

Cholestase gravidique : le point en 2011

Obstetric cholestasis

Sophie Hillaire

Hôpital Foch,
Réseau Val de Seine,
92150 Suresnes, France

e-mail : <s.hillaire@hopital-foch.org>

Résumé

La cholestase gravidique est une maladie hépatique du troisième trimestre de la grossesse, caractérisée par un prurit associé à une augmentation des transaminases et de la concentration sérique des acides biliaires à jeun (supérieur à 11 $\mu\text{mol/L}$), disparaissant rapidement après l'accouchement. Sa prévalence est variable (de 0,01 à 30 % dans certaines ethnies d'Amérique du Sud). Elle est d'origine multifactorielle (hormonale, génétique et environnementale) et plus fréquente lors des grossesses multiples. Les complications fœtales, notamment la prématurité, sont plus fréquentes chez les patientes ayant une concentration d'acides biliaires à jeun supérieure à 40 $\mu\text{mol/L}$. La mort fœtale *in utero* survient dans 1 à 2 % des cas, mais n'est pas prévisible par un marqueur clairement défini. Le déclenchement de l'accouchement entre 37 et 38 semaines d'aménorrhée est souvent réalisé, mais son bénéfice n'a jamais été démontré. Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique qui améliore le prurit, les anomalies biologiques maternelles et diminue le risque de prématurité. La cholestase gravidique est plus fréquente aux cours de certaines maladies hépatobiliaires (hépatite C, cirrhose, maladie lithiasique...).

■ **Mots clés** : prurit, acides biliaires, mort fœtale *in utero*, prématurité, acide ursodésoxycholique, grossesse, transporteurs hépatobiliaires

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a specific liver disorder, occurring during the third trimester of pregnancy, and characterized by maternal pruritus, elevated serum bile acids and transaminases levels, improving rapidly after delivery. The prevalence of ICP varies widely ranging from 0.01 to 30%. ICP is a disease involving genetic, hormonal and environmental factors and frequently recurs in case of subsequent pregnancies. ICP carries a risk of foetal complications including prematurity, asphyxia events, and meconium staining of the amniotic fluid. Intrauterine foetal death (IUFD) occurs in 1 to 2% of cases and can not be predicted. Systematic delivery at 37-38 weeks gestation has been recommended to prevent IUFD but its benefits remains to be demonstrated. Treatment with ursodeoxycholic acid improves pruritus and maternal biochemical markers and reduces the risk of prematurity. ICP is more common in patients with biliary or liver diseases (hepatitis C, lithiasis, cirrhosis...).

■ **Key words**: pruritus, pregnancy, intrauterine death, bile acids, ursodeoxycholic acid, hepatocanalicular transport protein

La cholestase gravidique est définie par l'apparition d'un prurit associé à une augmentation de la

concentration sérique des acides biliaires à jeun (supérieure à 11 $\mu\text{mol/L}$), survenant à la fin du deuxième, mais le

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : S. Hillaire

Pour citer cet article : Hillaire S. Cholestase gravidique : le point en 2011. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 277-282. doi : 10.1684/hpg.2011.0585

plus souvent au troisième trimestre de la grossesse, ces anomalies disparaissant rapidement après l'accouchement. Elle peut mettre en péril le fœtus.

Prévalence et mécanismes de la cholestase gravidique

Prévalence

La prévalence de la cholestase gravidique varie beaucoup d'un pays à l'autre. Ainsi en Europe, la prévalence est comprise entre 0,52 % en Écosse [1] et 1,5 % dans les pays nordiques, alors qu'elle est comprise entre 6 et 27 % en Amérique du Sud (Chili ou Bolivie), plus particulièrement dans certaines ethnies (indiens d'Amérique du Sud). On trouve également souvent une histoire familiale de cholestase gravidique (16 % des cas) ou un antécédent familial de maladie lithiasique (55 % des cas) [2].

Mécanismes

C'est une cholestase intrahépatocytaire d'origine multifactorielle, liée à des facteurs hormonaux et génétiques. Elle est secondaire, au moins en partie, à l'inhibition par les hormones féminines de l'activité des transporteurs canaliculaires (figure 1). Plusieurs types d'arguments plaident pour ce mécanisme :

- la survenue de la cholestase gravidique en fin de grossesse, lorsque les concentrations des hormones féminines sont les plus élevées ;
- la plus grande fréquence de la cholestase gravidique au cours des grossesses multiples (triples 43 %, gémellaires 14 %, simple 1,3 %) [2], condition associée à des concentrations d'hormones féminines élevées ;
- le risque plus élevé de développer une cholestase lors de la prise de contraceptifs oraux (11 %) [2, 3], lors de l'ovulation (20 %) [3], mais aussi lors de la prise de traitement inducteur de l'ovulation chez les patientes ayant eu des épisodes de cholestase gravidique ;
- la fréquence plus élevée de cholestase gravidique chez les femmes traitées par UtrogestanR pendant leur grossesse [4] ;
- enfin, l'inhibition *in vitro* par les hormones féminines de certains transporteurs biliaires [5].

