



HAL
open science

La cholestase gravidique : impact du taux des acides biliaires sur le pronostic obstétrical et néonatal (étude rétrospective à propos de 131 cas)

Charlène Guilloux

► To cite this version:

Charlène Guilloux. La cholestase gravidique : impact du taux des acides biliaires sur le pronostic obstétrical et néonatal (étude rétrospective à propos de 131 cas). Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00675846

HAL Id: dumas-00675846

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00675846>

Submitted on 2 Mar 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

**LA CHOLESTASE GRAVIDIQUE :
IMPACT DU TAUX DES ACIDES BILIAIRES SUR LE
PRONOSTIC OBSTETRICAL ET NEONATAL
(étude rétrospective à propos de 131 cas)**

Mémoire présenté par :

Mademoiselle Charlène GUILLOUX

Née le 14 novembre 1986

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2010

Remerciements

Au Professeur E. VERSPYCK

Pour avoir accepté la direction de ce mémoire et pour votre aide malgré vos charges
professionnelles

A Mme C. PASTOR

Pour m'avoir guidé dans ce mémoire, pour votre disponibilité, votre aide précieuse dans
la réalisation de ce travail et votre gentillesse.

Aux archivistes

Pour leur efficacité et rapidité

A Mme F. LE GUEN

Pour ces deux années, première et quatrième, passées à vos côtés

A mes parents, mes amis

Pour leur soutien moral, leur patience et leurs encouragements

A la promotion 2010

Pour ces quatre années passées ensemble

ERRATUM

Sur la quatrième de couverture, dans les résultats, il fallait lire :

→ 16,15 % de détresse respiratoire et non 19,15 %.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
--------------------	---

1^{ère} PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1. GENERALITES	2
1.1 Définition.....	2
1.2 Epidémiologie.....	2
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	3
2.1 Modifications physiologiques hépato-biliaires au cours de la grossesse	3
2.2 Mécanisme pathologique de la cholestase.....	4
2.3 Physiologie des acides biliaires	4
3. ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUES.....	5
3.1 Facteurs génétiques	5
3.2 Facteurs hormonaux	6
3.3 Facteurs environnementaux.....	6
4. DIAGNOSTIC	7
4.1 Diagnostic clinique.....	7
4.2 Diagnostic biologique.....	8
4.3 Diagnostics différentiels.....	9
5. COMPLICATIONS	10
5.1 Complications maternelles	10
5.2 Complications fœtales et néonatales	11
6. PRISE EN CHARGE ANTENATALE	12
6.1 Prise en charge maternelle.....	12
6.1.1 Surveillance clinique	12
6.1.2 Surveillance para clinique.....	13
6.1.3 Traitement.....	14
6.2 Prise en charge fœtale clinique et para clinique	18
6.3 Conduite à tenir obstétricale.....	18

6.3.1 Hospitalisation	18
6.3.2 Décisions d'extraction	19
7. PRISE EN CHARGE POST-NATALE.....	20
8. PRONOSTIC	20
8.1 Pronostic maternel.....	20
8.2 Pronostic fœtal et néonatal	20

2^{ème} PARTIE : ENQUETE

1. METHODOLOGIE	22
1.1 Objectifs de cette étude	22
1.2 Matériel et méthode.....	22
1.3 Population étudiée	23
1.4 Critères étudiés	24
1.4.1 Données maternelles.....	24
1.4.2 Données sur la cholestase gravidique	24
1.4.3 Données obstétricales	25
1.4.4 Données néonatales	25
1.5 Méthodes statistiques	26
2. RESULTATS.....	27
2.1 Présentation de la population.....	27
2.2 La cholestase gravidique	28
2.2.1 Le traitement.....	30
2.2.2 Les acides biliaires.....	33
2.3 L'accouchement	34
2.3.1 Comparaison déclenchement / pas déclenchement.....	35
2.3.2 Comparaison voie basse / césarienne.....	36
2.4 Le nouveau-né	37
2.5 Les complications néonatales	39
2.5.1 La prématurité.....	39
2.5.2 L'hypotrophie	41

2.5.3 La détresse respiratoire	42
--------------------------------------	----

3^{ème} PARTIE : DISCUSSION

1. LIMITES et POINTS POSITIFS DE L'ETUDE.....	44
1.1 Limites.....	44
1.2 Points positifs	45
2. PROFIL DES PATIENTES.....	45
3. PRONOSTIC OBSTETRICAL	47
3.1 Le traitement.....	47
3.2 Mode d'entrée en travail et accouchement.....	48
4. PRONOSTIC FŒTAL ET NEONATAL	50
4.1 Complications fœtales	50
4.2 Complications néonatales.....	51
4.2.1 La prématurité.....	51
4.2.2 Les autres complications.....	52
CONCLUSION	55
 BIBLIOGRAPHIE	
 ANNEXES	

GLOSSAIRE

AB : Acides Biliaires

ALAT : Aspartate Amino Transférase

ASAT : Alanine Amino Transférase

AUDC : Acide Ursodésoxycholique

CIG : Cholestase Intra hépatique Gravidique

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

GGT : Gamma-Glutamyl Transpeptidase

HDL - Cholesterol : High Density Lipoprotein – Cholesterol

HELLP Syndrome : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count

LDL - Cholesterol : Low Density Lipoprotein - Cholesterol

MDR 3 : Multidrug Resistance 3

MFIU : Mort Fœtale In-Utero

PEC : Prise En Charge

PUPPP : Pruritic Urticarial Papules and Plaques of pregnancy

RCF : Rythme Cardiaque Foetal

TP : Taux de Prothrombine

SA : Semaine d'Aménorrhée

INTRODUCTION

La cholestase gravidique est une forme réversible de cholestase observée lors de la grossesse, persistant jusqu'à l'accouchement et disparaissant spontanément ensuite. Elle est caractérisée par un prurit généralisé associé à une augmentation des transaminases et de la concentration des acides biliaires sériques.

Il s'agit d'un problème médical important, qui survient en général au troisième trimestre. Il concernerait 2 à 7 pour 1000 femmes enceintes en France. Sa fréquence est augmentée lors des grossesses multiples, et elle récidive dans 60 à 70 % des cas lors de grossesses ultérieures.

Si les effets maternels sont rares et bénins, ses conséquences sont plus graves chez le fœtus : prématurité, détresse respiratoire et, le plus redouté, mort foetale in-utéro. Les acides biliaires auraient un rôle prépondérant.

Mais, depuis l'instauration, au début des années 2000, d'un traitement efficace par acide ursodésoxycholique (AUDC), nous remarquons une diminution de la fréquence des différentes complications.

En ce qui concerne la conduite à tenir obstétricale, il n'y a pas réellement de consensus établi. Faut-il avoir une attitude expectative ou déclencher ?

Nous nous sommes donc intéressés à cette pathologie dont le mécanisme reste encore obscur, bien que des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux soient identifiés comme responsables.

Les objectifs de ce mémoire sont d'une part, de dresser un état des lieux de la cholestase gravidique, et d'autre part, d'évaluer le retentissement du taux des acides biliaires sur le pronostic obstétrical, foetal et néonatal, grâce à une étude rétrospective, uni centrique au Centre Hospitalier Universitaire CHU de Rouen, à partir de 131 cas.

Pour cela, nous présenterons, tout d'abord, une revue de la littérature, puis nous exposerons nos résultats, discuterons de ces derniers et enfin nous conclurons.

REVUE DE LA
LITTERATURE

1. GENERALITES

1.1 Définition

La cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) est une forme réversible de cholestase observée uniquement lors de la grossesse, persistant jusqu'à l'accouchement puis disparaissant spontanément.

La cholestase ou « cholostase » est un syndrome clinique et biologique dû à une stase de la bile dans les voies biliaires.

Les professeurs Marpeau et Verspyck la définissent par l'apparition d'un prurit généralisé, une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines, ainsi que l'augmentation du taux des acides biliaires qui pourrait être le premier marqueur de cette pathologie. [22]

1.2 Epidémiologie

Il s'agit de la plus fréquente des hépatopathies gravidiques du troisième trimestre chez les femmes normotendues dont la physiopathologie reste mal définie. Mais elle peut survenir plus tôt au second trimestre [2]. De plus, elle est la deuxième cause d'ictère.

En France, la prévalence de la cholestase gravidique est estimée entre 2 et 7 pour 1000 grossesses. [41]

Cette fréquence est plus élevée dans les pays scandinaves (1 à 1,5% des naissances) et surtout au Chili où la prévalence varie de 11,8 à 27,6% selon l'origine ethnique. [32]

Par ailleurs, il existe des variations dans le temps. Ainsi au Chili et en Suède, après une période de forte prévalence entre 1950 et 1970, la fréquence de cette maladie a nettement chuté pour se majorer lentement depuis 1986.

La récurrence est fréquente lors des grossesses ultérieures puisqu'elle serait de l'ordre de 60 à 70%. [32, 49]

L'incidence est également plus élevée en cas de grossesses multiples : 11-20% versus 0,4-5% des grossesses uniques. [28]

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1 Modifications physiologiques hépato-biliaires au cours de la grossesse

La grossesse engendre normalement un état légèrement cholestatique sous l'effet de l'augmentation des oestrogènes endogènes. Toutefois, elle ne perturbe pas à un degré important le métabolisme ou le fonctionnement du foie.

Durant le troisième trimestre, l'utérus, dont le volume augmente, déplace le foie vers le haut et vers l'arrière mais sa taille n'est pas augmentée. Par conséquent, un foie perceptible à la palpation est évocateur d'une hépatomégalie importante et d'une hépatopathie sous-jacente. [46]

De plus, à l'échographie, les voies biliaires intra et extra-hépatiques ne sont pas modifiées au cours de la grossesse. En revanche, la vidange de la vésicule biliaire est ralentie, et, il persiste donc après le repas et tout au long de la journée un résidu vésiculaire appelé « sludge » vésiculaire. Ce dernier est observé chez environ 30% des femmes enceintes et il disparaît le plus souvent dans l'année suivant l'accouchement. Il est donc inutile d'examiner systématiquement la vésicule biliaire à l'occasion des échographies obstétricales de surveillance, car une lithiase vésiculaire asymptomatique ne nécessite aucun traitement. [8, 45]

Les paramètres biologiques hépatiques sont peu modifiés au cours de la grossesse normale.

L'activité sérique des enzymes hépatiques, les transaminases ASAT et ALAT, reste dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. [8, 45] Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique.

De plus, l'activité sérique de la GGT diminue modérément en fin de grossesse probablement en raison de l'hémodilution physiologique gravidique.

En revanche, les phosphatases alcalines sont augmentées au troisième trimestre, du fait du passage dans la circulation maternelle d'une isoenzyme d'origine placentaire. Elles peuvent demeurer élevées pendant une période allant jusqu'à six semaines après l'accouchement. [46]

La dilution produite par l'expansion volumique plasmatique cause une baisse de 10 g/L de l'albumine sérique et des protéines totales. Et la bilirubinémie diminue modérément dès le premier trimestre.

Ensuite, la concentration sérique du cholestérol total est normale ou diminuée au premier trimestre, puis elle augmente progressivement jusqu'au troisième trimestre. Par contre, les concentrations sériques des triglycérides et des phospholipides sont augmentées aux deuxième et troisième trimestres. En pratique, le dosage des lipides est donc inutile pendant la grossesse.

D'autre part, au cours de la grossesse, il a été décrit des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires. Cependant, leur concentration sérique totale n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse.

Enfin, le TP, qui est utilisé en routine pour évaluer le pronostic des hépatopathies, n'est pas diminué au cours de la grossesse normale. [7, 43, 45]

2.2 Mécanisme pathologique de la cholestase

La physiopathologie de la CIG reste mal définie.

La cholestase résulte d'un arrêt ou d'une diminution de la sécrétion de bile dans l'intestin.

La sécrétion biliaire se fait par l'intermédiaire de transporteurs très perfectionnés situés sur les hépatocytes et les cholangiocytes.

Un syndrome de cholestase peut survenir du fait d'un obstacle mécanique sur la voie biliaire principale, ou, être secondaire à des maladies de l'arbre biliaire ou de l'hépatocyte (maladies génétiques, infectieuses, auto-immunes, métaboliques, néoplasiques ou secondaires à une toxicité médicamenteuse). [52]

Les conséquences du syndrome de cholestase sont essentiellement liées à la toxicité des acides biliaires qui s'accumulent dans le foie et dans l'organisme, ou à leur absence du tube digestif du fait de l'interruption du cycle entérohépatique.

2.3 Physiologie des acides biliaires [5, 51, annexe I]

Les acides biliaires, encore appelés « sels biliaires », sont des molécules, à structure stéroïdienne, synthétisées par les hépatocytes à partir du cholestérol sous l'action de la cholestérol-7-hydroxylase.

Les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) sont synthétisés au niveau hépatique. Ils représentent plus de 80% de la totalité des acides biliaires avec une nette dominance de l'acide cholique. Ils sont transformés en dérivés hydrophiles tauro et glycoconjugués, qui seront ensuite stockés dans la vésicule biliaire avant d'être excrétés dans le tube digestif où une partie d'entre eux sera métabolisée par la flore bactérienne en acides biliaires secondaires hydrophobes : acides désoxycholique et lithocolique.

96 % des acides biliaires sont réabsorbés au niveau iléal par un transport actif, les plus hydrophobes étant réabsorbés passivement au niveau du colon.

Le retour au foie est assuré par la veine porte réalisant un cycle entéro-hépatique.

En revanche, l'acide lithocholique est peu réabsorbé. Par conséquent, les acides biliaires peuvent passer dans la circulation sanguine et leur concentration augmente lors de cholestases.

L'acide ursodésoxycholique se retrouve à l'état de trace dans la bile, et, est considéré comme un acide biliaire tertiaire. [51]

Le rôle des acides biliaires est de digérer les graisses. Pour cela, ils se combinent avec les phospholipides pour fractionner les gouttelettes de graisse qui vont former des micelles.

En cas de modification dans la composition des sels biliaires, le cholestérol est susceptible de précipiter et d'entraîner la formation de calculs biliaires. [51]

3. ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUES

Aucune hypothèse concernant l'étiologie et la physiopathologie de la cholestase gravidique n'a pu être démontrée. Il semble toutefois qu'elle soit la conséquence d'un processus multifactoriel alliant facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. [9, 13]

3.1 Facteurs génétiques

Sa fréquence, plus élevée dans les pays scandinaves et au Chili ou en Bolivie, a fait évoquer une origine génétique. [31]

Le gène *multidrug resistance 3* (*MDR3*) code pour une protéine impliquée dans la sécrétion des phospholipides dans la bile. Des mutations de ce gène ont été mises en

évidence dans des formes familiales de cholestase, avec une augmentation de la GGT en dehors de la grossesse.

