



**HAL**  
open science

## Issues périnatales en cas de cholestase gravidique : étude rétrospective au sein de la maternité de Port-Royal

Léa Bourdignon

► **To cite this version:**

Léa Bourdignon. Issues périnatales en cas de cholestase gravidique : étude rétrospective au sein de la maternité de Port-Royal. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03049081

**HAL Id: dumas-03049081**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03049081v1>**

Submitted on 9 Dec 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

**Faculté de santé**

**UFR de médecine**

**ECOLE DE SAGES-FEMMES DE BAUDELOQUE**

**Mémoire** pour obtenir le

**Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

**Le : 19 juin 2020**

Par

**Léa BOURDIGNON**

Née le 07 octobre 1996

**Issues périnatales en cas de cholestase gravidique**  
**Etude rétrospective au sein de la maternité de Port-Royal**

**DIRECTRICE DU MEMOIRE :**

**Mme le docteur Aude GIRAULT** Gynécologue-obstétricien, Maternité Port-Royal

**JURY :**

**Mme Adèle Poincare**

Sage-femme, Hôpital Kremlin Bicêtre

**Mme Le Docteur Héloïse Torchin**

Pédiatre, Maternité Port-Royal

**Mme Marie-Françoise Lemetayer-Dartois**

Sage-femme enseignante, école de Baudelocque

Mémoire N° 2020PA05MA09

© Université de Paris – Ecole de Sages-Femmes Baudelocque.

# Remerciements

Je tiens avant tout à remercier ma directrice de mémoire, le docteur Aude GIRAULT, qui m'a accompagnée, aidée et soutenue tout au long de cette année. Je suis consciente de la chance et de l'opportunité que j'ai eu de la rencontrer. Sa bonne humeur et son enthousiasme ont été un vrai rayon de soleil pour l'avancée de ce mémoire et ses conseils m'ont permis d'améliorer ma réflexion et mon esprit critique, qui me seront indispensables pour ma future vie professionnelle. Malgré cette fin d'année scolaire marquée par le confinement, ta présence et ta disponibilité m'ont énormément touchée, merci pour tout.

Je remercie également ma référente pédagogique, Madame Cécile MAREST, pour son encadrement et son partage durant ces quatre années d'études. Mes premiers pas d'étudiante sage-femme se sont faits avec vous, nos échanges m'ont fait grandir et évoluer au sein de l'école. J'espère vous avoir rendue fière.

Un grand merci à toute l'équipe pédagogique pour tout le travail et l'apprentissage que vous nous avez fournis pendant ces années. Votre accessibilité et votre investissement m'ont permis de ne jamais abandonner ces études si intenses.

Je remercie sincèrement les membres du jury pour l'attention et la critique que vous porterez à ce mémoire. Plus particulièrement, merci à Madame Anne CHANTRY qui a su m'encourager et me conseiller pendant les séances d'aide au mémoire.

A ma très chère promotion 2016-2020, un énorme merci pour la cohésion, l'amitié et l'entraide que vous avez apportées à ces années de folie. Je suis vraiment heureuse d'avoir vécu d'aussi belles années à vos côtés.

Je remercie Timothée pour l'amour et la joie que tu m'apportes au quotidien. Un énorme merci pour le soutien dont tu m'as fait part durant cette dernière année et merci pour tous les sourires décrochés, les thés concoctés et les plats cuisinés lors de mes baisses de moral.

Je tiens à remercier tous les membres de ma famille et plus particulièrement mes parents pour leur présence et leur soutien depuis des années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir permis de faire d'aussi belles études.

Merci à mes amis Cassandre, Alex, Camille, Cassandra, Apolline, June, Thibaud, Lucie et Ernest pour votre amour, votre amitié, votre sincérité et tout ce que vous m'apporterez par la suite. Merci d'avoir été présents à chaque instant, aussi bien les bons que les mauvais moments.

Et bien sûr, le meilleur pour la fin et parce que ce n'est que le début de notre grande aventure, je remercie du plus profond de mon cœur, mon amie, mon binôme d'amour, ma papule Agathe BARBARA. Merci d'avoir été présente depuis le début, merci pour tous les moments inoubliables que l'on a vécus, merci pour tout ce que tu m'as apporté, merci pour les fous rires, merci le bitchage, merci le Crous, merci d'être toi <3.

# Résumé

**Contexte :** A ce jour, il n'y a pas de recommandations nationales concernant la prise en charge de la cholestase gravidique, qui est pourtant la plus fréquente des hépatopathies de la grossesse. Le risque principal de cette pathologie semble être la prématurité induite. Mais peu d'études ont été réalisées dans un contexte où le déclenchement prématuré de l'accouchement n'est pas systématique.

**Objectifs :** Comparer les termes d'accouchement entre les femmes atteintes d'une cholestase et les femmes non atteintes de cette pathologie. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une cholestase, de comparer les voies d'accouchement et les issues néonatales chez les femmes atteintes de cholestase par rapport aux femmes non atteintes et de comparer les termes et voies d'accouchement des femmes atteintes de cholestase selon le taux d'acides biliaires.

**Méthode :** Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective de type exposé/non exposé, incluant toutes les femmes ayant accouché entre le 1er janvier 2012 et le 30 septembre 2018 au sein de la maternité Port-Royal. Le groupe exposé comportait les femmes atteintes de cholestase gravidique et le groupe non exposé, les femmes non atteintes par cette pathologie. Les critères étudiés : le terme et la voie d'accouchement, les issues néonatales et le mode d'entrée en travail étaient comparés entre les deux groupes.

**Résultats :** Au total, 33 939 femmes étaient incluses, dont 252 (0,7%) atteintes d'une cholestase gravidique. Nous avons pu identifier que la grossesse multiple, le diabète gestationnel et la prééclampsie étaient des facteurs associés de cholestase gravidique. Concernant les issues obstétricales, les taux de prématurité (27,4% versus 11,2%,  $p < 0,05$ ), d'accouchement par césarienne (38,4% versus 25,1%,  $p < 0,05$ ) et de déclenchement du travail (59,1% versus 21%,  $p < 0,05$ ) étaient significativement plus importants en cas de cholestase gravidique. Concernant les issues néonatales, le score d'Apgar à 5 minutes de vie était significativement plus souvent inférieur à 7 en cas de cholestase gravidique : 7,1% versus 3,8% ( $p = 0,005$ ). Le taux de réanimation à la naissance était significativement supérieur en cas de cholestase gravidique : 17,1% versus 6,7% ( $p < 0,05$ ). Concernant les issues périnatales selon le taux d'acides biliaires chez les patientes atteintes de cholestase gravidique, la prématurité était significativement plus importante en cas d'acides biliaires  $\geq 40\mu\text{mol/L}$  : 41,8% versus 23,4% ( $p = 0,007$ ).