“ C'est une cholestase intrahépatocytaire d'origine multifactorielle, liée à des facteurs hormonaux et génétiques ”

Au cours de certaines maladies génétiques associées à des dysfonctionnements des transporteurs biliaires (syndrome de la bile épaisse, maladie de Byler), un prurit survient fréquemment au cours de la grossesse. Il a été trouvé chez des patientes ayant eu des épisodes de cholestase

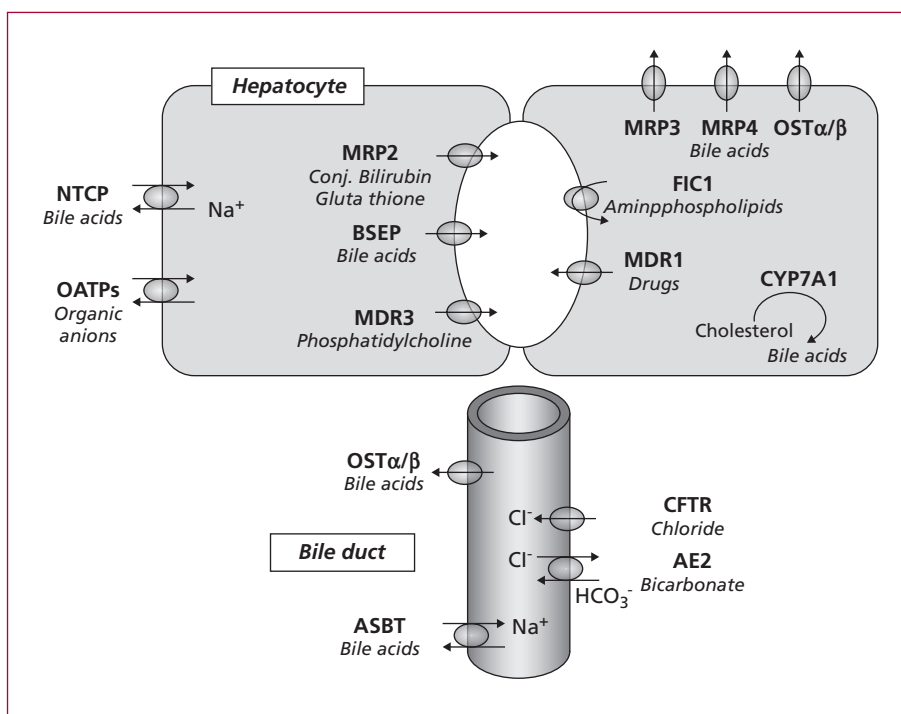


Figure 1. Transporteurs hépatocytaires des acides biliaires, de la bilirubine et des phospholipides.

gravidique, des anomalies des transporteurs des acides biliaires, des phospholipides, des amino-phospholipides, de la bilirubine, mais aussi des récepteurs nucléaires (FXR). Il peut s'agir soit de mutations, soit de polymorphismes dont la fréquence est élevée : par exemple, pour le transporteur BSEP, la présence du polymorphisme V444A sur l'exon 13 augmente significativement le risque de cholestase gravidique, d'autant plus s'il est présent à l'état homozygote [6]. Plusieurs anomalies des transporteurs peuvent se combiner [7]. Récemment, il a été montré que 172 gènes pouvaient être modifiés au cours de la cholestase gravidique [8]. Ils se répartissent en trois catégories :

- les transporteurs hépatobiliaires et le métabolisme du cholestérol ;
- le cytosquelette et le transport des protéines ;
- les gènes intervenant dans la physiopathologie du prurit (GABA récepteur de type A).

Diagnostic de la cholestase gravidique

Le diagnostic est le plus souvent posé devant l'apparition d'un prurit en fin de grossesse associé à une augmentation des transaminases sans ictère. Cependant, ce diagnostic doit être évoqué devant toute anomalie du bilan hépatique en fin de grossesse, devant une menace d'accouchement prématurée, une souffrance fœtale aiguë, voire une mort *in utero* inexpliquée (conditions au cours desquelles il faudrait systématiquement prélever un bilan hépatique).