Jacquemin et al. montrent que le statut hétérozygote pour *MDR3* est un facteur prédisposant de cholestase intra-hépatique gravidique [19]. Ils recommandent d'effectuer une étude génétique de *MDR3* chez les patientes atteintes de cette pathologie avec une élévation de la GGT compte tenu du risque de récurrence.

3.2 Facteurs hormonaux

Les modifications hormonales liées à la grossesse jouent probablement un rôle dans la CIG puisque les estrogènes ont un effet cholestatique.

Les facteurs hormonaux sont suggérés par la survenue de la maladie essentiellement au cours du dernier trimestre de la grossesse, lorsque la production d'estrogènes est la plus élevée, par sa disparition rapide en post-partum et par son incidence majorée lors des grossesses multiples où les taux d'hormones stéroïdiennes sont plus élevés que dans les grossesses uniques. Le rôle des estrogènes est donc prépondérant. [20, 31]

Le métabolisme de la progestérone est également impliqué. Benifla et al. démontrent que la progestérone naturelle, autrefois prescrite par voie orale en cas de menace d'accouchement prématuré, favorise la survenue d'une CIG. [10]

3.3 Facteurs environnementaux

Des variations saisonnières de la fréquence de cette pathologie suggèrent que des facteurs environnementaux sont impliqués.

De plus, un déficit en sélénium, cofacteur de plusieurs enzymes dans le métabolisme oxydatif, est suggéré comme cofacteur de la CIG sans que son implication dans la sécrétion biliaire n'ait pu être démontrée. [31, 43]

On peut donc retenir comme principaux facteurs de risques [50] :

- prédisposition génétique,
- âge maternel ≥ 35 ans,
- grossesse multiple,
- antécédent maternel de cholestase gravidique,

- antécédent de prurit lors de prise de contraception orale par pilule oestro-progestative,
- saison (hiver+++).

4. DIAGNOSTIC

4.1 Diagnostic clinique

Le principal symptôme, présent dans environ 95 % des cas, est un prurit apparaissant le plus souvent au troisième trimestre, plus rarement au deuxième trimestre dans les formes plus sévères. Reyes constate le début des symptômes dans 80 % des cas après 30 SA, et dans 20 % des cas entre 25 et 29 SA. [49]

Ce prurit est isolé. On ne retrouve ni fièvre, ni douleur abdominale ni hépatomégalie à l'examen clinique. [50]

Il apparaît au niveau palmo-plantaire, s'étend aux membres et devient généralisé en s'étendant au dos, l'abdomen, les seins et peut même gagner la face et le cou.

Occasionnel au début, il peut rapidement devenir permanent et être responsable d'irritabilité, d'asthénie, voire d'insomnie. La symptomatologie est plus sévère la nuit.

L'intensité du prurit peut être quantifiée à l'aide d'un score coté de 0 à 4 : [31]

- 0 : aucun prurit
- 1 : prurit occasionnel, non quotidien
- 2 : prurit modéré (chaque jour et intermittent, avec une majorité de périodes asymptomatiques)
- 3 : prurit sévère (chaque jour et intermittent, avec une majorité de périodes symptomatiques)
- 4 : prurit permanent jour et nuit

Il disparaît habituellement dans les jours qui suivent l'accouchement, parfois dès le réveil après une césarienne.

En dehors des lésions de grattage secondaires au prurit, il n'existe pas de lésion cutanée, à l'inverse de ce qui est observé dans les dermatoses prurigineuses de la grossesse.

Le diagnostic de CIG doit donc être systématiquement évoqué devant un prurit généralisé survenant au cours de la grossesse.

De plus, un ictère peut être associé dans 10 à 20 % des cas. Alors, il apparaît après le début du prurit. Les formes ictériques sans prurit sont exceptionnelles.

4.2 Diagnostic biologique

La concentration sérique des acides biliaires est habituellement augmentée, ce qui peut aider au diagnostic si les transaminases sont normales. [3]

Palma et al., basent le diagnostic biologique sur une augmentation des acides biliaires de 10 à 25 fois la normale. Les laboratoires considèrent comme limite supérieure de normalité 6 $\mu\text{mol/l}$.

D'autres signes biologiques sont à noter mais ne sont pas forcément spécifiques de la cholestase gravidique. [2, 20, 49, 52]

D'une part, l'activité sérique des ASAT et ALAT est le plus souvent augmentée, entre 5 et 10 fois, alors que cette activité reste dans les limites de la normale au cours de la grossesse physiologique. Les ALAT sont souvent supérieures aux ASAT.

D'autre part, celle des phosphatases alcalines est augmentée mais cette augmentation n'est pas spécifique de la cholestase, puisqu'une de leurs isoenzymes est produite par le placenta au cours de la grossesse.

De plus, l'activité sérique de la GGT est normale ou modérément augmentée, sa synthèse étant probablement inhibée par les estrogènes.

La bilirubinémie totale est normale ou augmentée selon l'intensité de la cholestase.

Les LDL- et HDL-cholestérol sont respectivement augmentés et diminués dès l'apparition du prurit témoignant d'une relation entre CIG et dyslipidémie.

Enfin, le TP est le plus souvent normal. Cependant, il peut être diminué lorsque la cholestase est prolongée, en particulier chez les malades ictériques. Cette diminution est alors secondaire à un déficit en vitamine K, due à une malabsorption de cette dernière, souvent majorée en cas d'administration de cholestyramine.

4.3 Diagnostiques différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont à évoquer en cas de prurit et d'ictère.

Tout d'abord, 5 à 15% des grossesses se compliquent de prurit. Il est donc important de différencier toutes les causes. [4, 25]

Il faut préciser ses caractéristiques: intensité, date d'apparition, horaire de survenue, siège localisé ou diffus et facteurs favorisants et aggravants.

Ensuite, la prise de médicaments, pouvant déclencher ou aggraver le prurit, tels que la progestérone naturelle (Utrogestan®), l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet®) ou encore l'aspirine, est demandée.

Puis, sont recherchés les antécédents personnels et familiaux de prurit gravidique et d'atopie.

Enfin, l'examen clinique fait la distinction entre les lésions cutanées de grattage (excoriations, stries linéaires...), qui peuvent modifier l'aspect initial des lésions et les lésions dermatologiques élémentaires spécifiques (papules, bulles, vésicules...).

Cela permet d'éliminer les affections dermatologiques spécifiques de la grossesse telles que [28, annexe II] :

✓ La pemphigoïde de grossesse

(ou pemphigoïde gravidique, anciennement appelée herpes gestationis)

Il s'agit d'une maladie bulleuse auto-immune de la grossesse. L'éruption est très prurigineuse et très polymorphe (papules urticariennes, vésicules, bulles) et débute en région péri-ombilicale.

Son diagnostic repose sur la biopsie hépatique avec l'immunofluorescence directe, qui révèle les dépôts linéaires constants de la fraction C3 du complément au sein de la jonction dermo-épidermique.

✓ Les PUPPP

Elles se présentent sous forme de plaques et papules au niveau des lignes des vergetures abdominales respectant le visage, les paumes et plantes des pieds.

✓ L'impétigo herpétiforme

C'est une affection rare. Elle est caractérisée par des plaques érythémateuses et des papules superficielles d'évolution centrifuge débutant au niveau des grands plis et s'étendant ensuite symétriquement à tout le corps.

Le prurit de la cholestase gravidique se distingue donc des autres par son caractère isolé et son début périphérique.

Il faut, par ailleurs, éliminer d'autres étiologies telles que :

- les ictères d'origine médicamenteuse,
- les hépatites virales que l'on évoque sur une notion de contagio ou de situations à risque,
- les obstacles biliaires associés à des douleurs de type colique hépatique,
- le HELLP syndrome dans un contexte de pré-éclampsie,
- la stéatose gravidique avec ses vomissements à la phase de début.

Le diagnostic de cholestase gravidique est donc retenu après avoir éliminé les autres causes de cholestase. [49, annexe III]

5. COMPLICATIONS

5.1 Complications maternelles

La conséquence maternelle essentielle est le prurit qui peut devenir insomniant. [28, 49, 50]

Le dépôt d'acides biliaires au niveau cutané et son rôle dans l'excitation des terminaisons nerveuses a longtemps été une hypothèse du prurit. Les hypothèses plus récentes considèrent que l'altération de la fluidité de la membrane hépatocyttaire par les acides biliaires hydrophobes entraîne un passage plasmatique de substances pruritogènes [31]. En effet, la concentration plasmatique de ces substances augmente lors de pathologies hépatiques chroniques, et ceci proportionnellement à la gravité de la maladie.

L'autre complication maternelle redoutée est l'hémorragie de la délivrance par hypovitaminose K, surtout si la cholestase est sévère. En effet, lors des cholestases

prolongées, la réabsorption digestive de la vitamine K peut être altérée et donc entraîner des troubles de la coagulation. [25, 49]

5.2 Complications fœtales et néonatales

Deux principales complications sont édictées : la mort fœtale in-utéro (MFIU) qui est imprévisible et donc redoutée, et la prématurité.

Mais d'autres sont observées et diverses études et travaux ont été menés.

Tout d'abord, dans une étude réalisée dans les années 70 portant sur les conséquences fœtales de la cholestase gravidique, Reid évalue l'incidence des liquides amniotiques méconiaux à 27 %, de la prématurité à 36 %, de souffrance fœtale aiguë à 33 % marquée par des anomalies du RCF de l'ordre de 22 à 41 %. [27]

De plus, les travaux cliniques de Glantz et al. montrent que le risque de complications fœtales est d'autant plus important que la concentration maternelle en acides biliaires est élevée. Il augmente de 1 à 2 % par $\mu\text{mol/l}$ additionnel d'acides biliaires, et, devient significatif pour une concentration supérieure ou égale à $40\mu\text{mol/l}$. [18, 20, 33]

Lors d'un travail rétrospectif, Rioseco et al. ont étudié 320 patientes présentant une cholestase gravidique. Ces patientes ont bénéficié d'un suivi médical étroit dès le diagnostic et d'un déclenchement du travail en l'absence d'accouchement avant 38 SA. Ils les comparent à autant de témoins. [29]

Ils remarquent que dans le groupe des cholestases, la transformation méconiale du liquide amniotique est significativement plus fréquente (13,4 % versus 6,8 %, $p<0,005$), et le taux de prématurité est 3 fois plus important (12,1 % versus 3,9 %, $p<0,005$) que dans le groupe témoins.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques tentent d'expliquer le péril fœtal lors de la cholestase.

Deux observations expérimentales plaident en faveur d'une implication des acides biliaires dans la pathogénie de la prématurité et de la transformation méconiale du liquide amniotique.

Une étude in vitro suggère une augmentation de la réponse myométriale aux ocytotiques chez la femme soumise à une cholestase gravidique.

De même, la perfusion amniotique d'acide cholique chez le rat et le mouton entraîne une augmentation de l'activité contractile utérine. [36]

Toujours chez le mouton, les acides biliaires stimulent le péristaltisme intestinal colique, pouvant expliquer l'émission de méconium en relation avec une augmentation de leur concentration dans le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical.

En ce qui concerne la survenue d'une MFIU lors de la cholestase gravidique, elle est imprévisible. Elle survient le plus souvent en fin de grossesse, sans aucun signe annonciateur. [9, 34]

Sa fréquence varie de 0 à 7 % selon les études mais la majorité des auteurs l'évalue entre 1 et 2 %.

De même, l'importance des perturbations du bilan biologique hépatique ne constitue pas un facteur prédictif du risque de mort fœtale in utero.

Sa survenue ne correspond pas à une hypoxie fœtale chronique avec une insuffisance placentaire ni à un retard de croissance, mais à une anoxie aiguë. Celle-ci peut être due à une vasoconstriction de la veine ombilicale secondaire à l'émission de méconium. [6]

Enfin, le taux de prématurité varie de 19 à 60 % selon les études. Cette variabilité s'explique par une hétérogénéité des populations étudiées. [9, 18, 29]

Cette prématurité reste aujourd'hui mal élucidée mais il est probable qu'elle soit liée au taux d'acides biliaires. Une hypothèse est établie en disant que, de façon similaire à l'infection materno-fœtale, la mise en travail prématurée est un mécanisme protecteur permettant de soustraire le fœtus à la toxicité des acides biliaires. [18, 34]

6. PRISE EN CHARGE ANTENATALE [1, 2, 40, 53]

6.1 Prise en charge maternelle

6.1.1 Surveillance clinique

La surveillance clinique maternelle comporte plusieurs aspects.

Tout d'abord, il faut s'assurer de la tolérance du prurit par l'interrogatoire de la patiente, ainsi que l'apparition de lésions cutanées autres que celles du grattage.

Il faut, par ailleurs, être attentif à la survenue d'un ictère notamment par l'observation clinique des téguments (peau et muqueuse) et des conjonctives des yeux qui deviennent dans ce cas de couleur jaune. [48]

Puis, une estimation des contractions utérines doit être évaluée. En effet, les acides biliaires, par leur mécanisme pathologique, ont un impact sur la contractilité des fibres du myomètre, et donc, provoquer une menace d'accouchement prématuré.

Enfin, une infection urinaire et une hypertension artérielle doivent être systématiquement recherchées et traitées, car, elles constituent des facteurs aggravants de la cholestase gravidique [50]. Ces deux facteurs sont dépistés par l'interrogatoire, et respectivement, par l'analyse de la bandelette urinaire et par la prise régulière de la tension artérielle.

6.1.2 Surveillance para clinique

→ Surveillance biologique

Un bilan hépatique complet est réalisé avec le dosage des transaminases (ASAT et ALAT), de l'acide urique, des phosphatases alcalines, de la GGT et de la bilirubine totale [1]. Ainsi, avec confrontation des précédents résultats, nous pouvons réaliser une cinétique des taux.

La cinétique des sels biliaires est surveillée. La mesure de leur concentration est utile pour la surveillance de la cholestase, car elle permet de quantifier l'intensité de la maladie. Malheureusement, il s'agit d'un test hors nomenclature, et même pour un laboratoire spécialisé, sa mesure n'est pas réalisée quotidiennement mais le plus souvent que deux fois par semaine.

Le prélèvement sanguin des acides biliaires doit être effectué le matin à jeun pour ne pas fausser les résultats.

