirubine totale maternelle $> 30 \mu\text{mole/L}$
 - Antécédent de mort fœtale *in utero*

Davies et al. Gut 1995

Henderson et al. Am J Obstet Gynecol 2014

Chappell et al. BMJ 2012

Cholestase gravidique

Les points forts

- La cholestase gravidique est la plus fréquente des maladies hépatiques gravidiques
- Elle est caractérisée par un prurit en fin de grossesse associé à une élévation des acides biliaires et des transaminases réversibles après l'accouchement
- La cholestase gravidique augmente le risque de mort fœtale *in utero*, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale
- L'acide ursodésoxycholique diminue le prurit, améliore les tests biologiques hépatiques, mais son effet préventif sur la mortalité *in utero* n'est pas démontré
- La cholestase gravidique est associée à une augmentation du risque de lithiase biliaire et est fréquemment observée chez les femmes ayant un syndrome LPAC