“ Le diagnostic est le plus souvent posé devant l'apparition d'un prurit en fin de grossesse associé à une augmentation des transaminases sans ictère ”

Le prurit ne s'associe à aucune lésion cutanée, en dehors des lésions de grattage non spécifiques qui peuvent être intenses. Le prurit peut précéder ou suivre la découverte des anomalies du bilan biologique hépatique (intérêt de renouveler les prélèvements en cas de doute diagnostique) [9]. L'ictère est absent dans la majorité des cas (99 %), sa présence doit faire suspecter l'association à une hépatopathie chronique associée.

Biologiquement, les transaminases sont élevées, souvent supérieures à dix fois la normale. En cas de prurit sans augmentation des transaminases, un dosage à jeun des acides biliaires supérieur à 10 $\mu\text{mol/L}$ a un intérêt diagnostique. Les GGT sont élevées dans 50 % des cas, les phosphatases alcalines n'ont pas d'intérêt diagnostique pendant la grossesse, puisqu'elles sont constamment augmentées, mais d'origine placentaire. Cependant, elles

sont proportionnellement plus élevées en cas de cholestase gravidique, mais d'interprétation difficile [10]. La bilirubine peut être très modérément élevée (8-25 % des cas mais inférieure à 35 $\mu\text{mol/L}$). [1].

L'intérêt pronostique de la concentration sérique des acides biliaires à jeun a été démontré dans une étude prospective [11]. Lorsque la concentration à jeun d'acides biliaires, prélevée une fois par semaine au cours du suivi, n'a jamais dépassé 40 $\mu\text{mol/L}$, les complications fœtales (asphyxie, liquide méconial, prématurité) étaient équivalentes au groupe de grossesse témoin. Ce groupe représentait la majorité (81 %) des femmes ayant une cholestase gravidique. Lorsque la concentration à jeun d'acides biliaires sériques était supérieure à 40 $\mu\text{mol/L}$, les complications fœtales étaient plus fréquentes (*tableau 1*).

Tableau 1. Bilan maternel à réaliser devant une suspicion de cholestase gravidique.

Bilan sanguin

Transaminases, GGT
Bilirubinémie totale
Acides biliaires à jeun
Taux de prothrombine, facteur V
TCA
Uricémie, créatininémie
Glycémie à jeun
NFS, plaquettes, recherche de schizocytes
Haptoglobine, et LDH

Sérologie virales

Ac anti VHC
Ag HBs (même si cet examen a déjà été réalisé pendant la grossesse, toujours se méfier d'une contamination récente en l'absence d'une vaccination efficace)
IgM anti VHA

Si ce bilan est négatif et en fonction du contexte

Electrophorèse des protéines
Anticorps anti tissus (noyau, muscle lisse, LKM, et mitochondrie)
sérologie hépatite E

Échographie hépatique à la recherche

Lithiase biliaire
Dilatation des voies biliaires
Stéatose
Hématome

“ Lorsque la concentration à jeun d'acides biliaires sériques est supérieure à 40 µmol/L, les complications fœtales sont plus fréquentes ”

En cas de suspicion de cholestase gravidique, le bilan résumé dans le *tableau 2* peut être proposé. Les buts de ce bilan sont :

- de confirmer la cholestase gravidique en éliminant les maladies parfois associées à une cholestase au cours de la grossesse (hépatite C, hépatite auto-immune, cirrhose...);
- d'éliminer les maladies hépatiques graves du troisième trimestre de grossesse, associées à des anomalies du bilan hépatique (HELLP syndrome et stéatose aiguë). Au cours de la cholestase gravidique, il n'y a ni ictère, ni insuffisance hépatocellulaire; mais un prurit peut précéder l'apparition d'un HELLP syndrome ou d'une stéatose aiguë [12];
- d'éliminer un obstacle sur les voies biliaires nécessitant une prise en charge spécifique. L'échographie hépatique doit être réalisée à la recherche d'une dilatation des voies biliaires et d'une lithiasie biliaire.

Enfin, la réalisation d'une biopsie hépatique n'est habituellement pas nécessaire pour le diagnostic.