Enfin, des troubles de la coagulation sont systématiquement recherchés par le TP.

Cette surveillance biologique s'effectue deux fois par semaine.

→ Autres examens complémentaires

Différents examens sont nécessaires afin d'aboutir au diagnostic final de cholestase intra-hépatique gravidique.

D'une part, afin d'éliminer toute autre pathologie hépato-biliaire, les sérologies des hépatites A, B et C ainsi que celles de l'herpès, de l'Epstein Barr-Virus (EBV) et du Cytomégalo virus (CMV) sont à effectuer. [1]

Puis, une échographie abdominale est demandée. Mais, l'examen échographique du foie est en général normal et les voies biliaires ne sont pas dilatées.

Il peut exister une lithiase vésiculaire qui, dans ce cas, n'est pas habituellement à l'origine de la cholestase. En effet, le plus souvent, un obstacle lié à une lithiase biliaire ne s'accompagne pas de prurit. [31]

En revanche, à l'examen histologique du foie, il existe des lésions de cholestase pure avec des dépôts de pigments biliaires canaliculaires et intra-hépatocytaires prédominant dans la région centro-lobaire. Les espaces portes sont normaux. Cependant, la ponction biopsie hépatique est habituellement inutile pour faire le diagnostic d'une CIG.

Enfin, un ECBU élimine une infection urinaire qui, comme cela a été dit plus haut, constitue un facteur aggravant de cette pathologie.

6.1.3 Traitement

Plusieurs molécules sont employées dans le traitement de la cholestase gravidique, non seulement dans l'optique de soulager la mère d'un prurit pouvant devenir rapidement intolérable, mais aussi comme traitement de fond de la cholestase.

→ Traitement du prurit [31]

Ribalta et al. montrent le succès du placebo dans un tiers des cas pour le traitement symptomatique du prurit.

Les antihistaminiques sont prescrits dans le traitement symptomatique du prurit. La prise de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax®) le soir améliore sa tolérance. La Polaramine® est aussi utilisée. Mais ils se sont révélés d'une efficacité partielle et inconstante. [50]

De plus, une ingestion quotidienne de 600 ml de jus de pamplemousse, avec un délai d'action de 24 à 48 heures, est efficace sur le prurit mais cela n'a pas été démontré à plus grande échelle. En effet, les flavonoïdes présents dans ce jus interviendraient dans le métabolisme de la substance responsable du prurit. [26]

→ Traitement de la carence en vitamine K

Lors des cholestases prolongées, la réabsorption digestive de la vitamine K peut être altérée et entraîner donc des troubles de la coagulation. De même, la prise de cholestyramine, par son effet chélateur, peut entraîner ou aggraver une carence en vitamine K liée à la cholestase.

C'est pourquoi un apport parentéral de cette vitamine est donc nécessaire.

En pratique, la posologie est de 10 à 20 mg en intra-musculaire par semaine et cela dès le diagnostic de cholestase gravidique fait. [22, 25]

→ Traitement de la cholestase

Différents traitements de la cholestase ont été utilisés et se sont améliorés au cours du temps.

Les *inducteurs enzymatiques*, tels que le phénobarbital et la rifampicine, ont été préconisés dans le traitement des cholestases non gravidiques. Le premier s'est révélé inefficace dans la CG, et responsable de détresse respiratoire chez le fœtus. Le second en raison d'une toxicité trop importante n'a pas été employé lors de la grossesse.

La *déxaméthasone* diminue la cholestase en réduisant la production d'œstrogènes par l'unité fœto-placentaire. Cela a fait l'objet d'une étude par une équipe finlandaise, qui a utilisé cette molécule chez dix patientes atteintes de cholestase gravidique à la forte dose de 12 mg par jour pendant sept jours, puis à dose dégressive pendant trois jours [26]. Le résultat est une diminution du prurit, de la concentration sérique des acides biliaires totaux et de l'activité sérique des transaminases. Mais les doses nécessaires dans cette indication exposent le fœtus à un risque élevé d'insuffisance corticotrope néonatale.

C'est pourquoi ce traitement n'est plus employé.

La S-adenosyl L-méthionine permet une élimination accrue des acides biliaires par une augmentation de la fluidité membranaire des hépatocytes. Les résultats des différentes études menées s'avèrent discordants. Floreani et al., dans une étude prospective contre placebo [16], concluent en l'absence d'influence significative de cette molécule sur l'évolution du prurit et de la cholestase.

La Cholestyramine, commercialisée sous le nom Questran®, est une résine échangeuse d'ions qui échange les ions chlorures contre les sels biliaires qu'elle lie. Elle diminue l'absorption iléale des acides biliaires et accroît leur excrétion fécale.

La posologie est de 8 à 16 grammes par jour.

Ce traitement doit être débuté à doses progressives et les prises réparties dans la journée. La prise du matin doit se faire avant le petit-déjeuner. [8]

La cholestyramine a été longtemps considérée comme traitement de première intention de la CIG. Elle a donc été utilisée dans cette indication avec un effet sur le prurit et les tests hépatiques modeste. Cependant, du fait de son effet chélateur, la prise de cholestyramine peut entraîner ou aggraver une carence en vitamine K liée à la cholestase.

Aucun de ces différents traitements utilisables durant la grossesse ne paraît capable d'inverser le processus cholestatique ou de venir à bout du prurit.

Cependant, au début des années 2000, un nouveau traitement a été mis au point et semblerait être d'une efficacité meilleure que les précédents : l'Acide Ursodésoxycholique (AUDC).

Marpeau et al. sont parmi les premiers à proposer l'AUDC dans le traitement de la CIG. [21]

Il s'agit d'un acide biliaire tertiaire, hydrophile, physiologiquement sécrété, et retrouvé à l'état de trace dans la bile. Il subit un cycle entéro-hépatique, et est excrété uniquement par voie fécale après biotransformation bactérienne en acide lithocolique.

En France, l'AUDC est commercialisé sous le nom de Délursan® (comprimés à 250 mg) ou Ursolvan® (gélules à 200mg). Il est à prendre en deux prises par jour, au cours du repas. Sa posologie est variable selon l'indication. Dans le cas de la CIG, il est d'environ 15 mg/kg/j soit 1 gramme par jour. [38, 52]

De même, il faut tenir compte du délai d'action de l'AUDC qui est de l'ordre d'une à deux semaines. Ainsi, il est probablement inutile de débiter le traitement en fin de grossesse si un déclenchement est envisagé dans les jours qui suivent. [44]

Son apport exogène à doses élevées diminue le caractère hydrophobe du pool des acides biliaires dans le cycle entéro-hépatique. Lors du traitement, l'AUDC peut représenter jusqu'à 50% des acides biliaires circulants, ce qui réduit la cytotoxicité hépatocytaire induite par les acides biliaires primaires hydrophobes. [17, 23]

Plusieurs équipes ont évalué l'efficacité de l'AUDC dans la CG. [42]

- Diaferia et al., dans une étude prospective randomisée, traitent 16 patientes présentant une cholestase gravidique par AUDC ou placebo. L'AUDC, à la dose de 600 mg/j, s'avère efficace non seulement dans la réduction significative du prurit, mais aussi dans l'amélioration des paramètres biologiques avec une chute des taux des transaminases, de la bilirubine totale, des phosphatases alcalines, de la GGT, et des acides biliaires plasmatiques et amniotiques. Par ailleurs, le poids moyen des nouveau-nés est significativement plus élevé dans le groupe des patientes traitées par AUDC, ceci en rapport avec un accouchement plus tardif (38 SA versus 34 SA). [14, 15]

- Dans une étude randomisée, Floreani et al. comparent l'efficacité de la S-adenosyl L-méthionine à celle de l'AUDC dans le traitement de 20 cas de CIG. [16] Ils obtiennent une disparition complète du prurit dans les trois jours suivant le début du traitement par AUDC, avec une diminution significative du taux plasmatique des acides biliaires.

Dans le groupe traité par S-adenosyl L-méthionine, seules deux patientes sur dix signalent une régression de l'intensité du prurit sans que les paramètres biologiques soient significativement modifiés.

- Palma et al. traitent huit patientes lors d'une CIG à la dose de 1g par jour. Toutes, sauf une, ont vu leur prurit disparaître en 48 heures et leur taux d'acides biliaires et des transaminases chuter dans les 7 jours.

Chez trois patientes, ils décident d'une fenêtre thérapeutique de 14 jours après 20 jours de traitement. Une semaine après l'arrêt du traitement, ils enregistrent une rechute des perturbations biologiques et du prurit qui disparaîtront à la reprise de l'AUDC. [24]

Outre son efficacité dans le traitement des cholestases, l'AUDC a démontré son innocuité chez l'adulte et l'enfant au long cours. Par contre, nous disposons de peu de données concernant une éventuelle tératogénicité de ce médicament chez le fœtus. [11]

Les études animales sur le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène de ce traitement.

6.2 Prise en charge fœtale clinique et para clinique

Par l'interrogatoire de la mère, il est effectué une quantification des mouvements actifs fœtaux.

La surveillance fœtale para clinique est essentiellement basée sur la réalisation d'enregistrements du rythme cardiaque fœtal trois fois par jour.

Il n'existe aucune étude dans la littérature ayant évaluée l'intérêt de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal et en particulier de la variabilité à court terme.

De plus, la réalisation d'une échographie obstétricale tous les 15 jours permet de surveiller la croissance et de pratiquer des dopplers. Puis, un score biophysique de Manning, permettant d'évaluer la vitalité fœtale, est réalisé une fois par semaine. Il comprend plusieurs critères d'études : les mouvements globaux du corps fœtal, les mouvements respiratoires, le tonus général, la quantité de liquide amniotique.

Il n'existe pas vraiment de recommandations officielles concernant la surveillance fœtale.

6.3 Conduite à tenir obstétricale

Il n'y pas de consensus clairement établi sur la conduite à tenir obstétricale. Elle a essentiellement pour objectif d'éviter la survenue d'une MFIU.

6.3.1 Hospitalisation

L'hospitalisation se discute habituellement à partir de la 36^{ème} SA pour intensifier la surveillance. En l'absence de signes inquiétants (diminution des mouvements fœtaux actifs, RCF et/ou score de Manning anormal, taux élevé d'acides biliaires), il n'est pas justifié de maintenir ces patientes en hospitalisation complète. En effet, en dehors du dépistage d'une altération du RCF, la décision d'interruption de la grossesse est surtout fonction des résultats des examens biologiques.

Une hospitalisation de jour, deux fois par semaine, est une alternative envisageable avec une hospitalisation définitive à 38 SA. [32]

En cas de grossesses gémellaires, les modalités de surveillance de fin de grossesse sont également fondées sur l'altération possible du bien-être fœtal du fait de la gémellité. La mise en place de cette surveillance ne permet cependant pas de prévenir complètement les MFIU qui peuvent malheureusement survenir brutalement.

6.3.2 Décisions d'extraction

La majorité des auteurs recommandent une politique de déclenchement systématique à 38 SA, maturité pulmonaire acquise. Néanmoins, il n'existe dans la littérature aucun essai contrôlé comparant une attitude active avec un déclenchement systématique versus une attitude expectative [32]. Il faut également souligner que cette attitude de déclenchement systématique a été proposée avant l'utilisation de l'AUDC, qui est le premier médicament efficace dans la CIG.

Néanmoins, en cas de cholestase gravidique sévère entre 36 et 38 SA, un déclenchement ou une extraction fœtale peut être envisagée. La cholestase est habituellement considérée comme sévère lorsque la concentration des acides biliaires est supérieure ou égale à $40\mu\text{mol/l}$ ou lorsqu'il existe un ictère (bilirubinémie totale supérieure à 18mg/L ou $30\mu\text{mol/l}$). [34]

De plus, un antécédent personnel de MFIU liée à une cholestase peut également intervenir dans la décision.

À la 38^{ème} SA révolue, la grossesse est habituellement interrompue [9, 29]. Cependant, si aucun signe inquiétant n'est présent et que le taux des acides biliaires reste dans les limites de la normale, une « expectative armée » est raisonnable, sans dépasser le terme de 39 SA, si les conditions locales sont défavorables. [32]

Néanmoins, le bénéfice attendu d'un déclenchement systématique avant le terme théorique se fait au prix d'une sur-morbidité maternelle (césariennes électives ou secondaires à un échec de déclenchement) et néonatale (complications liées à la prématurité).

7. PRISE EN CHARGE POST-NATALE

Elle est surtout maternelle. Mais si l'enfant naît prématurément, il faut prendre en compte tout la prise en charge de cette prématurité.

Le prurit disparaît généralement quelques heures après l'accouchement. Cependant, les tests hépatiques doivent toujours être contrôlés environ trois mois après, afin de s'assurer de la normalité de la biologie. La persistance d'anomalies biologiques hépatiques doit faire rechercher une hépatopathie chronique. La femme est donc adressée à un hépato-gastroentérologue. [12]

La CIG ne contre-indique pas une contraception orale faiblement dosée en œstrogènes. Cependant, il est préférable d'attendre la normalisation des tests hépatiques avant de la débiter.

8. PRONOSTIC

8.1 Pronostic maternel

Le pronostic maternel est toujours bon à court terme et la mortalité maternelle est nulle.

Dans une étude évaluant à long terme le pronostic maternel des femmes hospitalisées pour une cholestase au cours d'une grossesse [30], Ropponen et al. montrent que ces femmes avaient un risque augmenté de présenter une cirrhose non alcoolique (risque relatif (RR)=8,2), une hépatopathie (RR=6,1), une cholécystite ou obstruction des voies biliaires (RR=3,7), une hépatite C (RR=3,5), et une pancréatite non alcoolique (RR=3,2). Cependant, dans cette étude, on ne sait pas si toutes les femmes avaient normalisé leurs tests hépatiques après l'accouchement. [32]

8.2 Pronostic fœtal et néonatal

Sans traitement maternel efficace, le pronostic néonatal est réservé.

Selon une étude récente, les enfants nés de mères dont la grossesse s'est compliquée de CIG ont 2,5 fois plus de risques de présenter une détresse respiratoire à

la naissance. Ce risque serait d'autant plus grand que la concentration sérique des acides biliaires est élevée. [35]

Le poids de naissance des enfants nés de mère atteinte de cholestase gravidique est en général normal. [20]

ENQUETE

1. METHODOLOGIE

1.1 Objectifs de cette étude

Cette étude a pour objectifs, d'une part, de dresser un état des lieux de la cholestase gravidique en établissant un profil des patientes, et, d'autre part, d'évaluer l'impact du taux des acides biliaires sur les pronostics obstétrical, foetal et néonatal.