**Conclusion** : Les issues obstétricales et néonatales semblent être plus défavorables en cas de grossesse marquée par une cholestase gravidique. Lors de son diagnostic, il semble important d'informer les patientes sur les risques de prématurité en lien avec cette pathologie.

**Mots-clés** : cholestase gravidique, issues périnatales, acides biliaires, prématurité

# Abstract

**Background:** To this day, no national guidelines on the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy have been published even though it is the most frequent liver disease occurring during pregnancy. The major risk of this disease seems to be induced prematurity, but few studies have evaluated this risk in the context of non-systematic premature induced labor.

**Objectives:** To compare the terms of delivery between women with cholestasis and women with no cholestasis of pregnancy. The secondary objectives were to identify the factors associated with the occurrence of cholestasis, to compare the delivery routes and neonatal outcomes between women with and without cholestasis of pregnancy and to compare the delivery routes and neonatal outcomes depending on the biliary acid rate in patients with cholestasis of pregnancy.

**Method:** We conducted an exposed versus unexposed retrospective cohort study including all women who delivered between January 1<sup>st</sup>, 2012 and September 30<sup>th</sup>, 2018 in the Port-Royal maternity unit. Women with cholestasis of pregnancy composed the exposed group and the women with no cholestasis composed the unexposed group. The primary outcome was the term at delivery. Secondary outcomes were mode of delivery, neonatal outcome, and mode of onset of labor.

**Results:** Among the 33 939 women included, 252 (0,7%) had a cholestasis of pregnancy. Multiple pregnancy, gestational diabetes, and preeclampsia were factors associated with cholestasis of pregnancy. Prematurity (27.4% versus 11.2%,  $p < 0.05$ ), caesarean section (38.4% versus 25.1%,  $p < 0.05$ ) and induction of labor (59.1% versus 21%,  $p < 0.05$ ) were significantly more frequent in the group of cholestasis of pregnancy compared to no cholestasis. A 5-minute Apgar score below 7 was significantly more frequent in the group of cholestasis of pregnancy: 7.1% versus 3.8% ( $p = 0.005$ ). The rate of neonatal resuscitation at birth was significantly higher in the group of cholestasis of pregnancy: 17.1% versus 6.7% ( $p < 0.05$ ). Prematurity was significantly more frequent when the rate of biliary acid was  $\geq 40\mu\text{mol/L}$  compared to  $< 40\mu\text{mol/L}$ : 41.8% versus 23.4% ( $p = 0.007$ ).

**Conclusion:** The obstetrical and neonatal outcomes seem to be less favorable in women with cholestasis of pregnancy. It seems important to inform patients about the risk of prematurity when a diagnosis of cholestasis of pregnancy has been made.



**Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal outcomes, bile acids, prematurity**

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>2</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
Définition.....	14
Epidémiologie.....	14
Physiopathologie.....	15
Diagnostic clinique .....	16
Diagnostic paraclinique .....	17
Pronostic maternel et foetal.....	17
Traitement.....	19
Protocole de prise en charge de la CIG à la maternité Port-Royal.....	19
Enjeux .....	20
Objectifs .....	20
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>21</b>
Problématique.....	21
Hypothèses.....	21
Type d'étude .....	21
Population d'étude.....	21
Déroulement du recueil .....	22

Critères de jugement.....	22
Recueil des variables .....	22
<i>Caractéristiques individuelles et caractéristiques de la grossesse</i> .....	22
<i>Caractéristiques de la CIG</i> .....	23
<i>Caractéristiques obstétricales</i> .....	23
<i>Caractéristiques néonatales</i> .....	24
Stratégie d'analyse .....	24
Analyse statistique.....	25
Considérations éthique et réglementaire.....	25
<b>Résultats</b> .....	<b>26</b>
Description de la population.....	27
Les issues obstétricales.....	30
Les issues néonatales .....	32
Les issues selon le taux d'acides biliaires .....	36
<b>Discussion</b> .....	<b>39</b>
Forces de l'étude.....	39
Limites et biais de l'étude.....	39
Discussion des résultats .....	40
<i>Caractéristiques des femmes atteintes de cholestase gravidique</i> .....	40
<i>Taux d'acides biliaires</i> .....	44
<b>Conclusion</b> .....	<b>47</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>56</b>

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques socio-démographiques de la population.....	28
<b>Tableau 2</b> : Comparaison des issues obstétricales entre le groupe des femmes sans et avec cholestase gravidique .....	31
<b>Tableau 3</b> : Comparaison des issues obstétricales entre le groupe des femmes sans et avec cholestase gravidique, chez les femmes enceintes d'une grossesse unique ...	33
<b>Tableau 4</b> : Comparaison des issues néonatales entre nos deux groupes.....	35
<b>Tableau 5</b> : Comparaison des issues périnatales en fonction du taux d'acides biliaires dans le groupe des femmes atteintes de cholestase gravidique .....	37

# Liste des figures

<b>Figure 1 : Flow-chart.....</b>	<b>26</b>
-----------------------------------	-----------

# Liste des annexes

**Annexe 1** : Protocole sur la cholestase gravidique à Port-Royal.....57

**Annexe 2** : Inscription au registre général des traitements de l'APHP.....59

# Liste des abréviations

**ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase

**ALAT** : Alanine-Amino-Transférase

**CIG** : Cholestase Intrahépatique Gravérique

**DM** : Données Manquantes

**ENP** : Enquête Nationale Périnatale

**HDL-cholestérol** : High-Density-Lipoprotein-cholesterol

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**LDL-cholestérol** : Low-Density-Lipoprotein-cholesterol

**MFIU** : Mort Foétale In Utero

**RCF** : Rythme Cardiaque Foetal

**SA** : Semaine d'Aménorrhée

**TP** : Taux de Prothrombine

**UDCA** : UrsoDeoxyCholic Acid

# Introduction

Lors d'une grossesse, la femme est soumise à plusieurs modifications métaboliques physiologiques. Ces dernières peuvent entraîner un dysfonctionnement du système hépatique.