“ La réalisation d'une biopsie hépatique n'est habituellement pas nécessaire pour le diagnostic ”

Complications de la cholestase gravidique

Maternelles

Les complications du prurit surviennent essentiellement lorsqu'il est très intense, insomniant, pouvant être une indication à l'interruption de grossesse. Exceptionnelle-

ment, pour prolonger la grossesse, le prurit a pu être amélioré par des séances de foie artificiel (au cours d'une maladie de Byler) [13].

La cholestase gravidique récidive fréquemment lors des grossesses suivantes (42 % des cas), elle est pratiquement constante (92 %) dans les séries familiales [1]. On peut donc recommander un bilan à partir du quatrième mois de grossesse (bilan hépatique, acides biliaires à jeun), afin de proposer avant l'apparition des signes cliniques un traitement par acide ursodéoxycholique.

“ La cholestase gravidique récidive fréquemment lors des grossesses suivantes ”

Certaines maladies hépatobiliaires sont plus fréquentes chez les patientes ayant un antécédent de cholestase gravidique : la lithiasie biliaire, l'hépatite C, la cirrhose non alcoolique, la pancréatite non alcoolique et les maladies biliaires [14].

Fœtales

La mort fœtale *in utero* peut survenir au cours de la cholestase gravidique. La fréquence est très variable d'une série à l'autre. Dans une étude suédoise récente chez des patientes suivies à partir du diagnostic de cholestase gravidique, la fréquence de la mort fœtale *in utero* était de 0,4 % (identique à celle de la population de femmes enceintes suédoises sans cholestase gravidique). Mais dans le groupe des cholestases gravidiques sévères, la fréquence était de 2 %. Les deux décès sont survenus à 25 et 36 semaines d'aménorrhée, deux fois lors de grossesses gémellaires (un seul des deux jumeaux est décédé). Le pic de concentration sérique d'acides biliaires était de 94 et 130 µmol/L. Le dernier décès est survenue à 39 semaines d'aménorrhée, le pic de concentration sérique d'acides biliaires était à 27 µmol/L et lors de la délivrance, il existait un nœud serré sur le cordon ombilical [11].

Tableau 2. Complications fœtales en fonction de la concentration sérique d'acides biliaires à jeun [11].

	Groupe A (N = 185)	Groupe B (N = 409)	Groupe C (N = 96)
Acides biliaires (µmol/L)	< 10	10-40	> 40
Prématurité (%)	2,7	2,2	16,7*
Asphyxie fœtale (%)	5,4	6,3	14**
Liquide méconial (%)	21	-	44*
Mort fœtale	0 %	1 (0,2 %)	2 (2 %)

* $p < 0,001$ entre groupe C et A-B.

** $p = 0,0016$ entre groupe C et A-B.

“ La mort fœtale *in utero* peut survenir au cours de la cholestase gravidique ”

Dans une mise au point récente sur les indications du déclenchement au cours des affections gravidiques, les auteurs concluaient à l'absence d'arguments suffisants pour proposer un déclenchement entre 37 à 38 semaines d'aménorrhée au cours de la cholestase gravidique [15].

Le mécanisme de la mort fœtale *in utero* au cours de la cholestase gravidique n'est pas connu. Il a été suggéré qu'une concentration élevée d'acides biliaires dans le liquide amniotique ou dans le sang du cordon pouvait être toxique pour le fœtus (toxicité cardiaque ?), ou induire une vasoconstriction des vaisseaux chorioniques ou un dysfonctionnement des transporteurs placentaires.

La prématurité est fréquente au cours de la cholestase gravidique. Sa fréquence varie d'une série à l'autre (12-60 %) [2, 11]. Il est souvent difficile de faire la part entre la prématurité induite par un déclenchement et la prématurité « spontanée ». La prématurité ne semble pas plus fréquente lorsque la concentration à jeun d'acides biliaires chez la mère est inférieure à 40 $\mu\text{mol/L}$ (2,6 %). En revanche, lorsque la concentration d'acides biliaires est supérieure à 40 $\mu\text{mol/L}$, la prématurité est de 25 % (déclenchement du fait de complications dans un tiers des cas et deux tiers d'accouchement prématuré spontané). La prématurité entraîne un risque accru d'hospitalisation en réanimation néonatale, en particulier du fait d'un syndrome de détresse respiratoire qui serait 2,5 plus fréquent au cours de la cholestase gravidique [16]. Dans ces séries, 30 % des enfants avaient une détresse respiratoire, sans infection, malgré de bons indices de maturité pulmonaire et il était trouvé des concentrations élevées d'acides biliaires dans le liquide bronchoalvéolaire.