L'hypothèse que nous avons formulé est la suivante : on peut supposer que ces pronostics sont plus réservés lorsque le taux d'acides biliaires est élevé, et notamment s'il est supérieur ou égal à 40 $\mu\text{mol/l}$, comme l'a constaté Glantz.

1.2 Matériel et méthode

Notre étude a été réalisée de façon uni centrique à la clinique gynécologique et obstétricale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen, et rétrospective sur une période de 10 ans allant du premier janvier 1999 au 30 novembre 2009.

Il a fallu dresser une liste des dossiers des patientes ayant eu une cholestase durant leur grossesse.

Tout d'abord, une sélection informatique a été pratiquée au Département Informatique Médical (DIM). 281 dossiers étaient recensés. Or, le codage étant « pathologies hépatiques », nous avons, par la suite, effectué un tri manuel de ces dossiers afin d'éliminer tous ceux appartenant à nos critères d'exclusion tels que, les grossesses gémellaires, les pathologies comme les pré-éclampsies, les « hellp » syndromes, les stéatoses hépatiques aiguës gravidiques et autres pathologies hépatiques.

D'autre part, nous avons exclu les dossiers avec une erreur de codage, et ceux des femmes hospitalisées pendant la grossesse mais qui n'ont pas accouché au CHU.

Enfin, 11 n'ont pas été retrouvés.

Au total, sur les 281 dossiers de départ, seuls 131 ont été retenus.

Le recueil de données s'est effectué de manière informatique grâce au logiciel Microsoft Office Excel 2007 à partir du tri manuel des différents dossiers.

1.3 Population étudiée

Nos critères d'inclusion étaient les suivants :

- Toutes les femmes enceintes présentant une cholestase gravidique diagnostiquée par la présence d'un prurit sans lésion cutanée et/ou l'altération de la fonction hépatique dont l'augmentation des acides biliaires.
- Quelque soit le terme.
- Toutes ces femmes ont été hospitalisées et ont accouché dans la maternité du CHU de Rouen afin de recueillir un maximum d'informations.
- Il s'agissait de grossesses monofoetales.

Nous avons pour critères d'exclusion :

- Toutes les autres causes de prurit durant la grossesse et de cholestase :
 - affection dermatologique
 - hépatites virales
 - hépatites médicamenteuses
 - femme séropositive pour le VIH
- Les autres diagnostics différentiels de la cholestase :
 - pré-éclampsie
 - Hellp Syndrome
 - Stéatose Hépatique Aigue Gravidique
 - Colique hépatique ...
- Tous les dossiers des femmes ayant une grossesse multiple. En effet, cela pourrait induire un biais à nos résultats et notamment en ce qui concerne la prématurité, car nous savons que ce taux augmente lors de ces grossesses.

1.4 Critères étudiés

Nous avons relevé plusieurs items classés en quatre parties :

- Données maternelles
- Données sur la cholestase gravidique
- Données obstétricales
- Données néonatales

1.4.1 Données maternelles

- Age : variable quantitative transformée en variable qualitative à 4 classes : < 20 ans, [20-30 ans[, [30-35 ans[et ≥ 35 ans.
- Origine géographique : variable qualitative à 5 classes : France métropolitaine, Europe du sud, Afrique du nord, Amérique du sud et autres.
- Parité : variable quantitative transformée en variable qualitative à 4 classes : primipare, deuxième pare, troisième pare et quatrième pare et plus.

1.4.2 Données sur la cholestase gravidique

- Terme de diagnostic de la cholestase (en SA) : variable quantitative transformée en variable qualitative à 4 classes : < 30 SA, [30-34[, [34-37[et ≥ 37 SA.
- Récidive : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Prise d'un traitement : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Nom du traitement : variable qualitative à 2 classes : AUDC ou cholestyramine.
- Début d'instauration du traitement : variable qualitative à 2 classes : à J0 et après J0.
- Durée du traitement (en jours) : variable quantitative transformée en variable qualitative à 2 classes : < 14 jours et ≥ 14 jours.
- Posologie du traitement (en mg par jour) : variable quantitative transformée en variable qualitative à 4 classes : 250, 500-600, 750-800 et 1000 et plus.
- Augmentation de la posologie : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Prise de vitamine K : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.

- Taux des acides biliaires (en $\mu\text{mol/l}$) : variable quantitative
 - A J0 (le jour du diagnostic)
 - Acides biliaires dosés pendant la grossesse
 - Dernier taux dosé avant la naissance
- Sévérité des acides biliaires : variable qualitative à 2 classes : $< 40 \mu\text{mol/l}$ et $\geq 40 \mu\text{mol/l}$.

1.4.3 Données obstétricales

- Mode d'entrée en travail : variable qualitative à 3 classes : spontané, déclenché et césarienne avant travail.
- Mode d'accouchement : variable qualitative à 4 classes : voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne avant travail et césarienne pendant le travail.
- Motif césarienne : variable qualitative à 4 classes : col non favorable ou siège sur utérus cicatriciel, cholestase gravidique sévère, stagnation et altération du bien être fœtal (marquée par des anomalies du rythme cardiaque associé ou non à un retard de croissance intra utérin).
- Terme d'accouchement (en SA) : variable quantitative.
- Bishop : variable quantitative transformée en variable qualitative à 2 classes : < 5 et ≥ 5 (au moment du diagnostic de cholestase et au moment de la mise en travail).
- Couleur du liquide amniotique : variable qualitative à 3 classes : clair, teinté et méconial.
- Hémorragie de la délivrance : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Mort fœtale in-utéro : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Corticothérapie anténatale : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.

1.4.4 Données néonatales

- Prématurité : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Poids de naissance (en grammes) : variable quantitative.

- Percentile : variable quantitative.
- Hypotrophie (< 10^{ème} percentile pour le terme) : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- APGAR à 1, 5 et 10 minutes : variable quantitative transformée en variable qualitative à 3 classes : ≤ 3 , $[4-7[$ et $[7-10]$.
- pH au cordon : variable quantitative transformée en variable qualitative à 3 classes : acidose ($\leq 7,15$), pré-acidose $]7,15 - 7,20]$ et normal $\geq 7,20$.
- Réanimation néonatale : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Détresse respiratoire : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.
- Transfert en néonatalogie : variable qualitative à 2 classes : oui ou non.

1.5 Méthodes statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec les logiciels Microsoft Office Excel 2007 et Stata version 7.0. Nous avons utilisé comme tests, celui du Chi² pour l'analyse des variables qualitatives et, celui de Student pour les comparaisons de moyennes. Le seuil de signification « p » retenu est 0,05, soit un risque d'erreur de 5%.

RESULTATS

2. RESULTATS

2.1 Présentation de la population

N = 131	Femmes (n)	Pourcentage (%)
<u>Age</u>		
< 20 ans	4	3,05 %
[20 – 30[60	45,80 %
[30 – 35[38	29,01 %
≥ 35 ans	29	22,14%
Moy ± SD [min ; max]	29,76 ± 5,49	[17 ; 41]
<u>Origine géographique</u>		
France métropolitaine	104	79,39 %
Europe du sud	6	4,58 %
Afrique du nord	17	12,98 %
Amérique du sud	2	1,53 %
Autres	2	1,53 %
<u>Parité</u>		
1	47	35,88 %
2	44	33,59 %
3	26	19,85 %
4 et +	14	10,69 %

Dans notre étude, les patientes sont en majorité des multipares, âgées de 20 à 30 ans et d'origine française.

2.2 La cholestase gravidique

N = 131	Femmes (n)	Pourcentage (%)
<u>Terme diagnostic cholestase</u> (en SA)		
< 29	6	4,58 %
[29 - 34[28	21,37 %
[34 - 37[43	32,82 %
≥ 37	54	41,22 %
Moy ± SD [min ; max]	35,06 ± 3,55	[24 ; 41]
<u>Récidive</u>		
	(N=84) ²	
OUI	31	36,9 %
NON	53	63,1 %
<u>Taux des acides biliaires à J0</u> (en µmol/l)		
	(N=102)*	
Moy ± SD [min ; max]	27,75 ± 18,76	[2 ; 149]
<u>Taux des acides biliaires à J(naissance)</u> (en µmol/l)		
	(N=74)**	p = 0,78
Moy ± SD [min ; max]	26,57 ± 26,34	[1 ; 127]
<u>Vitamine K</u>		
OUI	101	77,10 %
NON	30	22,90 %
<u>Traitement</u>		
OUI	98	74,81 %
NON	33	25,19 %
<u>Nom du traitement</u> (N=98)		
AUDC (Délursan, Ursolvan®)	95	96,94 %
CHOLESTYRAMINE (Questran®)	3	3,06 %

* : (N=102) car nous n'avons pas retrouvé tous les taux des acides biliaires de toutes les patientes.

** : (N=74) pour la même raison que précédemment.

² : (N=84) représente le nombre de multipares.

Le terme moyen de diagnostic de cholestase gravidique est de 35,06 SA avec des extrêmes allant de 24 SA à 41 SA.

Le taux moyen des acides biliaires dosés dès J0, c'est-à-dire le jour du diagnostic, est de 27,75 $\mu\text{mol/l}$. Et, celui dosé juste avant la naissance est de 26,57 $\mu\text{mol/l}$.

77,10 % des femmes ont reçu de la vitamine K en prévention des hémorragies de la délivrance.

31 femmes, soit 36,9 %, ont présenté une récurrence de cette pathologie.

2.2.1 Le traitement

N = 98	Femmes (n)	Pourcentage (%)	
<u>Début d'introduction du traitement</u>			
(J)			
à J0	82	83,67 %	
après J0	16	16,33 %	
Moy ± SD [min ; max]	1,52 ± 5,40	[0 ; 45]	
<u>Durée du traitement</u>			
(en jours)	(N=95) ²		
< 14	53	55,79 %	
≥ 14	42	44,21 %	
Moy ± SD [min ; max]	18,75 ± 18,76	[1 ; 104]	
Médiane	12		
<u>Posologie en début de traitement</u>			
(en mg/jour)	(N=95) ²		
250	4	4,21 %	
500-600	61	64,21 %	
750-800	26	27,37 %	
1 et +	4	4,21 %	
<u>Augmentation posologie du traitement</u>			
OUI	44	44,89 %	
NON	54	55,10 %	p = 0,23
<u>Diminution des acides biliaires sous traitement</u>			
	(N=72) ^{***}		
OUI	34	47,22 %	
NON	38	52,78 %	

*** : N=72 car pour certains dossiers, il n'y a qu'un seul taux d'acides biliaires.

(²) : N=95 car nous avons supprimé les dossiers traités par de la cholestyramine (QUESTRAN®) et nous ne connaissons pas le délai d'action de ce médicament.

74,81 % se sont vues prescrire un traitement.

Celui-ci a été introduit, en moyenne, à partir de J 1,52, dont 83,67 % dès l'annonce du diagnostic.

La durée moyenne du traitement est de 18,75 jours avec des extrêmes allant de 1 à 104 jours. Et, 44,21 % des femmes ont pris ce traitement pendant plus de 14 jours, délai d'action de la molécule thérapeutique.

Tableau : comparaison traitement / pas de traitement

N = 131	Traitement N=98	Pas de traitement N=33	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	26,33 \pm 22,62 [2 ; 136] n=84	19,28 \pm 23,31 [2 ; 104] n=18	p = 0,24
<u>Taux d'acides biliaires pdt la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	28,78 \pm 27,13 [1 ; 127] n=65	10,56 \pm 10,8 [1 ; 35] n=9	p = 0,001
<u>Terme d'accouchement</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	37,37 \pm 1,88 [31 ; 42] n=98	39,18 \pm 1,40 [36 ; 42] n=33	p = 0
<u>Diminution des acides biliaires(entre J0 et Jnaissance)</u>			
OUI	n=34 (47,22 %)	n=6 (85,71 %)	p = 0,108
NON	n=38 (52,78 %)	n=1 (14,29 %)	
<u>Mode d'entrée en travail</u>			
Spontané	n=24 (24,49 %)	n=13 (39,39 %)	p = 0,031
Déclenché	n=48 (48,98 %)	n=18 (54,55 %)	
Césarienne avant travail	n=26 (26,53 %)	n=2 (6,06 %)	

Il existe des liaisons significatives entre la prise ou non d'un traitement et :

- le taux moyen d'acides biliaires pendant la grossesse (**p = 0,001**)
- le terme d'accouchement (**p = 0**)
- le mode d'entrée en travail (**p = 0,031**)

De même, on peut mettre en évidence une différence significative entre le taux des acides biliaires à la naissance et, d'une part, un accouchement prématuré (**p = 0,001**) et d'autre part, la survenue d'une détresse respiratoire (**p = 0,013**) (cf tableau suivant).

2.2.2 Les acides biliaires

N = 74 (à la naissance)	Acides biliaires < 40 µmol/l (N=63)	Acides biliaires ≥ 40 µmol/l (N=11)	P
<u>Mode d'entrée en travail</u>			
Spontané	n=16 (25,40%)	n=3 (27,27%)	p = 0,16
Déclenché	n=34 (53,97%)	n=3 (27,27%)	
Césarienne avant travail	n=13 (20,63%)	n=5 (45,45%)	
<u>Mode d'accouchement</u>			
Voie basse	n=45 (71,43%)	n=5 (45,45%)	p = 0,09
Césarienne	n=18 (28,57%)	n=6 (54,55%)	
<u>Bishop</u>			
<5	n=21 (33,33%)	n=6 (54,55%)	p = 0,18
≥5	n=42 (66,67%)	n=5 (45,45%)	
<u>Couleur du LA</u>			
Clair	n=45 (71,43%)	n=9 (81,82%)	p = 0,59
Teinté	n=13 (20,63%)	n=2 (18,18%)	
Méconial	n=5 (7,94%)	n=0	
<u>Prématurité</u>			
OUI	n=16 (25,40%)	n=7 (63,64%)	p = 0,001
NON	n=47 (74,60%)	n=4 (36,36%)	
<u>Anomalies du RCF</u>			
	(N=73)*		
OUI	n=16 (25,81%)	n=2 (18,18%)	p = 0,59
NON	n=46 (74,19%)	n=9 (81,22%)	
<u>Détresse respiratoire</u>			
OUI	n=12 (19,35%)	n=1 (9,09%)	p = 0,013
NON	n=50 (80,65%)	n=10 (90,91%)	
<u>APGAR à 1min</u> (N=73)*			
Moy ± SD [min ; max]	8,45 ± 1,99 [0 ; 10] n=62	8,27 ± 2,45 [3 ; 10] n=11	p = 0,79
<u>pH</u> (N=56)			
Moy ± SD [min ; max]	7,28 ± 0,07 [7,04 ; 7,4] n=47	7,28 ± 0,08 [7,15 ; 7,39] n=9	p = 1
<u>Hypotrophie</u> (N=73)*			
OUI	n=3 (4,84%)	n=1 (9,09%)	p = 0,57
NON	n=59 (95,16%)	n=10 (90,91%)	

* : N=73 car nous avons une MFIU dans notre population.