Toute hépatopathie au cours de la grossesse doit être diagnostiquée afin d'en identifier la ou les causes, d'en évaluer le retentissement sur la grossesse et les risques potentiels pour le fœtus.

La cholestase gravidique est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques (1,2) mais est tout de même restée inaperçue et sans nom jusqu'au milieu des années 1950 (3). Dans le cadre de cette pathologie gravidique, une hospitalisation est souvent nécessaire afin de surveiller l'évolution de la maladie. Le risque principal est celui de la prématurité induite. Cette pathologie guérit spontanément dans les 48 heures post-accouchement.

## Définition

La cholestase intra-hépatique gravidique (CIG) est une affection hépatique spécifique de la grossesse, caractérisée par un prurit maternel généralisé au 3<sup>ème</sup> trimestre associé à une augmentation des transaminases et une élévation des acides biliaires sériques (2).

## Epidémiologie

La cholestase gravidique est la plus fréquente des hépatopathies gravidiques et probablement la moins sévère. Elle concerne environ 0,2 à 2% des grossesses dans le monde (4,5), avec une prévalence augmentée en Amérique du Sud et en Scandinavie (6,7). En Europe, son incidence était estimée en 2012 à environ 1% (7) et concernait 2 à 7 grossesses sur 1000 en France, d'après des données datant de 2001 (8).

Le taux de récurrence chez une même patiente est de 40 à 70%, ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques (6,9). Par ailleurs, le risque de CIG augmente avec l'âge, la multiparité et le caractère gémellaire de la grossesse (5,10,11). Certaines études montrent également une association entre la CIG et d'autres pathologies gravidiques, tels que le diabète gestationnel et la prééclampsie (12,13).



La fréquence de mort fœtale in utero (MFIU) dans le cadre d'une CIG varie de 1 à 2% (6). Cette disparité retrouvée dans la littérature, s'explique en partie par la difficulté à démontrer le lien entre CIG et MFIU. La MFIU est d'autant plus redoutée qu'elle peut survenir brutalement à terme et en l'absence de tout signe de gravité (14,15).

Certaines études montrent que le taux d'acides biliaires joue un rôle dans la survenue de complications fœtales (14,16,17) et pourrait expliquer la survenue des MFIU liée à un passage d'acides biliaires dans les tissus fœtaux et notamment au niveau du cœur fœtal (18). Cependant, d'autres études montrent que la sévérité de la morbidité fœtale ne serait pas corrélée avec le taux d'acides biliaires (19).

La fréquence de la prématurité varie de 19 à 60%. Cette variabilité s'explique par une hétérogénéité des populations étudiées (3,6) ; le taux de prématurité variant selon les pays et les maternités étudiées. En effet, la prématurité est le plus souvent induite pour éviter les complications fœtales et le taux de déclenchement provoqué avant terme dépend des prises en charge de chacun.

## Physiopathologie

La physiopathologie de la cholestase s'explique par une diminution ou un arrêt de la sécrétion de certains composants de la bile par les hépatocytes. Cela altère l'homéostasie des acides biliaires hépatiques, entraînant par conséquent leur augmentation dans le sang (5,20).

Il est maintenant établi que la CIG est le résultat d'altérations génétiques au niveau de gènes impliqués dans la sécrétion biliaire (3,6,20–23). Par ailleurs, le risque de CIG est augmenté par l'effet inhibiteur des stéroïdes sexuels féminins à forte concentration pendant la grossesse et agissant sur l'expression de certains de ces gènes. L'œstrogène est une hormone dont la concentration est la plus forte à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (terme auquel la CIG est souvent diagnostiquée), qui va agir sur l'expression génétique de certaines femmes, créant un terrain hormonal à la CIG. La progestérone contient des métabolites sulfatés altérant le fonctionnement du principal récepteur de l'acide biliaire hépatique. Ces deux hormones vont donc influencer l'apparition d'une CIG chez les femmes génétiquement prédisposées (5,24).

Dans 15% des cholestases gravidiques, des variations nucléotidiques de la séquence du gène ABCB4 sont responsables de la pathologie. Cependant, la complexité de la maladie est soulignée par l'implication, plus rare, d'autres gènes chez certaines patientes, notamment le gène BSEP codant pour la pompe d'exportation de sel biliaire, jouant un rôle dans la sensibilité individuelle du développement d'une CIG (21,25,26).

Le gène ABCB11, présent dans 40 à 50% de la population générale, possède un polymorphisme associé à un surrisque de CIG et de cholestase induite par les œstro-progestatifs (3,25,27). De plus, une variation génétique au niveau du récepteur principal des acides biliaires expliquerait l'association entre la CIG et le diabète gestationnel. En effet, ce récepteur nommé FXR joue un rôle dans l'homéostasie du glucose (12).

Notons que l'incidence de la maladie varie selon les saisons (augmentation hivernale), due à un faible taux de sélénium et de vitamine D, cette dernière jouant un rôle dans l'homéostasie biliaire. Le sélénium, quant à lui, agit comme cofacteur de plusieurs enzymes dans le métabolisme oxydatif du foie (3,5,28).

Les mécanismes physiopathologiques des complications fœtales sont mal élucidés. D'après une étude réalisée en 2000, le taux élevé d'acides biliaires semble toxique chez le fœtus et donc serait associé à une augmentation des complications fœtales (3), mais d'autres études montrent des résultats contradictoires (19,29).

## Diagnostic clinique

Le principal symptôme (dans environ 95% des cas) est un prurit isolé (sans douleur, ni éruption, ni fièvre). Il est habituellement généralisé mais prédomine le plus souvent au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il peut rapidement être permanent (diurne et nocturne) et être responsable d'irritabilité, d'asthénie, voire d'insomnie. Ces symptômes disparaissent habituellement complètement dans les six semaines qui suivent l'accouchement (2,27).

La cholestase est un diagnostic d'élimination : c'est-à-dire qu'elle n'est diagnostiquée qu'après avoir exclu toutes les autres pathologies pouvant mimer les mêmes symptômes. Le principal diagnostic différentiel est celui des dermatoses prurigineuses de la grossesse. Dans ce

dernier, il existe des lésions cutanées contrairement à la CIG où seules des lésions de grattage seront visualisées.