“ La prématurité est fréquente au cours de la cholestase gravidique ”

Traitement médical

Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique qui est efficace sur le prurit, les tests hépatiques et le risque de prématurité [17, 18]. Il a aussi été démontré qu'il diminuait les concentrations sériques des acides biliaires maternels et les concentrations d'acides biliaires dans le sang du cordon et dans le liquide amniotique [19]. L'acide ursodésoxycholique permet de prolonger les grossesses et de diminuer la prématurité induite [20]. Il doit être

prescrit lorsque la cholestase gravidique survient avant 37 semaines d'aménorrhée et en l'absence de signes de souffrance fœtale. La surveillance doit avoir lieu en milieu obstétrical (bilan maternel, rythme cardiaque fœtal), sa fréquence doit être évaluée avec les obstétriciens (au moins bihebdomadaire).

“ Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique qui est efficace sur le prurit, les tests hépatiques et le risque de prématurité ”

Une consultation hépatologique est nécessaire après l'accouchement, surtout si la cholestase gravidique a été précoce ou sévère (ictère...), afin de ne pas passer à côté d'une hépatopathie chronique. La recherche d'une anomalie génétique se discute en absence d'hépatopathie chronique, si la cholestase gravidique a été précoce, sévère, s'il existe des antécédents familiaux et que les anomalies des tests hépatiques persistent à distance de l'accouchement. En cas d'association à une lithiase intrahépatique, la recherche d'une mutation MDR3 doit être réalisée.

“ Une consultation hépatologique est nécessaire après l'accouchement surtout si la cholestase gravidique a été précoce ou sévère (ictère...), afin de ne pas passer à côté d'une hépatopathie chronique ”

Take home messages

- La cholestase gravidique est une cholestase intrahépatique du troisième trimestre de grossesse.
- Elle est d'origine multifactorielle : hormonale, génétique (transporteurs hépatobiliaires) et environnementale.
- Il existe un risque de complications fœtales (prématurité, détresse respiratoire) si les acides biliaires sériques à jeun sont supérieurs à 40 $\mu\text{mol/L}$.
- La mort fœtale *in utero* n'est pas prévisible.
- En cas de suspicion diagnostique, il faut éliminer en premier lieu un HELLP syndrome ou une stéatose aiguë gravidique et une maladie hépatobiliaire chronique (virus C, lithiase).

Conflits d'intérêts : aucun. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Chang CL, Morgan M, Hainsworth I, *et al.* Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in southwest Wales. *Gut* 2002 ; 51 : 876-80.
2. Saveander M, Ropponen A, Avela K, *et al.* Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003 ; 52 : 1025-9.
3. Williamson C, Hems L, Goulis D, *et al.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004 ; 11 : 676-81.
4. **Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, *et al.* Intrahepatic cholestasis; a French prospective study. *Hepatology* 1997 ; 26 : 358-64.**
5. Mottino A, Cao J, Veggi L, *et al.* Altered localisation and activity of canalicular Mrp2 in oestradiol 17 beta D glucuronide induced cholestasis. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1409-19.
6. Dixon P, Van Mil, Chambers J, Strautnieks S, *et al.* Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009 ; 58 : 537-44.
7. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 624-9.
8. Floreani A, Caroli D, Memmo A, *et al.* Gene expression profile in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2009 ; 49 : A1546 [abstract].
9. Kenyon A, Piercy C, Girling J, *et al.* Obstetric cholestasis. Outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002 ; 109 : 282-8.
10. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, *et al.* Association of the multidrug-resistance associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 125-32.
11. **Glanz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acids levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004 ; 40 : 467-74.**
12. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994 ; 35 : 101-6.
13. Lemoine M, Revaux A, Francoz C, *et al.* Albumin liver dialysis as a pregnancy-saving procedure in cholestatic liverdisease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 6572-4.
14. **Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. *Hepatology* 2006 ; 43 : 723-8.**
15. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, *et al.* Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009 ; 116 : 626-36.
16. Zecca E, De Lucca D, Marras M, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1669-72.
17. **EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 237-67.**
18. Glanz A, Marschall H, Lammert F, *et al.* Intrahepatic cholestasis: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005 ; 42 : 399-1405.
19. Mazzela G, Nicola R, Francesco A, *et al.* Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001 ; 33 : 504-8.
20. Di Martino V, Sentilhes L, Reyes HM, *et al.* Ursodeoxycholic acid (UOCA) in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): a systemic review and metanalysis with specific assessment of fetal outcome. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 53-5.