2.3 L'accouchement

N = 131	Femmes (n)	Pourcentage (%)
<u>Mode d'entrée en travail</u>		
Spontané	37	28,25 %
Déclenché	66	50,38 %
Césarienne avant travail	28	21,37 %
<u>Terme</u> (en SA)		
Moy ± SD [min ; max]	37,82 ± 1,94	[31 ; 42]
<u>Mode d'accouchement</u>		
Voie basse spontanée	83	63,36 %
Voie basse instrumentale	9	6,87 %
Césarienne avant travail	28	21,37 %
Césarienne pendant travail	11	8,40 %
<u>Motif césarienne</u> (N=39)		
Col non fav, siège, sur ut. cicat.	9	23,08 %
Cholestase sévère	15	38,46 %
Stagnation	6	15,38 %
Altération du bien être fœtal	9	23,08 %
<u>Couleur LA</u>		
Clair	97	74,05 %
Teinté	24	18,32 %
Méconial	10	7,63 %
<u>HDD</u>		
OUI	11	8,40 %
NON	120	91,60 %

Parmi les 131 grossesses compliquées d'une cholestase gravidique, 66 ont dû être déclenchées, soit 50,38 %.

L'accouchement a eu lieu en moyenne à 37,82 SA, avec un minimum à 31 SA et un maximum à 42 SA.

70,23 % de ces naissances ont eu lieu par voie basse et 29,77 % par césarienne.

8,40 % des femmes ont eu, pour complication, une hémorragie de la délivrance.

Nous avons retrouvé 10 dossiers présentant un liquide amniotique méconial.

2.3.1 Comparaison déclenchement / pas déclenchement

	Déclenchement N=66 (50,38%)	Pas déclenchement N=65 (49,62%)	Total N=131 (100%)	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	21,27 \pm 12,98 [5 ; 57] n=37	31,86 \pm 34,36 [1 ; 127] n=37	26,57 \pm 26,34 [1 ; 127] n=74	p = 0,08
<u>Taux d'acides biliaires pendant la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	19,86 \pm 12,99 [2 ; 65] n=51	30,31 \pm 28,7 [2 ; 136] n=51	25,09 \pm 22,78 [2 ; 136] n=102	p = 0,018
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	35,03 \pm 3,62 [25 ; 41] n=66	35,09 \pm 3,51 [24 ; 40] n=65	35,06 \pm 3,55 [24 ; 41] n=131	p = 0,92
<u>Récidive</u>	n=14 (21,21%)	n=17 (26,15%)	n=31 (23,66%)	p = 0,506
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	16,2 \pm 18,44 [0,5 ; 75,75] n=47	11,29 \pm 15,90 [0,5 ; 98,5] n=48	13,72 \pm 14,89 [0,5 ; 98,5] n=95	p = 0,16
<u>Terme à l'accouchement</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	38 \pm 1,7 [34 ; 42] n=66	37,65 \pm 2,14 [31 ; 41] n=65	37,82 \pm 1,93 [31 ; 42] n=131	p = 0,30
<u>Bishop à l'accouchement</u> Moy \pm SD [min ; max]	5,62 \pm 1,6 [2 ; 9] n=66	4,58 \pm 3,57 [0 ; 10] n=65	5,10 \pm 2,79 [0 ; 10] n=131	p = 0,032
<u>Mode d'accouchement :</u>				
Voie basse	n=57 (86,36%)	n=35 (53,85 %)	n=92 (70,23 %)	p = 0
Césarienne	n=9 (13,64%)	n=30 (46,15 %)	n=39 (29,77 %)	
<u>Hypotrophie</u>	n=3 (4,55%)	n=6 (9,38%)		p = 0,28

Il existe une liaison significative entre le taux moyen d'acides biliaires pendant la grossesse et le déclenchement du travail (p = 0,018).

2.3.1 Comparaison déclenchement / pas déclenchement

	Déclenchement N=66 (50,38%)	Pas déclenchement N=65 (49,62%)	Total N=131 (100%)	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	21,27 \pm 12,98 [5 ; 57] n=37	31,86 \pm 34,36 [1 ; 127] n=37	26,57 \pm 26,34 [1 ; 127] n=74	p = 0,08
<u>Taux d'acides biliaires pendant la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	19,86 \pm 12,99 [2 ; 65] n=51	30,31 \pm 28,7 [2 ; 136] n=51	25,09 \pm 22,78 [2 ; 136] n=102	p = 0,018
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	35,03 \pm 3,62 [25 ; 41] n=66	35,09 \pm 3,51 [24 ; 40] n=65	35,06 \pm 3,55 [24 ; 41] n=131	p = 0,92
<u>Récidive</u>	n=14 (21,21%)	n=17 (26,15%)	n=31 (23,66%)	p = 0,506
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	16,2 \pm 18,44 [0,5 ; 75,75] n=47	11,29 \pm 15,90 [0,5 ; 98,5] n=48	13,72 \pm 14,89 [0,5 ; 98,5] n=95	p = 0,16
<u>Terme à l'accouchement</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	38 \pm 1,7 [34 ; 42] n=66	37,65 \pm 2,14 [31 ; 41] n=65	37,82 \pm 1,93 [31 ; 42] n=131	p = 0,30
<u>Bishop à l'accouchement</u> Moy \pm SD [min ; max]	5,62 \pm 1,6 [2 ; 9] n=66	4,58 \pm 3,57 [0 ; 10] n=65	5,10 \pm 2,79 [0 ; 10] n=131	p = 0,032
<u>Mode d'accouchement :</u>				
Voie basse	n=57 (86,36%)	n=35 (53,85 %)	n=92 (70,23 %)	p = 0
Césarienne	n=9 (13,64%)	n=30 (46,15 %)	n=39 (29,77 %)	
<u>Hypotrophie</u>	n=3 (4,55%)	n=6 (9,38%)		p = 0,28

Il existe une liaison significative entre le taux moyen d'acides biliaires pendant la grossesse et le déclenchement du travail (p = 0,018).

2.3.2 Comparaison voie basse / césarienne

	Voie basse N=92 (70,23%)	Césarienne N=39 (29,77%)	Total N=131 (100%)	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	23,40 \pm 24,41 [1 ; 127] n=50	33,17 \pm 29,42 [5 ; 114] n=24	26,57 \pm 26,34 [1 ; 127] n=74	p = 0,07
<u>Taux d'acides biliaires pendant la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	22,57 \pm 22,93 [2 ; 136] n=69	30,36 \pm 21,88 [5 ; 87] n=33	25,09 \pm 22,78 [2 ; 136] n=102	p = 0,11
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	35,14 \pm 3,59 [24 ; 41] n=92	34,87 \pm 3,49 [25 ; 40] n=39	35,06 \pm 3,55 [24 ; 41] n=131	p = 0,69
<u>Récidive</u>	n=24 (26,09%)	n=7 (17,95%)	n=31 (23,66%)	p = 0,316
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	15,34 \pm 20,03 [0,5 ; 98,5] n=60	11,51 \pm 11,40 [1 ; 38] n=35	13,72 \pm 14,89 [0,5 ; 98,5] n=95	p = 0,24
<u>Bishop à l'accouchement</u> Moy \pm SD [min ; max]	6,33 \pm 1,77 [2 ; 10] n=92	2,23 \pm 2,66 [0 ; 8] n=39	5,10 \pm 2,79 [0 ; 10] n=131	p < 0,0001
<u>Mode d'entrée en travail :</u>				
Spontané	n=35 (38,04%)	n=2 (5,13%)	n=37 (28,24%)	p = 0
Déclenché	n=57 (61,96%)	n=9 (23,08%)	n=66 (50,38%)	
Césarienne avant travail		n=28 (71,79%)	n=28 (21,37%)	
<u>Terme à la naissance</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	38,12 \pm 1,72 [33 ; 42] n=92	37,13 \pm 2,24 [31 ; 41] n=39	37,82 \pm 1,93 [31 ; 42] n=131	p = 0,016
<u>Hypotrophie</u>	n=6 (6,59%)	n=3 (7,69%)	n=9 (6,92%)	p = 0,82

Il y a une différence significative en ce qui concerne le terme à la naissance et le mode d'accouchement (p=0,016).

2.4 Le nouveau-né

N = 131	Nouveaux nés (n)	Pourcentage (%)
<u>Poids de naissance</u> (en g) Moy ± SD [min ; max]	(N=130)* 3088,5 ± 550,6 [1450 ; 4670]	
<u>Hypotrophie</u>	(N=130)*	
OUI	9	6,92
NON	121	93,08
<u>Prématurité</u>		
OUI	29	22,14
NON	102	77,86
<u>Hypoxie fœtale aiguë</u>	(N=130)*	
OUI	28	21,54
NON	102	78,46
<u>Détresse respiratoire</u>	(N=130)*	
OUI	21	16,15
NON	109	83,65
<u>Corticothérapie anténatale</u>		
OUI	39	29,77
NON	92	70,23
<u>APGAR à 1min</u>	(N=130)*	
[7 – 10]	117	90
[4 – 7[7	5,38
≤ 3	6	4,62
<u>APGAR à 5min</u>	(N=130)*	
[7 – 10]	127	97,69
[4 – 7[2	1,54
≤ 3	1	0,77

<u>APGAR à 10min</u>	(N=130)*	
[7 – 10]	130	100
[4 – 7[0	0
≤ 3	0	0
<u>Ph au cordon</u>	(N=80)**	
> 7,20	67	83,75
[7,20 – 7,15[8	10
≤ 7,15	5	6,25
Moy ± SD [min ; max]	7,27 ± 0,08	[6,96 ; 7,44]
<u>Réanimation néonatale</u>	(N=130)*	
OUI	22	16,92
NON	108	83,08
<u>Transfert en néonatalogie</u>	(N=130)*	
OUI	23	17,69
NON	107	82,31
<u>MFIU</u>		
OUI	1	0,76
NON	130	99,24

* : N=130 car il y a une MFIU.

** : N=80 car les pH au cordon ne sont effectués systématiquement que depuis 2006.

29 nouveau-nés, sont nés prématurément.

Le poids de naissance moyen est de 3088,5 g avec des extrêmes allant de 1450 à 4670 g. 9 d'entre eux sont hypotrophes.

21 nouveau-nés, soit 16,15 %, ont présenté une détresse respiratoire à la naissance et 23 ont été transférés dans le service de néonatalogie.

Sur les 131 dossiers, nous avons retrouvé une mort fœtale in-utéro.

2.5 Les complications néonatales

2.5.1 La prématurité

	Prématuré N=29 (22,14%)	A terme N=102 (77,86%)	Total N=131 (100%)	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	42,34 \pm 34,39 [5 ; 127] n=23	19,45 \pm 18,06 [1 ; 113] n=51	26,57 \pm 26,34 [1 ; 127] n=74	p = 0,005
<u>Taux d'acides biliaires pendant la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	34,89 \pm 29,1 [5 ; 136] n=27	21,56 \pm 19,06 [2 ; 104] n=75	25,09 \pm 22,78 [2 ; 136] n=102	p = 0,03
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	31,89 \pm 2,62 [25 ; 36] n=29	35,96 \pm 3,26 [24 ; 41] n=102	35,06 \pm 3,55 [24 ; 41] n=131	p < 0,0001
<u>Récidive</u>	n=12 (41,38%)	n=19 (18,63%)	n=31 (23,66%)	p = 0,011
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	16,89 \pm 13,96 [1,25 ; 45,6] n=27	12,73 \pm 18,62 [0,5 ; 98,5] n=68	13,72 \pm 14,89 [0,5 ; 98,5] n=95	p = 0,29
<u>Bishop à l'accouchement</u> Moy \pm SD [min ; max]	3,97 \pm 2,97 [0 ; 8] n=29	5,43 \pm 2,66 [0 ; 10] n=102	5,10 \pm 2,79 [0 ; 10] n=131	p = 0,012
<u>Mode d'entrée en travail :</u>				
Spontané	n=6 (20,69%)	n=31 (51,96%)	n=37 (28,24%)	p = 0,137
Déclenché	n=13 (44,83%)	n=53 (51,96%)	n=66 (50,38%)	
Césarienne avant travail	n=10 (34,48%)	n=18 (17,65%)	n=28 (21,37%)	
<u>Mode d'accouchement :</u>				
Voie basse	n=17 (58,62%)	n=75 (73,53%)	n=92 (70,23%)	p = 0,12
Césarienne	n=12 (41,38%)	n=27 (26,47%)	n=39 (29,77%)	

<u>Terme à la naissance</u> (en SA) Moy ± SD [min ; max]	35,10 ± 1,35 [31 ; 36]	38,60 ± 1,26 [37 ; 42]	37,82 ± 1,93 [31 ; 42]	p = 0
<u>Détresse respiratoire</u>	n=13 (46,43%)	n=8 (7,84%)	n=21 (16,15%)	p < 0,0001
<u>APGAR à 5min</u> (N=130)*	(N=130)*			
< 7	n=2 (7,14%)	n=1 (0,98%)	n=3 (2,31%)	p = 0,054
≥ 7	n=26 (92,86%)	n=101(99,02%)	n=127 (97,69%)	
<u>Transfert en néonate</u>	n=19 (67,86%)	n=4 (3,92%)	n=9 (6,92%)	p = 0
<u>Hypotrophie</u>	n=0	n=9 (8,82%)		p = 0,1

Nous retrouvons 22,14 % de prématurés, et 46,43 % d'entre eux ont présenté une détresse respiratoire. Il existe un lien certain entre les deux (**p < 0,0001**).

Il y a 79,31 % de prématurité induite.

Il existe des différences significatives, premièrement, entre le taux moyen d'acides biliaires calculé pendant la grossesse et juste avant la naissance avec l'accouchement prématuré et, deuxièmement, entre ce dernier facteur et le terme moyen de diagnostic de cholestase gravidique (**p < 0,001**).