Le second symptôme pouvant accompagner le prurit est l'ictère, présent dans 10 à 25% des cas (30). Dans ce cas, l'ictère apparaît après le prurit (les formes ictériques sans prurit sont exceptionnelles). Lors d'une CIG, on peut également retrouver une minime stéatorrhée secondaire à une malabsorption des graisses avec un déficit en vitamine K, augmentant le risque d'hémorragie de la délivrance (5,6,30).

## **Diagnostic paraclinique**

Les taux d'ASAT et d'ALAT sont le plus souvent augmentés, alors qu'ils restent dans les limites de la normale au cours de la grossesse physiologique.

La concentration sérique des acides biliaires (ou sels biliaires) est augmentée et le diagnostic paraclinique de CIG se caractérise, entre autres, par un taux d'acides biliaires  $> 10\mu\text{mol/L}$ . On parle de CIG sévère si le taux d'acides biliaires est  $\geq 40\mu\text{mol/L}$  (29,31).

Les taux de LDL et d'HDL-cholestérol sont respectivement augmentés et diminués dès l'apparition du prurit, ce qui témoigne d'une relation entre CIG et dyslipidémie (32).

## **Pronostic maternel et fœtal**

Les études ont montré que le pronostic maternel était bon à long terme avec une mortalité nulle (6). En 2018, une étude de cohorte a étudié les causes de décès à long terme des femmes ayant eu une CIG au cours de leur vie et n'a montré aucun lien entre la pathologie et la cause du décès (33).

Il existe un risque de récurrence de CIG lors de grossesses ultérieures estimé entre 40 et 60% (2,6). De plus, une femme ayant eu une CIG a un risque augmenté de développer d'autres maladies hépatobiliaires au cours de sa vie (34).

Lors de la grossesse, certaines études ont montré une association entre CIG, diabète gestationnel et prééclampsie (12,13,20,35). Une augmentation du risque d'hémorragie du postpartum est également possible lorsque la CIG est ictérique et prolongée car ceci entraîne une hypovitaminose K (3,5).

Concernant le fœtus, le risque de prématurité est augmenté notamment du fait d'une prématurité induite. Le risque de MFIU est très redouté et la CIG semble augmenter le risque d'anomalies du RCF et de liquide amniotique méconial ; ces derniers étant eux-mêmes associés à l'augmentation du risque de MFIU (36,37). Le nouveau-né possède également un risque 2,5 fois plus élevé de faire une détresse respiratoire à la naissance, risque semblant proportionnel à la concentration sanguine d'acides biliaires de la mère (17,38).

## Traitement

Le traitement curatif de la CIG est l'accouchement. Ce dernier est souvent déclenché et le terme décidé selon la balance bénéfico-risque ; il est possible de déclencher l'accouchement en urgence si le bilan biologique de la patiente est très perturbé. Les recommandations américaines s'orientent vers un objectif de déclenchement vers 36-37 SA (39), d'autant plus que le risque de MFIU serait augmenté dès la 37<sup>ème</sup> SA (15).

Lors de la découverte d'une CIG, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est l'acide ursodéoxycholique (UDCA) (41) qui permet de diminuer le prurit et de faire baisser la cytolysse hépatique (42–46). Ce traitement a pour objectif principal la prévention d'une prématurité fœtale induite par une éventuelle dégradation de l'état maternel. Il est recommandé à une dose de 15 mg/kg/j en deux prises jusqu'à l'accouchement (6,27,42). Il a été montré qu'à cette dose, il n'existait pas d'effets secondaires ni chez le fœtus, ni chez la mère (47). Une étude a examiné les patientes et leur enfants de 1 à 12 ans après le traitement par UDCA, et ne montrait aucune conséquence sur leur état de santé (48).

En parallèle de ce traitement, il est envisageable d'utiliser un anxiolytique comme l'hydroxyzine (Atarax®) à une dose de 25 à 50 mg/jour afin d'atténuer le symptôme de prurit.

## Protocole de prise en charge à la maternité Port-Royal

La conduite à tenir obstétricale a essentiellement pour but d'éviter la survenue d'une MFIU. Elle permet également de surveiller la morbidité maternelle sur le versant de la cytolysse hépatique.

Lors d'une suspicion de CIG, une hospitalisation est recommandée. L'hospitalisation consiste à :

- Éliminer les diagnostics différentiels de CIG
- Évaluer quotidiennement l'intensité du prurit
- Mettre en place le traitement par UDCA et évaluer son efficacité avant la sortie

Lors de la sortie, sont organisés :

- Un dosage hebdomadaire des transaminases

- Un monitoring fœtal (RCF) une à trois fois par semaine selon le terme et la valeur des transaminases
- Une évaluation bimensuelle du score de Manning et de la croissance fœtale

Cependant, cette surveillance ne permet pas de prévenir complètement les MFIU. Effectivement, ces dernières peuvent survenir brutalement et en l'absence de tout signe de gravité. Si la CIG est sévère, un déclenchement est possible dès 36 SA. Si la CIG est stable, le déclenchement ne pourra être envisagé qu'à 41 SA en l'absence d'accouchement spontané. Le protocole de la maternité Port-Royal concernant la CIG figure dans l'Annexe 1.

## Enjeux

Il n'existe pas à ce jour de recommandations nationales concernant la prise en charge de la CIG. En 2010 en France, dans une enquête des pratiques professionnelles, 92% des praticiens déclaraient réaliser un déclenchement de l'accouchement, et la majorité entre 37 et 38 SA (49)

L'enjeu de cette étude était d'analyser les issues périnatales des femmes ayant eu une CIG à la maternité Port Royal où le déclenchement n'est pas systématique. Les résultats nous permettraient de discuter les protocoles de prise en charge de cette pathologie et d'informer les patientes et les équipes médicales.

## Objectifs

L'objectif principal était de comparer les termes d'accouchement entre les femmes atteintes d'une CIG et les femmes non atteintes de cette pathologie.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'identifier les facteurs associés à la survenue d'une CIG au sein de la maternité Port-Royal
- De comparer les voies d'accouchement et les issues néonatales chez les femmes atteintes de CIG par rapport aux femmes non atteintes
- De comparer les termes et voies d'accouchement des femmes atteintes de CIG selon le taux d'acides biliaires

# Matériels et méthodes

## Problématique

Quelles sont les issues périnatales des femmes atteintes d'une cholestase gravidique ?

## Hypothèses

Nos hypothèses étaient les suivantes :

- La CIG augmente le risque de déclenchement du travail
- Le risque de césarienne est augmenté en cas de CIG
- La prématurité est augmentée chez les femmes atteintes de CIG
- Le taux de réanimation à la naissance augmente avec le taux d'acides biliaires

## Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique rétrospective de type exposé/non exposé, menée à la maternité Port-Royal à Paris.