2.5.2 L'hypotrophie

N = 130*	Hypotrophie N=9	Non hypotrophie N=121	N	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	21 \pm 21,59 [1 ; 43] n=4	27 \pm 26,86 [1 ; 127] n=69	N=73	p = 0,66
<u>Taux d'acides biliaires pdt la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	15,29 \pm 13,79 [2 ; 39] n=7	25,99 \pm 23,25 [5 ; 136] n=94	N=101	p = 0,23
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	37,25 \pm 1,86 [34 ; 39] n=9	34,94 \pm 3,59 [24 ; 41] n=121		p = 0,06
<u>Récidive</u>	n=1 (11,11%)	n=30 (24,79%)	N=31	p = 0,35
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	2,55 \pm 2,48 [0,5 ; 5,5] n=5	14,34 \pm 17,55 [0,5 ; 98,5] n=90	N=95	p = 0
<u>Mode d'accouchement :</u>				
Voie basse	n=6 (66,67 %)	n=85 (70,25 %)		p = 0,82
Césarienne	n=3 (33,33 %)	n=36 (29,75 %)		
<u>Terme de naissance</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	38,8 \pm 1,48 [37 ; 41] n=9	37,8 \pm 1,95 [31 ; 42] n=121		p = 0,13
<u>Prématurité</u>	n=0	n=28 (23,14)		p = 0,10
<u>Détresse respiratoire</u>	n=0	n=21 (17,36%)		p = 0,17

* : N=130 car nous avons une MFIU dans notre population et nous n'avions pas le poids de naissance

Il existe une différence significative certaine entre la quantité moyenne de traitement reçu pendant la grossesse et la survenue d'une hypotrophie (**p = 0**).

2.5.3 La détresse respiratoire

N = 130*	Détresse Respiratoire N=21	Pas de détresse respiratoire N=109	N	p
<u>Taux d'acides biliaires à la naissance</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	41,61 \pm 38,12 [2 ; 127] n=18	21,8 \pm 19,5 [1 ; 120] n=55	N=73	p = 0,047
<u>Taux d'acides biliaires pdt la grossesse</u> (en $\mu\text{mol/l}$) Moy \pm SD [min ; max]	34,35 \pm 32,15 [5 ; 136] n=20	23 \pm 19,51 [2 ; 104] n=81	N=101	p = 0,14
<u>Terme de diagnostic de CIG</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	33,19 \pm 2,71 [29 ; 37] n=21	35,47 \pm 3,57 [24 ; 41] n=109		p = 0,006
<u>Récidive</u>	n=6 (28,57%)	n=25 (22,94%)	N=31	p = 0,58
<u>Quantité de ttt reçue pdt la grossesse</u> (en g) Moy \pm SD [min ; max]	10,61 \pm 9,43 [1,25 ; 31,8] n=20	14,55 \pm 18,80 [0,5 ; 98,5] n=75	N=95	p = 0,20
<u>Mode d'accouchement :</u>				
Voie basse	n=11 (52,38 %)	n=80 (73,39 %)		p = 0,054
Césarienne	n=10 (47,62 %)	n=29 (26,61 %)		
<u>Terme de naissance</u> (en SA) Moy \pm SD [min ; max]	36,2 \pm 2,36 [31 ; 41] n=21	38,16 \pm 1,68 [33 ; 42] n=109		p = 0,001
<u>Hypotrophe</u>	n=0	n=9 (8,26%)		p = 0,172
<u>APGAR à 1min</u> Moy \pm SD [min ; max]	6,81 \pm 2,86 [0 ; 10] n=21	8,71 \pm 1,44 [2 ; 10] n=109		p = 0,007
<u>APGAR à 5min</u> Moy \pm SD [min ; max]	8,62 \pm 1,7 [3 ; 10] n=21	9,80 \pm 0,64 [6 ; 10] n=109		p = 0,005

*N=130 : car nous avons une MFIU dans notre population

Nous constatons une liaison significative entre le taux moyen d'acides biliaires dosés avant la naissance et la survenue d'une détresse respiratoire ($p = 0,047$)

DISCUSSION

Même si les taux ne sont pas élevés, il est important de surveiller la cinétique de ce critère biologique à partir du moment où on fait le diagnostic de cette pathologie.

Enfin, il a été remarqué que les posologies de traitement n'étaient pas forcément adaptées aux taux d'acides biliaries. Il serait peut être judicieux d'établir des tranches d'acides biliaries pour lesquelles nous mettrions telle posologie. Pour cela, une étude prospective devrait être effectuée.

1.2 Points positifs

Cette étude nous a permis d'en connaître plus sur cette pathologie peu connue et peu fréquente, ainsi que sur sa prise en charge. Bien entendu, nous, sages-femmes, ne prenons pas les décisions en ce qui concerne la conduite à tenir, mais, sommes en première ligne de mire quant à la surveillance.

Nous aurons donc, dans notre exercice professionnel futur, un œil plus averti.

De plus, le domaine des statistiques n'est pas évident et apprécié de tous. Mais ce travail de recherche nous a permis de comprendre que, sans les statistiques, nous ne pourrions pas faire évoluer nos pratiques. Elles sont indispensables dans n'importe quel domaine.

Enfin, malgré le petit échantillon, nous avons pu ressortir certains résultats intéressants.

2. PROFIL DES PATIENTES

Tout d'abord, sur 29142 accouchements au CHU entre 1999 et 2009, 157 se sont compliquées d'une cholestase pendant la grossesse. Ce qui nous donne une estimation de cette pathologie à **0,54 %**. En France, la prévalence est évaluée entre 2 et 7 pour 1000 grossesses. Nous avons un pourcentage assez élevé, car notre étude a été réalisée en niveau 3, où l'on regroupe les grossesses pathologiques, afin d'obtenir un nombre suffisant de dossiers de cholestases gravidiques.

3.2 Mode d'entrée en travail et accouchement

→ Mode d'entrée en travail

En ce qui concerne le mode d'entrée en travail, nous constatons que **50,38 %** des femmes, pour qui la grossesse s'est compliquée d'une cholestase gravidique, ont été déclenchées. 28,24 % se sont mises spontanément en travail et 21,37 % ont eu une césarienne avant travail, soit 28. Ce dernier taux est biaisé, puisque nous retrouvons 11 utérus cicatriciels dans notre population.

L'hypothèse formulée est que, plus le taux des acides biliaires est élevé, plus il y a une tendance au déclenchement artificiel du travail. Or, ce taux moyen pendant la grossesse est significativement supérieur chez les femmes n'ayant pas été déclenchées. Nous nous attendions à ce que ce soit le contraire.

La majorité des auteurs recommandent une politique de déclenchement systématique à 38 SA, la maturité pulmonaire étant acquise. Dans notre étude, le terme moyen d'accouchement est de 37,82 SA avec une déviation standard de 1,53. De plus, celui-ci est significativement plus élevé chez les femmes n'ayant pas reçu de traitement (39,18 SA). Pour cette population, un traitement n'était pas requis, soit parce que la cholestase gravidique a été diagnostiquée tardivement, soit parce qu'elle n'était pas jugée sévère. Par conséquent, un déclenchement artificiel du travail n'était pas justifié. Certes, il y a une part majoritaire de déclenchement dans ces deux groupes, mais nous pouvons remarquer une tendance de césariennes avant travail chez les femmes traitées, et de travail spontané chez celles non traitées (cf tableau page 32).

→ Mode d'accouchement

70,23 % des femmes accouchent par voie basse et **29,77 %** par césarienne dont 71,79 % avant travail. Les principaux motifs de l'accouchement par voie haute sont la cholestase jugée sévère pour 38,46 % et une altération du bien être fœtal pour 23,08 %, marquée par des anomalies du rythme cardiaque. Les autres sont la stagnation pendant le travail et un col non favorable, ou encore la présentation du siège sur un utérus cicatriciel.

4. PRONOSTIC FŒTAL ET NEONATAL

4.1 Complications fœtales

Dans les données de la littérature, Reid [27] évalue l'incidence des liquides amniotiques méconiaux à 27 % et celle des hypoxies fœtales aiguës, marquées par des anomalies du rythme cardiaque fœtal, entre 22 et 41 %. Nous en retrouvons respectivement 7,63 % et 21,54 %.

De plus, à la naissance, 3 nouveau-nés, soit 2,31 %, avaient un apgar inférieur à 7 à cinq minutes, et 5 avaient un $\text{pH} \leq 7,15$.

Nous n'avons retrouvé qu'une seule mort fœtale in-utéro dont la cause serait la cholestase gravidique, ce qui nous donne une fréquence à 0,76 %. Elle varie, selon la majorité des auteurs, de 1 à 2%.

Le risque semble être corrélé aux taux d'acides biliaries. Or, dans notre unique cas, ces derniers n'étaient pas considérés comme sévères. Ils étaient de 21 $\mu\text{mol/l}$ au moment du diagnostic de cholestase à 30 SA, et de 18 $\mu\text{mol/l}$ juste avant l'accouchement. La cinétique montrait une tendance globale à la stabilisation des taux. Cette patiente n'avait pas été traitée et l'entrée en travail s'est fait spontanément à 36 SA. Cette mort in-utéro était associée à un liquide amniotique méconial.

Il est difficile de donner l'étiologie exacte des mort fœtales in-utéro, puisque survenant brutalement et sans signes précurseurs. Mais, dans ce contexte où aucune autre pathologie n'ait été mise en évidence, nos accusations vont principalement vers la cholestase gravidique.

Contrairement à Glantz et al. [18] qui montrent que le risque de complications fœtales deviendrait significatif pour une concentration d'acides biliaries supérieure ou égale à 40 $\mu\text{mol/l}$, ce n'est pas le cas dans notre étude. Nous pouvons alors penser que le traitement y serait pour beaucoup dans la diminution de la fréquence de ces complications.

4.2 Complications néonatales

La principale complication néonatale est la prématurité. Mais, d'autres existent telles que la détresse respiratoire et l'hypotrophie. Sur les 130 nouveau-nés, 23 ont été transférés dans le service de néonatalogie dont 19 prématurés, soit 82,60 %.

4.2.1 La prématurité

Sa fréquence varie selon les études de 19 à 60 % [9, 18, 29]. Reid [27] l'évalue à 36 %. Dans notre étude, nous retrouvons cette complication dans **22,14 %** des cas. Cette fréquence est, quasiment, trois fois supérieure à celle de la moyenne nationale (environ 7%). Il s'agit d'une prématurité modérée puisque la moyenne du terme de naissance est de 35,10 SA.

Sa survenue est probablement liée au taux d'acides biliaries. Et, de façon similaire à l'infection materno-fœtale, il semblerait que la mise en travail prématurée soit un mécanisme protecteur permettant de soustraire le fœtus à la toxicité des acides biliaries [18, 34]. Effectivement, nous avons constaté une liaison significative entre la survenue d'une prématurité et le taux d'acides biliaries. En effet, les taux moyens dosés à la naissance et pendant la grossesse sont plus significativement supérieurs dans les accouchements prématurés que dans les accouchements survenant à terme (42,34 versus 19,45 $\mu\text{mol/l}$ à la naissance, et 34,89 versus 21,56 $\mu\text{mol/l}$ pendant la grossesse). De plus, et cela semble logique, le terme moyen de diagnostic de la cholestase gravidique, dont l'accouchement se fait prématurément, est significativement inférieur à celui calculé à terme (31,89 versus 35,95 SA).

Nous pourrions donc incriminer les acides biliaries dans la survenue d'un accouchement prématuré. Or, nous remarquons que **79,31 %** sont des prématurités induites. 44,38 % des femmes sont déclenchées et 34,48 % ont une césarienne avant travail dans cette population.

Nous nous sommes donc penchés sur les motifs de cette prématurité induite. Pour 80,95 %, la naissance a été provoquée pour cholestase jugée de sévère, selon les professionnels, sans tenir compte du seuil de 40 $\mu\text{mol/l}$. En effet, si nous regardons de plus près, seules 31,58 % des femmes, dont l'accouchement a été déclenché

prématurément, avaient des acides biliaires dont le taux était supérieur ou égal au seuil de sévérité.

Le deuxième motif est l'altération du bien être fœtal, caractérisé par des anomalies du rythme cardiaque fœtal, pouvant être associé ou non à un retard de croissance intra-utérin. C'est le cas pour 19,05 %. [annexe IV].

Sur nos 22,14 % prématurés, la mise en travail s'est faite spontanément pour seulement 20,69 %. 33,33 % de ces dossiers avaient un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à 40 $\mu\text{mol/l}$. Et, seulement 14,29 % présentaient des anomalies du rythme cardiaque fœtal. 7,14 % ont présenté une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, caractérisée par un apgar inférieur à 7 à cinq minutes.

Nous pouvons se dire que, si les données cliniques et biologiques sont jugées inquiétantes, il est préférable de provoquer l'accouchement dans un contexte de prématurité modéré, afin d'anticiper sur l'apparition éventuelle de troubles du rythme cardiaque.

Néanmoins, au vu de nos résultats, si leur taux reste inférieur à la limite de la sévérité, nous pouvons espérer un accouchement à terme dans 74,60 % des cas [annexe V].

Par ailleurs, nous pouvons remarquer une tendance significative à accoucher plus prématurément lorsqu'une femme récidive de sa cholestase gravidique [annexe VI].

4.2.2 Les autres complications

→ Détresse respiratoire

Pendant la grossesse, 39 patientes, soit 29,77 %, ont bénéficié de la corticothérapie anténatale. Et, 21 nouveau-nés ont été en situation de détresse respiratoire à la naissance, ce qui nous donne une fréquence à 16,15 %. Selon les données de la littérature, les enfants, nés de mères dont la grossesse s'est compliquée d'une cholestase gravidique, ont 2,5 fois plus de risque de présenter cette complication à la naissance, et les acides biliaires auraient un rôle dans sa survenue [33].

Mais cela ne coïncide-t-il pas avec la prématurité ? Sur ces 16,15 % de détresse respiratoire, 46,43 % étaient des prématurés. On retrouve effectivement un lien certain entre ces deux critères.

De plus, on ne peut pas complètement exclure les acides biliaries dans sa survenue, puisque nous retrouvons une différence significative entre la détresse respiratoire et le taux moyen d'acides biliaries à la naissance. En effet, ce dernier dans la population « détresse respiratoire » est de 41,61 $\mu\text{mol/l}$ versus 21,8 $\mu\text{mol/l}$ dans celle ne présentant pas cette complication. Néanmoins, il n'a pas été noté de liaison significative entre le taux moyen d'acides biliaries pendant la grossesse et la détresse respiratoire, alors que la moyenne dans cette population est supérieure à celle ne présentant pas de détresse respiratoire (34,35 versus 23 $\mu\text{mol/l}$).