## Population d'étude

Cette étude a été réalisée à Port-Royal, maternité de type III.

Nous avons étudié tous les dossiers des femmes ayant accouché entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 30 septembre 2018.

Il n'y avait aucun critère d'exclusion ; seuls les dossiers non retrouvés aux archives ont, par défaut, été exclus (n = 72).

Nous avons défini deux groupes : les femmes atteintes de CIG (exposées) et les femmes non atteintes de CIG (non exposées).

## Déroulement du recueil

Le recueil des données a été effectué entre octobre 2019 et décembre 2019. Les données ont été recueillies de manière anonyme puis entrées dans une base du logiciel Excel.

La méthode de recueil de données s'est faite rétrospectivement à l'aide des dossiers papiers archivés pour le groupe des patientes atteintes de CIG. Concernant le groupe de la population générale, le recueil s'est fait à l'aide de la base de données informatisée DIAMM.

Certaines données, notamment les résultats biologiques, ont été recueillis à l'aide du logiciel STARE.

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude était la prématurité définie par un terme d'accouchement < 37 SA.

Les critères de jugement secondaires étaient le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), les issues néonatales (poids de naissance, pH artériel, score d'Apgar à 5 minutes de vie et nécessité d'effectuer des soins de réanimation à la naissance) et le mode d'entrée en travail (spontané ou déclenché).

## Recueil des variables

### *Caractéristiques individuelles et caractéristiques de la grossesse*

Les variables sociodémographiques recueillies étaient les suivantes :

- L'âge des patientes au jour de leur accouchement en années, en 3 catégories qui sont < 25, [25-35] et > 35
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) des patientes avant la grossesse en kg/m<sup>2</sup>, en 4 catégories : < 18, [18-25], [25-30] et > 30



- L'origine géographique des patientes, divisée en 6 classes : Europe, Asie, Afrique, Amérique, Océanie et autres origines
- La parité des patientes regroupée en 4 catégories : nullipare, primipare, 2<sup>ème</sup> pare et 3<sup>ème</sup> pare et plus
- L'existence ou non d'un utérus cicatriciel pour la grossesse étudiée. L'utérus étant considéré comme cicatriciel pour les antécédents de césarienne ou de chirurgie gynécologique nécessitant une hystérotomie.
- Les pathologies associées à la grossesse, analysées en trois classes : diabète gestationnel, menace d'accouchement prématuré et prééclampsie. Les pathologies ont été sélectionnées pour leur lien avec la CIG. On notera qu'une même patiente pouvait être atteinte de plusieurs pathologies lors de sa grossesse.
- Le type de grossesse classé en 2 catégories : unique ou multiple

### *Caractéristiques de la CIG*

Les données recueillies spécifiquement chez les patientes atteintes de CIG étaient les suivantes :

- Taux d'acides biliaires à la découverte de la CIG
- Age gestationnel à la découverte de la CIG

### *Caractéristiques obstétricales*

Les variables obstétricales recueillies étaient les suivantes :

- Le terme d'accouchement en semaines d'aménorrhée (SA), divisé en deux classes :  
< 37 et ≥ 37
- La voie d'accouchement divisée en 2 catégories : l'accouchement voie basse (comprenant les accouchements spontanés et les accouchements instrumentaux) et l'accouchement par césarienne (comprenant les césariennes programmées et les césariennes en urgence). L'accouchement par césarienne en urgence regroupe aussi bien les urgences avant travail que celles pendant le travail.
- Le mode d'entrée en travail classé en 2 catégories : travail spontané ou déclenché

## *Caractéristiques néonatales*

Les variables néonatales recueillies étaient les suivantes :

- Le poids de naissance de l'enfant en percentile de l'âge gestationnel divisé en 3 catégories : <10<sup>ème</sup> percentile, [10<sup>ème</sup> percentile - 90<sup>ème</sup> percentile] et > 90<sup>ème</sup> percentile
- Le score d'Apgar à 5 minutes de vie divisé en deux classes : < 7 et ≥ 7. La valeur à 5 minutes reflétant mieux l'état néonatal dans les premières minutes de vie.
- Le pH artériel au cordon divisé en deux classes : < 7,10 et ≥ 7,10. Le seuil de pH à 7,10 a été choisi car il reflète l'acidose néonatale.
- La réalisation d'une réanimation néonatale. Les critères de réanimation sont basés sur le codage informatique de la base DIAMM. L'aspiration n'a pas été considérée comme de la réanimation.

## **Stratégie d'analyse**

Notre analyse a débuté par la description et la comparaison des caractéristiques individuelles et celles de la grossesse de nos deux groupes, les femmes atteintes de CIG (exposées) et les femmes sans CIG (non exposées). Cette analyse nous permettait de mettre en évidence les facteurs associés à la survenue d'une CIG dans notre population d'étude.

Puis, afin de répondre à notre objectif principal, nous avons comparé les issues obstétricales de nos deux groupes selon les variables décrites précédemment. Par la suite, nous avons comparé les issues néonatales entre nos deux groupes.

Enfin, notre analyse s'est orientée sur une comparaison du terme et de la voie d'accouchement selon le taux d'acides biliaires mesuré chez les femmes atteintes de CIG. Selon la revue de la littérature, le taux d'acides biliaires à jeun au-delà duquel le risque de complications augmente est de 40µmol/L (31). Il peut donc rentrer en compte dans la décision de déclenchement prématuré de l'accouchement.

Concernant les femmes ayant accouché plusieurs fois pendant la période de l'étude, elles ont toutes été gardées et analysées individuellement pour chaque grossesse. Pour les grossesses multiples, nous avons décidé d'inclure seulement les issues périnatales du 1<sup>er</sup> jumeau.

Comme les femmes enceintes d'une grossesse multiple ont un risque d'accouchement prématuré supérieur aux femmes ayant une grossesse unique, nous avons décidé de réaliser une analyse de sensibilité en excluant les grossesses multiples. Ainsi, nous avons de nouveau comparé les issues obstétricales et néonatales sur notre population restreinte aux grossesses uniques.

## **Analyse statistique**

Les caractéristiques de nos populations ont été décrites par des moyennes associées à des déviations standard (moyenne  $\pm$  DS) pour les variables quantitatives et par des effectifs associés à des pourcentages (n (%)) pour les variables qualitatives. Cette analyse a été faite à l'aide des tableaux dynamiques d'un tableur Excel.