Nous pouvons mettre en cause ces deux différences par le fait que les effectifs des acides biliaries entre les deux populations ne sont pas équilibrés, et par conséquent, les moyennes calculées ne seraient que des tendances.

De même, le terme moyen de diagnostic de cholestase gravidique est significativement inférieur dans la population ayant une détresse respiratoire à la naissance que dans le groupe contraire (33,19 SA versus 35,47 SA). Ces chiffres sont similaires avec ceux retrouvés dans la population prématurée.

On ne peut donc, pas impliquer de façon certaine, les acides biliaries dans le mécanisme de la survenue d'une détresse respiratoire à la naissance.

→ Hypotrophie

9 nouveau-nés, soit **6,92 %**, sont qualifiés d'hypotrophes, pour leur terme de naissance. Le poids de naissance moyen est de 3088,5 g avec une déviation standard de 550,6, ce qui nous donne un percentile moyen de 53,44.

Selon la littérature, ce critère est en général normal mais, comme dans toutes pathologies, des cas d'hypotrophies ont été retrouvés [26]. Mais, nous ne pouvons pas mettre en cause les acides biliaries, car, aucun lien n'a été établi entre la sévérité des acides biliaries et le caractère hypotrophe des nouveau-nés.

Néanmoins, nous avons trouvé une corrélation avec la quantité moyenne de traitement reçue pendant la grossesse. Dans la population hypotrophe, cette quantité est

significativement inférieure à la population non hypotrophe (2,55 g versus 14,34 g). Nous pourrions donc supposer que, plus la quantité reçue pendant la grossesse est importante, plus nous pouvons espérer un nouveau-né de poids normal. Mais, il existe un écart considérable entre les effectifs de nos deux populations.

CONCLUSION

La cholestase gravidique est une pathologie majoritairement du troisième trimestre, dont le mécanisme reste encore à élucider. Elle complique 2 à 7 grossesses sur 1000. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Ses conséquences sont surtout fœtales et néonatales.

Cette étude a fait ressortir plusieurs résultats importants.

Tout d'abord, 50,38 % des femmes, présentant cette pathologie, ont été déclenchées, et, 21,37 % ont eu une césarienne avant travail. 70,23 % ont accouché par voie basse, ce qui est assez rassurant, mais on note un taux de césarienne supérieur à la moyenne, de l'ordre de 29,77 %. Et, lorsque la concentration d'acides biliaires est supérieure ou égale au seuil de sévérité, c'est-à-dire 40 $\mu\text{mol/l}$, ce dernier taux est de 54,55 %.

Le déclenchement du travail serait donc à envisager entre 37 et 38 SA si la cholestase gravidique devient sévère et ne s'améliore pas sous traitement, ceci afin d'anticiper sur l'altération du bien être fœtal.

Ensuite, nous retrouvons 22,14 % de prématurité, dont 79,31 % induite. Cette dernière est qualifiée de modérée puisque la moyenne du terme d'accouchement est de 35,10 SA. Nous retrouvons un lien entre le taux d'acides biliaires et la survenue d'un accouchement prématuré. En effet, 80,95 % des accouchements sont provoqués prématurément pour cause de cholestase gravidique jugée sévère et, 19,05 % pour une altération du bien être fœtal caractérisée par des anomalies du rythme cardiaque.

De plus, une liaison significative existe entre le taux des acides biliaires et la survenue d'une détresse respiratoire intervenant pour 16,15 % des nouveau-nés.

Nous pouvons donc dire que, plus la concentration des acides biliaires est élevée et devient sévère, supérieure ou égale à 40 $\mu\text{mol/l}$, plus le risque de provoquer la naissance, de façon prématurée, est important.

Il est donc essentiel de continuer à effectuer une surveillance régulière des acides biliaires, afin de pouvoir, grâce au traitement, diminuer la prévalence des complications fœtales et néonatales. Il faut, cependant, garder en tête que le risque de mort fœtale in-utéro, certes rare, car estimé à 0,76 % dans notre étude, peut survenir à

n'importe quel moment. Par conséquent, nous sages-femmes, avons un rôle essentiel dans la surveillance de cette pathologie.

Enfin, nous remarquons que, depuis décembre 2009, les taux d'acides biliaries sont en augmentation, atteignant parfois 300 $\mu\text{mol/l}$! Il serait intéressant d'effectuer cette même étude de façon prospective et avec des effectifs plus grands, afin de comparer nos résultats. Nous pouvons, par conséquent, nous demander si le seuil de sévérité de 40 $\mu\text{mol/l}$ serait encore d'actualité, et s'il ne faudrait pas le revoir à la hausse.

BIBLIOGRAPHIE

➤ Livres :

1. CNGOF - Protocoles en Gynécologie-Obstétrique - Elsevier Masson - 2007 - 208 pages
2. LANSAC J. - Obstétrique pour le praticien - 5^{ème} édition - Masson - 2008 - 516 pages
3. PASTEUR CERBA Laboratoire - Guide des analyses spécialisées - 5^{ème} édition - Elsevier Masson - 2007 - 1041 pages
4. PIERRE F., BERTRAND J. - Mémento d'obstétrique - 2^{ème} édition - édition Maloine - 2006 - 609 pages
5. VOET D., VOET J-G. - Biochimie - 2^{ème} édition - édition De Boeck - 2005 - 1600 pages

➤ Articles :

6. ALTSHULER G., ARIZAWA M., MOLNAR-NADASDY G. - Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome « Journal of Obstetric and Gynecology » - 1992 - volume 79 - pages 760 à 766
7. BACQ Y. - Les hépatopathies gravidiques - « hépato-gastrologie » - janvier 2002 - volume 9, n°1 - pages 37 à 43
8. BACQ Y. - Hépatopathies au cours de la grossesse « Gastroentérologie Clinique et Biologique » - août 2001 - volume 25, n°8-9 - pages 791 à 798
9. BACQ Y., SAPEY T. - Cholestase intrahépatique gravidique « Gastroentérologie Clinique et Biologique » - 1998 - volume 22 - pages 705 à 713
10. BENIFLA JL., DUMONT M., LEVARDON M., FOUCHER E. et al. - effets de la progestérone naturelle micronisée sur le foie au cours du troisième trimestre de la grossesse « Contraception Fertilité Sexualité » - 1997 - volume 25 - pages 165 à 169

11. CALMELET P., COUMAROS D., VIVILLE B. et al. - L'acide ursodésoxycholique : perspective de traitement de la cholestase gravidique ? « Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction » - novembre 1998 - volume 27, n°6 - pages 617 à 621
12. CHAZOILLERES O., BACQ Y. - Foie et grossesse « Gastroentérologie Clinique et Biologique » - mai 2004 - volume 28, n°5 - pages 87 à 88
13. CHAZOILLERES O., DELLUC C., LEROUX G. - Cholestase intrahépatique de la grossesse « La revue de Médecine Interne » - juin 2009 - volume 30, issue 6 - pages 508 à 515
14. DAVIES MH., DA SILVA RC., JONES SR., WEAVER JB., ELIAS E. - Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid « International Journal of Gastroenterology and Hepatology » - 1995 - volume 37 - pages 580 à 584
15. DIAFERIA A., NICASTRI PL., TARTAGNI M., LOIZZI P., LACOVIZZI C., DI LEO A. - Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis « International Journal of Gynecology and Obstetrics » - 1996 - volume 52 - pages 133 à 140
16. FLOREANI A., PATERNOSTER D., MELIS A., GRELLA PV. - S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy « Journal of Obstetrics and Gynecology » - 1996 - volume 67 - pages 109 à 113
17. GERON G., RUDIGOZ RC., AUDRA PH - L'acide ursodésoxycholique est-il indiqué dans le traitement de la cholestase gravidique intra-hépatique ? « Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction » - décembre 2002 - n°8, volume 31 - pages 797 à 801
18. GLANTZ A., MARSCHALL HU., MATTSSON LA. - Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Relationships between bile acid levels and fetal complication rates « Hepatology » - 2004 - volume 40, issue 2 - pages 467 à 474

19. JACQUEMIN E., CRETEIL D., MANOUVRIER S., HADCHOUEL M. - Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy « Lancet » - janvier 1999 - volume 353 - pages 210 à 211
20. LANGER B. - Prise en charge de la cholestase gravidique « Revue générale d'obstétrique » - septembre 2008 - n°132
21. MARPEAU L., CHAZOULLIERE O., RHIMI Z., POUPON R., PIGNE A., BARRAT J. - Pregnancy-associated idiopathic intrahepatic cholestasis. Hypotheses of physiopathology : a therapeutic case report « Fetal Diagnosis and Therapy » - 1991 - n°6 - pages 120 à 125
22. MARPEAU L., VERSPYCK E., DESCARGUES G. - Prise en charge d'une cholestase gravidique « La Presse Médicale » - décembre 1999 - n°38 - pages 2132 à 2134
23. MAZZELA G., RIZZO N., AZZAROLI F., SIMONI P. et al. - Ursodesoxycholic acid administration in patients with cholestases of pregnancy : effects on primary bile acids in babies and mothers « Hepatology » - 2001 - volume 33 - pages 504 à 508
24. PALMA J., REYES H., RIBALTA J. et al. - Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy « Hepatology » - 1992 - volume 15 - pages 1043 à 1047
25. PAPIN L. - Grossesse et prurit « Le médecin du Québec » - août 2000 - volume 35, n°8 - pages 73 à 74
26. PIERARD G.E, PIERARD-FRANCHIMONT C.- Prurit gravidique « Thérapeutique dermatologique » - 2005
27. REID R., IVEY K., RENCORET R., STOREY B. - Fetal complications of obstetric cholestasis « British Medical Journal » - 1976, n°1 - pages 870 à 872

28. RICHEZ P., GHISLAIN P.D, LACHAPELLE J.M, MAROT J. - Le prurit gravidique et les dermatoses spécifiques de la grossesse « Louvain Medical » - octobre 2004 - volume 123, n° 8 - pages 312 à 319
29. RIOSECO AJ., IVANKOVIC B., MANZUR A., HAMED F. et al. - Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a retrospective case control study « Journal of Obstetrics and Gynecology » - 1994 - volume 170 - pages 890 à 895
30. ROPPONEN A., SUND R., RIIKONEN S., YLIKORKALA O., AITTOMAKI K. - Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases : a population-based study « Hepatology » - 2006 - numéro 43 - pages 723 à 728
31. SAPEY T., GUYADER D., BRISSOT P. - Traitement symptomatique du prurit de la cholestase « Gastroentérologie Clinique et Biologique » - juillet 1997 - volume 21, n°6-7 - page 472 à 480
32. SENTILHES L., BACQ Y. - La cholestase intra-hépatique gravidique « Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction » - avril 2008 - volume 37, n°2 - pages 118 à 126
33. SENTILHES L., VERSPYCK E., ROMAN H., MARPEAU L. - Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels « Hépatology » - 2005 - volume 42 - pages 737 à 738
34. SENTILHES L., VERSPYCK E., PIA P., MARPEAU L. - Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy « Journal of Obstetric and Gynecology » - 2006 - volume 107 - pages 458 à 460
35. ZECCA E., DELUCA D., MARRAS M. et al. - Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome « Pediatrics » - 2006 - volume 117 - pages 1669 à 1672

➤ **Autres sources :**

○ **Conférence :**

36. Effet de la cholestase maternelle et du traitement par l'acide ursodéoxycholique sur l'expression de gènes impliqués dans la sécrétion biliaire du foie de rat nouveau-né.

○ **Thèse :**

37. LAANAÏT Hind - Impacts maternels et fœtaux de la cholestase gravidique et place de l'acide ursodéoxycholique dans son traitement : à propos de 54 cas de cholestase répertoriés au CHU de Rouen et CHG d'Elbeuf - Rouen - Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine - 2003 - 76 pages

○ **Sites Internet :**

38. @ L'AUDC : un traitement de la cholestase - <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/JS2007/Brezze-FMC07/ressources-ppt/mardi/11-Bacq.pdf> - consulté en septembre 2009

39. @ Cholestase intrahépatique gravidique - <http://www.med.univ-rennes1.fr/cgi-bin/adm/reponse?prg=1&cod=M00087> - consulté en juin 2009

40. @ Conduites à tenir, la cholestase gravidique - http://www.syngof.fr/site/pages/?idl=21&page=283&id_page=1032 - consulté en juin 2009

41. @ Diagnostic et orientation thérapeutiques des hépatopathies spécifiques de la grossesse - Dr Y. BACQ - <http://hepatoweb.com/congres/angers2004/grossesse.pdf> - consulté en juillet 2009

42. @ Efficacité de l'acide ursodéoxycholique dans la cholestase intra-hépatique de la grossesse - www.albi-pbc.org - consulté en juin 2009

43. @ Foie et grossesse - <http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=164> - consulté en juin 2009
44. @ Foie et grossesse : cours d'hépatologie - <http://www.medix.free.fr/sim/foie-grossesse.php> - consulté en août 2009
45. @ Foie et grossesse - http://www.sfar.org/sfar_actu/mu05_06/urg05_06.htm - consulté en juillet 2009
46. @ Hépatopathie durant la grossesse – HILSDEN R.J., SHAFFER E.A - <http://www.gastroresource.com/GITextbook/fr/Chapter14/14-17.htm> - consulté en juin 2009
47. @ Hépatopathies gravidiques : traditions et nouveautés - http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=868 - consulté en septembre 2009
48. @ Ictère - <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ict%C3%A8re> - consulté en septembre 2009
49. @ La cholestase gravidique - <http://users.swing.be/carrefour.naissance/Articles/refl/cholestaseGravidique.htm> - consulté en juin 2009
50. @ La cholestase gravidique – F. COATLEVEN, J. HOROVITZ, J.VIGIER, C. ROTA - 2008 - <http://www.syngof.fr/site/pages/?page=401> - consulté en juin 2009
51. @ Les sels biliaires - http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_16/pdf - consulté en octobre 2009
52. @ Physiopathologie moléculaire de la cholestase - <http://www.medix.free.fr/sim/physiopathologie-moleculaire-cholestase.php> - consulté en septembre 2009
53. @ Prise en charge en 2007 de la cholestase gravidique - LANGER B. - http://www.gynazur-2007.com/resumes.php3?id_article=47 - consulté en juin 2009

ANNEXES

SOMMAIRE

ANNEXE I : Synthèse des acides biliaires et structure moléculaire.