Les tests de comparaison entre les deux groupes étaient le test de Chi-2 lorsque les conditions d'application étaient respectées et par le test exact de Fisher dans le cas contraire. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel BiostaTGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr>).

Les données manquantes ont été nommées "DM" et représentaient moins de 5% de l'effectif du groupe d'appartenance.

Le seuil de significativité a été défini par un  $p < 0,05$  soit un risque d'erreur alpha de 5%.

## **Considérations éthiques et réglementaires**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, utilisant des informations recueillies de façon anonyme à partir de dossiers médicaux des femmes. Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés : CNIL n°1755849.

Par la suite, l'étude a été inscrite au registre général des traitements de l'APHP avec comme référence le numéro 2020 0116171208. La fiche témoignant de l'inscription au registre général des traitements de l'APHP (RGPD) figure dans l'Annexe 2.

Le recueil des données a été effectué avec l'accord du Pr. Jacques Lepercq, PU-PH à la maternité Port-Royal.

# Résultats

Notre étude a inclus 34 011 femmes dont 266 présentaient une cholestase gravidique sur la période d'étude. La fréquence de la cholestase dans notre population était de 0,8%.

Au cours du recueil des données, 72 dossiers de patientes de notre cohorte (dont 14 patientes atteintes d'une cholestase gravidique) n'ont pas été retrouvés dans les archives. Notre cohorte était alors composée de 252 patientes atteintes de cholestase gravidique et de 33 687 patientes sans cholestase gravidique (Figure 1).

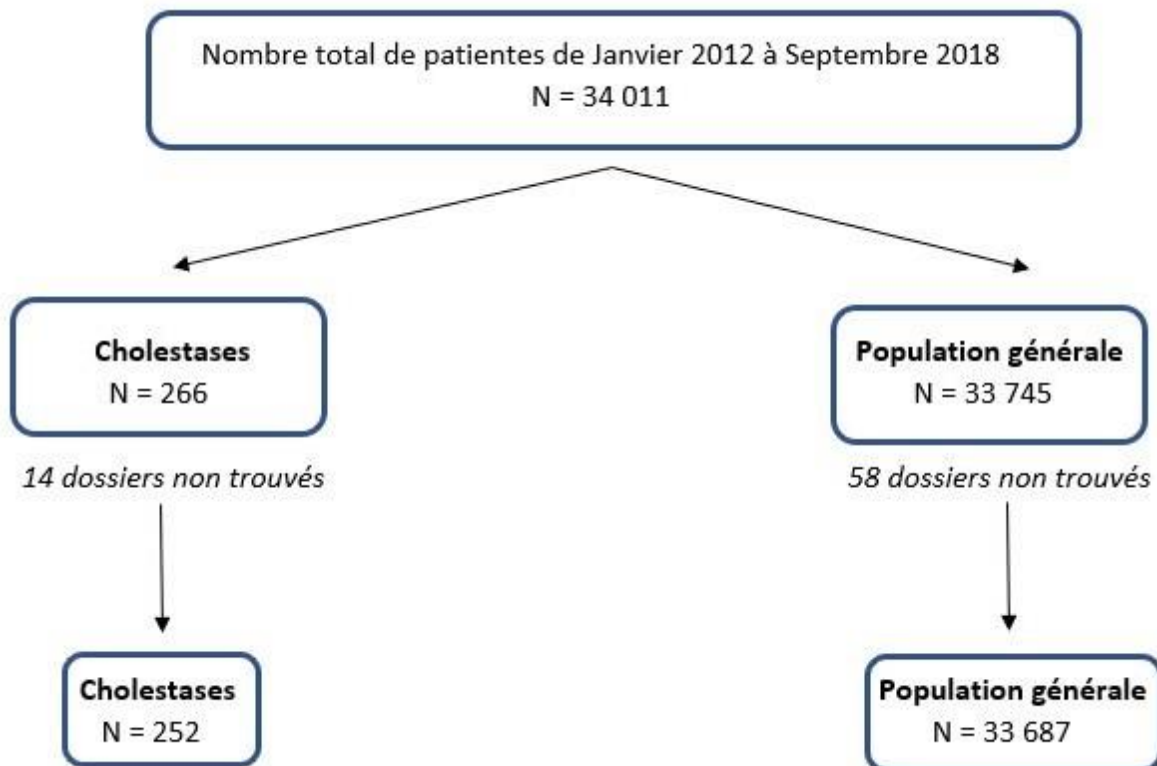


Figure 1 : Flow-chart

## Description de la population

Le tableau 1 décrit les caractéristiques individuelles et celles de la grossesse de la population. L'âge maternel à l'accouchement, l'IMC et l'origine géographique des femmes étaient comparables entre les deux groupes. La majorité des femmes était âgée de 25 à 35 ans (avec une moyenne de  $33.5 \pm 5.4$  ans). Elles avaient un IMC normal (avec une moyenne de  $22.9 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>) et étaient majoritairement d'origine européenne.

Concernant la grossesse actuelle, les groupes étaient comparables sur la parité avec plus de 50% de femmes nullipares dans les deux groupes ( $p = 0,307$ ).

Il y avait significativement plus d'utérus cicatriciels dans le groupe des femmes atteintes de CIG (13,1% versus 6,4%,  $p < 0,05$ ).

Nous avons observé qu'il y avait davantage de diabète gestationnel, de prééclampsie et de menace d'accouchement prématuré dans le groupe des femmes avec une CIG. Les différences étaient significatives pour les trois éléments,  $p < 0,05$  pour chaque.

Le taux de grossesse multiple était significativement plus important dans le groupe des femmes atteintes d'une CIG avec 23% dans le groupe exposé versus 4,4% dans le groupe non exposé ( $p < 0,05$ ).

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques de la population

	<b>Femmes sans cholestase gravidique</b>	<b>Femmes avec cholestase gravidique</b>	<b>p</b>
	<b>N = 33687</b>	<b>N = 252</b>	
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Âge</b> <i>Moyenne ± DS</i>	33,5 ± 5,4	33,6 ± 5,6	
<25	1926 (5,7)	13 (5,2)	0,928
25-35	18807 (55,8)	141 (56,0)	
>35	12954 (38,5)	98 (38,9)	
<b>IMC</b> <i>Moyenne ± DS</i>	22,9 ± 4,5	23,7 ± 4,7	
<18	861 (2,6)	12 (4,8)	0,058
18-25	23806 (70,7)	163 (64,7)	
25-30	5695 (16,9)	47 (18,7)	
>30	3325 (9,9)	30 (11,9)	
<b>Origine géographique</b>			
Europe	19137 (56,8)	157 (62,3)	0,174
Asie	1805 (5,4)	8 (3,2)	
Afrique	9619 (28,6)	66 (26,2)	
Amérique	562 (1,7)	4 (1,6)	
Océanie	220 (0,7)	4 (1,6)	
Autre	775 (2,3)	7 (2,8)	
<b>Parité</b>			
0	18481 (54,9)	151 (59,9)	0,307
1	9774 (29,0)	66 (26,2)	
2	3571 (10,6)	26 (10,3)	
≥ 3	1861 (5,5)	9 (3,6)	
<b>Utérus cicatriciel</b>	2153 (6,4)	33 (13,1)	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Maladie de grossesse</b>			
Diabète gestationnel	3399 (10,1)	43 (17,1)	<b>&lt; 0,05</b>
Pré éclampsie	1007 (3,0)	19 (7,5)	<b>&lt; 0,05</b>
Menace d'accouchement prématuré	2564 (7,6)	37 (14,7)	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Grossesse multiple</b>	1482 (4,4)	58 (23,0)	<b>&lt; 0,05</b>



## Les issues obstétricales

Le tableau 2 compare les issues obstétricales de nos deux groupes. Le terme moyen d'accouchement dans le groupe des cholestases gravidiques était de  $38 \pm 2$  SA versus  $39 \pm 3$  SA chez les femmes sans CIG. Il existait une différence significative de taux de prématurité entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ) avec 27,4% d'accouchements prématurés ( $< 37$  SA) dans le groupe des cholestases versus 11,2% dans le groupe sans cholestase.

Le taux d'accouchement par césarienne était significativement différent entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ). Il y avait 38,4% de césariennes dans le groupe des cholestases gravidiques versus 25,1% chez les femmes sans CIG.

Les accouchements par césarienne étaient majoritairement réalisés en urgence dans nos deux groupes : 72,9% dans le groupe des cholestases gravidiques et 73,9% dans le groupe sans cholestase.

Le taux de déclenchement du travail était significativement plus important dans le groupe des cholestases avec 59,1% de femmes déclenchées versus 21% chez les femmes non atteintes de CIG ( $p < 0,05$ ).

Parmi les 149 patientes déclenchées dans le groupe des CIG, il y en avait 64 (42,9%) dont le motif de déclenchement était uniquement la CIG et 85 (57,1%) pour lesquelles un autre motif était associé.

Dans le groupe des femmes avec CIG il y avait 28,4% d'accouchements déclenchés à un terme  $< 37$  SA et on retrouvait autant de grossesses uniques que de grossesses multiples (respectivement 48,6% et 51,4%). Dans le groupe des femmes sans CIG, nous retrouvons 7,1% d'accouchements déclenchés à un terme  $< 37$  SA dont la majorité était des grossesses uniques (76,7%).



Tableau 2 : Comparaison des issues obstétricales entre le groupe des femmes sans et avec cholestase gravidique

	<b>Femmes sans cholestase gravidique N= 33687</b>	<b>Femmes avec cholestase gravidique N= 252</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Terme d'accouchement</b> <i>Moyenne ± DS</i>	39 ± 3	38 ± 2	
< 37	3772 (11,2)	69 (27,4)	<b>&lt; 0,05</b>
≥ 37	29915 (88,8)	183 (72,6)	
<b>Voie d'accouchement</b>			<b>&lt; 0,05</b>
<u>Accouchement voie basse</u>	25238 (74,9)	154 (61,6)	
<i>Accouchement voie basse spontané</i>	21229 (84,1)	122 (79,2)	
<i>Accouchement voie basse instrumental</i>	4009 (15,9)	32 (20,8)	
<u>Césarienne</u>	8446 (25,1)	96 (38,4)	
<i>Césarienne programmée</i>	2202 (26,1)	26 (27,1)	
<i>Césarienne en urgence avant W</i>	1844 (21,8)	25 (26,0)	
<i>Césarienne pendant W</i>	4400 (52,1)	45 (46,9)	
<u>DM</u>	3 (9 <sup>10-3</sup> )	2 (0,6)	
<b>Déclenchement</b>	7088 (21,0)	149 (59,1)	<b>&lt; 0,05</b>
<i>Motif : Cholestase uniquement</i>	0 (0)	64 (42,9)	
<i>Motif : Autre</i>	7088 (100)	85 (57,1)	

Les issues obstétricales des femmes enceintes d'une grossesse unique avec CIG comparées aux femmes sans CIG sont présentées dans le tableau 3.

On observe une différence significative du taux de prématurité entre nos deux groupes ( $p < 0,05$ ) avec 18% d'accouchements prématurés ( $< 37$  SA) dans le groupe des cholestases versus 9,1% dans le groupe sans cholestase.

Les accouchements par césarienne étaient significativement plus fréquents dans notre groupe de femmes atteintes de CIG (34% versus 23,8%,  $p = 0,0009$ ).

Les césariennes étaient majoritairement réalisées en urgence dans nos deux groupes : 72,8% dans le groupe des cholestases gravidiques et 73,6% dans le groupe sans cholestase.

Le taux de déclenchement du travail était significativement plus important dans le groupe des cholestases avec 56,7% de femmes déclenchées versus 20,7% chez les femmes non atteintes de CIG ( $p < 0,05$ ).

Parmi les 110 patientes déclenchées dans le groupe des CIG, il y en avait 51 (46,4%) dont le motif de déclenchement était uniquement la CIG et 59 (53,6%) pour lesquelles un autre motif était associé.