ANNEXE II : Fréquence des principales caractéristiques des affections prurigineuses au cours de la grossesse.

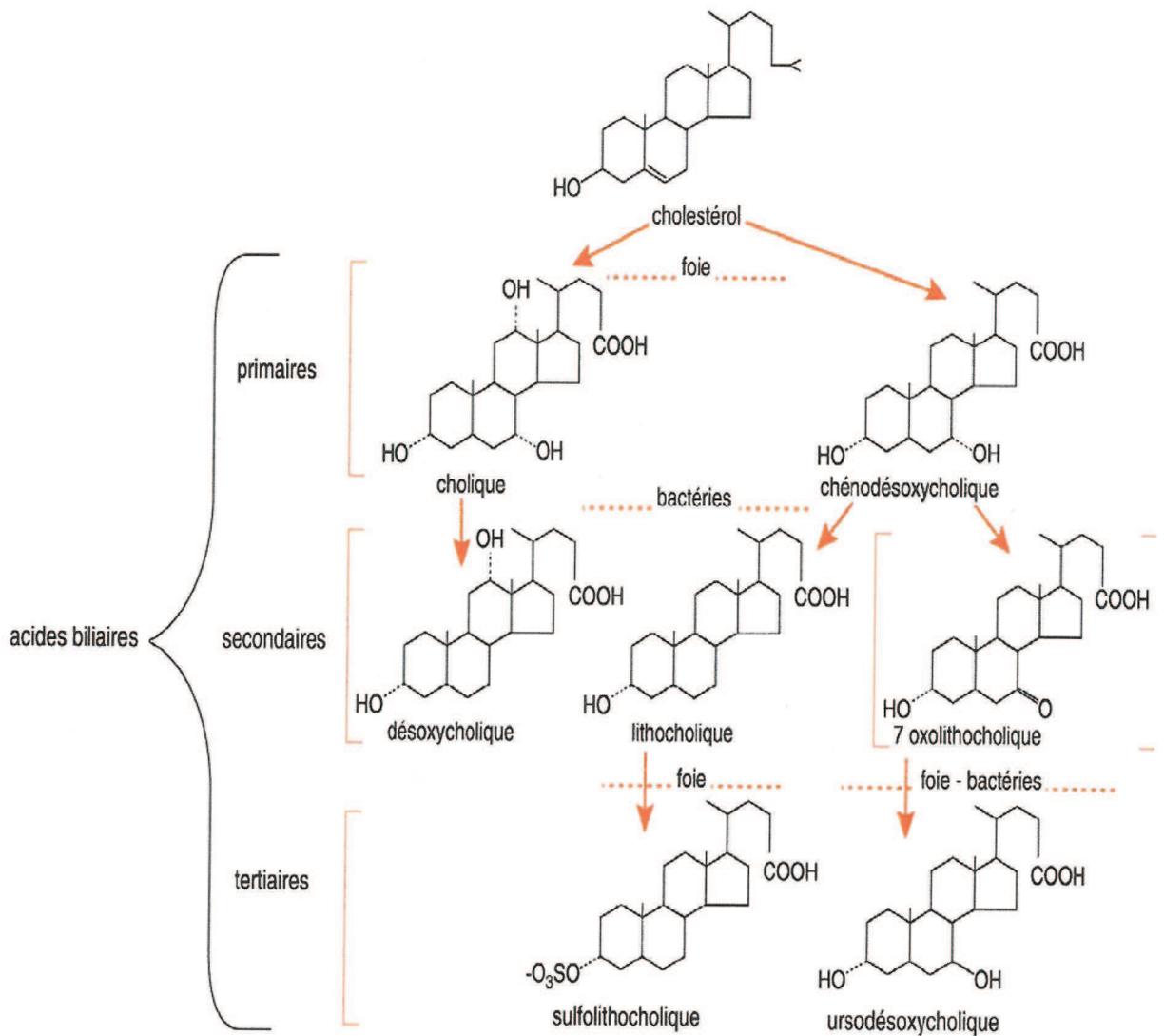
ANNEXE III : Arbre décisionnel du diagnostic étiologique.

ANNEXE IV : Indications de la prématurité induite et mode d'entrée en travail.

ANNEXE V : Terme d'accouchement en fonction du taux des acides biliaires.

ANNEXE VI : Terme d'accouchement en fonction de la notion de récurrence de cholestase gravidique.

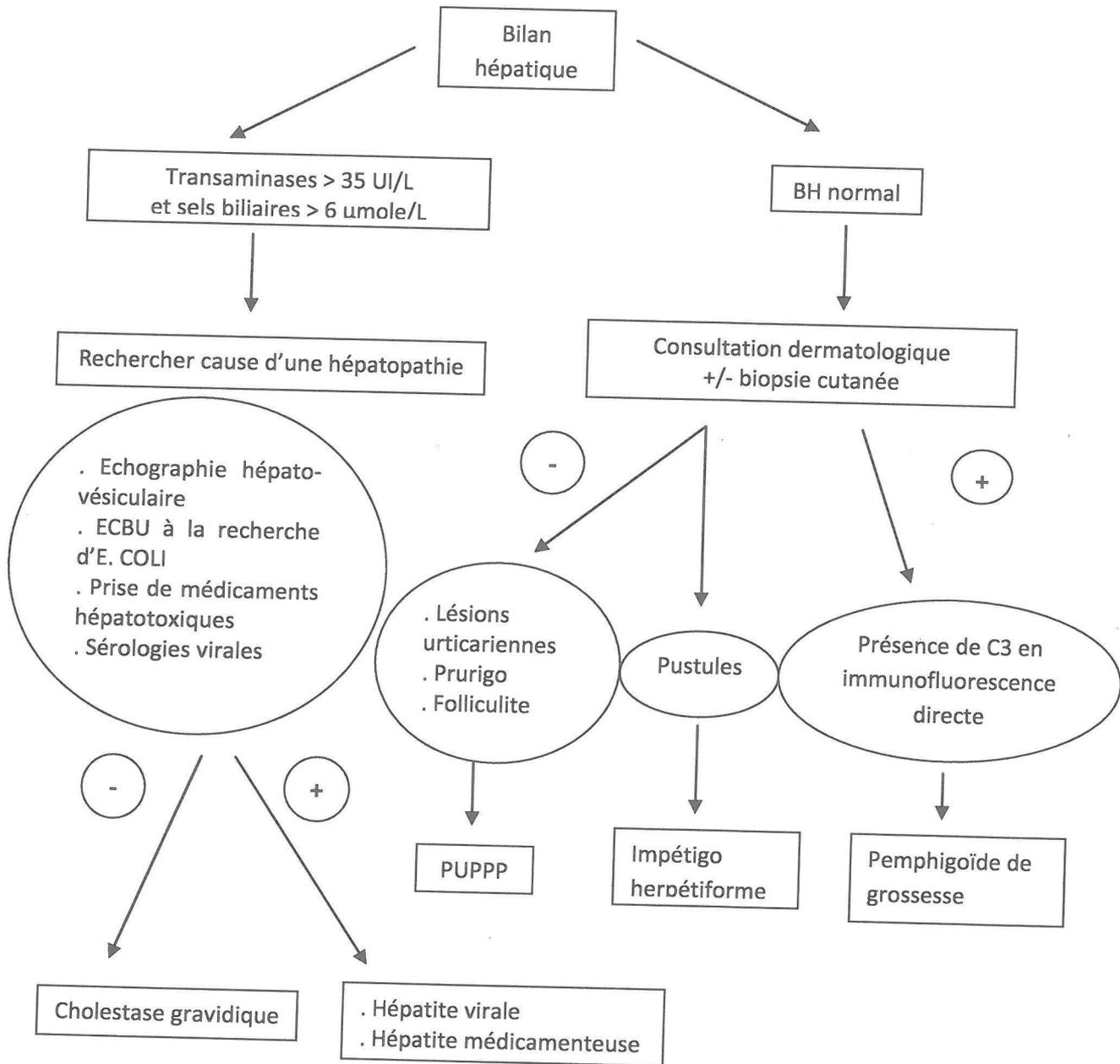
ANNEXE I : Synthèse des acides biliaires et structure moléculaire



ANNEXE II : Fréquence des principales caractéristiques des affections prurigineuses au cours de la grossesse

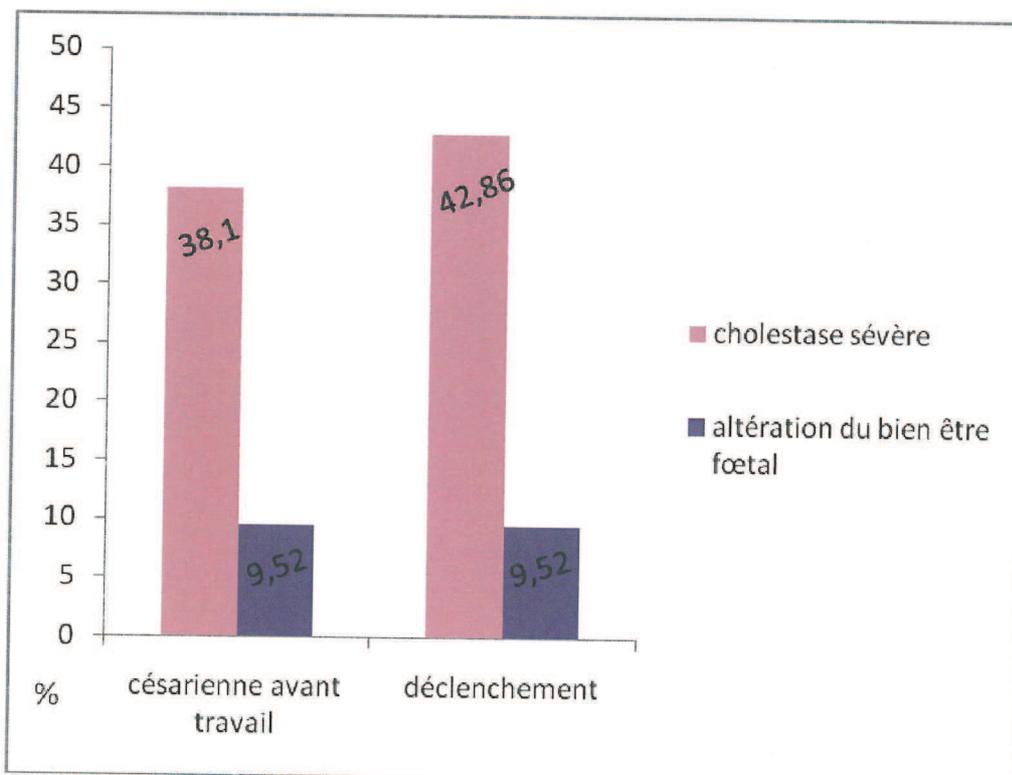
	<u>CIG</u>	<u>pemphigoïde</u>	<u>impétigo</u>	<u>PUPPP</u>
Primigestes (en %)	47	48	73	44
Age moyen de début du prurit au cours de la grossesse (en SA)	30 ± 5	28 ± 7	34 ± 5	18 ± 9
Antécédent de prurit au cours de la grossesse précédente (en %)	88	9	7	34
Prurit à début abdominal (en%)	36	95	98	68
Uniquement lésions de grattage (en %)	100	0	0	0

ANNEXE III : Arbre décisionnel du diagnostic étiologique



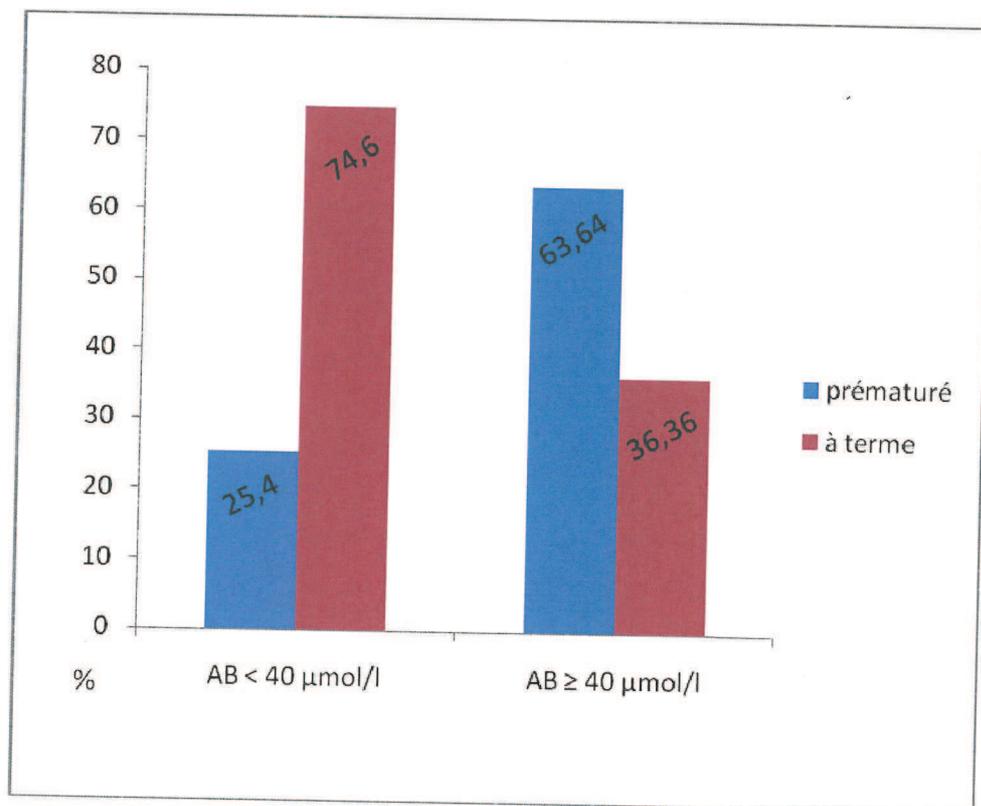
ANNEXE IV : Indications de la prématurité induite et mode d'entrée en travail

%	césarienne avant travail	déclenchement
cholestase sévère	38,1	42,86
altération du bien-être fœtal	9,52	9,52



ANNEXE V : Terme d'accouchement en fonction du taux des acides biliaires

%	AB < 40 $\mu\text{mol/l}$	AB \geq 40 $\mu\text{mol/l}$
prématuré	25,4	63,64
à terme	74,6	36,36



ANNEXE VI : Terme d'accouchement en fonction de la notion de récidence de cholestase gravidique

%	récidence	
	oui	non
prématuré	41,38	58,62
à terme	18,63	81,37