Tableau 3 : Comparaison des issues obstétricales entre le groupe des femmes sans et avec cholestase gravidique, chez les femmes enceintes d'une grossesse unique

	Femmes sans cholestase gravidique N= 32205	Femmes avec cholestase gravidique N= 194	p
	n(%)	n(%)	
<b>Terme d'accouchement</b> <i>Moyenne ± DS</i>	39 ± 3	39 ± 2	<b>&lt; 0,05</b>
< 37	2936 (9,1)	35 (18,0)	
≥ 37	29269 (90,9)	159 (82,0)	
<b>Voie d'accouchement</b>			<b>0,0009</b>
<u>Accouchement voie basse</u>	24536 (76,2)	128 (66,0)	
<i>Accouchement voie basse spontané</i>	21102 (86,0)	117 (91,4)	
<i>Accouchement voie basse instrumental</i>	3434 (14,0)	11 (8,6)	
<u>Césarienne</u>	7667 (23,8)	66 (34,0)	
<i>Césarienne programmée</i>	2022 (26,4)	18 (27,2)	
<i>Césarienne en urgence avant W</i>	1603 (20,9)	17 (25,8)	
<i>Césarienne pendant W</i>	4042 (52,7)	31 (47,0)	
<u>DM</u>	2 (9 <sup>10-3</sup> )	0 (0)	
<b>Déclenchement</b>	6662 (20,7)	110 (56,7)	<b>&lt; 0,05</b>
<i>Motif : Cholestase uniquement</i>	0 (0)	51 (46,4)	
<i>Motif : Autre</i>	6662 (100)	59 (53,6)	

## Les issues néonatales

Le tableau 4 compare les issues néonatales dans nos deux groupes. Dans les deux groupes, plus de 75% des nouveau-nés étaient eutrophes, avec un poids de naissance moyen situé entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile. Dans le groupe des femmes sans cholestase, il y avait significativement plus d'enfants hypotrophes (poids <10<sup>ème</sup> percentile) que dans le groupe des femmes avec CIG soit 9,6% versus 4%,  $p = 0,008$ .

Le score d'Apgar moyen à 5 minutes de vie était comparable dans les deux groupes avec une valeur moyenne de  $9,6 \pm 1,5$  pour le groupe des femmes sans CIG contre  $9,5 \pm 1,6$  dans le groupe des femmes avec CIG.

Il y avait une différence significative du score d'Apgar à 5 minutes de vie entre ces deux groupes ( $p = 0,005$ ). En effet, nous retrouvions 18 nouveau-nés de mère atteinte d'une CIG versus 1383 nouveau-nés dans le groupe sans CIG avec un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie, soit respectivement 7,1% versus 3,8%,  $p < 0,005$ .

Le pH artériel moyen réalisé au cordon à la naissance était de  $7,3 \pm 0,1$  dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative du pH artériel entre nos deux groupes ( $p = 0,954$ ).

Concernant la réanimation néonatale, nous avons observé une différence significative entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ) avec 17,1% des nouveau-nés nécessitant une réanimation dans le groupe des CIG contre 6,7% dans le groupe sans CIG.

L'analyse de sensibilité, après avoir exclus les patientes enceintes d'une grossesse multiple, montrait un taux de transfert en réanimation de 5,7% dans le groupe sans CIG versus 12,3% dans le groupe avec CIG,  $p < 0,05$ .

Tableau 4 : Comparaison des issues néonatales entre nos deux groupes

	Femmes sans cholestase gravidique N= 33687	Femmes avec cholestase gravidique N= 252	p
	n(%)	n(%)	
<b>Poids</b>			
< 10°	3144 (9,6)	10 (4,0)	<b>0,008</b>
10-90°	26911 (79,9)	214 (84,9)	
> 90°	2764 (8,2)	26 (10,3)	
DM	868 (2,6)	2 (0,8)	
<b>Apgar à 5 minutes</b>			
<i>Moyenne ± DS</i>	9,6 ± 1,5	9,5 ± 1,6	<b>0,005</b>
< 7	1274 (3,8)	18 (7,1)	
7-10	32408 (96,2)	232 (92,1)	
DM	5 (0)	2 (0,8)	
<b>pH artériel</b>			
<i>Moyenne ± DS</i>	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1	0,954
< 7,10	1383 (4,1)	10 (4,0)	
≥ 7,10	31217 (92,7)	230 (91,3)	
DM	1087 (3,2)	12 (4,8)	
<b>Réanimation</b>	2267 (6,7)	43 (17,1)	<b>&lt; 0,005</b>

## Les issues selon le taux d'acides biliaires

Le tableau 5 compare les issues périnatales des femmes atteintes de CIG avec un taux d'acides biliaires élevé ( $\geq 40\mu\text{mol/L}$ ) versus un taux d'acides biliaires modéré ( $< 40\mu\text{mol/L}$ ).

L'âge gestationnel moyen de découverte de la pathologie n'était pas différent entre les deux groupes soit  $34 \pm 4$  SA dans le groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  versus  $34 \pm 4$  SA dans le groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,252$ . Plus de 60 % des CIG étaient découvertes après 33 SA.

Le terme moyen d'accouchement était inférieur dans le groupe des femmes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$  comparé au groupe des femmes avec un taux inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  ( $37 \pm 3$  SA versus  $38 \pm 2$  SA). Le taux d'accouchement prématuré était significativement différent entre les deux groupes avec 23,4% d'accouchements prématurés chez les patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  versus 41,8% chez les patientes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,007$ .

Le taux de déclenchement du travail n'était pas significativement différent entre nos deux groupes de patientes, avec 60,9% de déclenchement dans le groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  versus 52,7% de déclenchement dans le groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,275$ . Cependant, le taux de déclenchement avant 37 SA était significativement supérieur dans le groupe de patientes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$  comparé au groupe de patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  : soit 41,4% versus 20,8%,  $p = 0,021$ ).

La voie d'accouchement n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Concernant les accouchements voie basse, ils représentaient 62,4% du groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$  versus 56,4% du groupe des patientes avec un taux supérieur ou égal à  $40\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,366$ .

Aucune mort fœtale in utero n'a été observée. Les issues néonatales étaient classées en trois catégories : les nouveau-nés bien portants, ceux transférés après la naissance dans un service de

néonatalogie ou de réanimation et ceux décédés au cours de leur séjour en maternité. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ce critère (p = 0,314).

La mort néonatale retrouvée dans le groupe des patientes avec un taux d'acides biliaires inférieur à 40µmol/L, était due à une défaillance multiviscérale au 5<sup>ème</sup> jour de vie du nouveau-né. Nous n'avons pas pu établir de lien entre le décès et la cholestase gravidique.

Tableau 5 : Comparaison des issues périnatales en fonction du taux d'acides biliaires dans le groupe des femmes atteintes de cholestase gravidique

	Acides biliaires <40µmol/L N= 197 n(%)	Acides biliaires ≥40µmol/L N= 55 n(%)	P
<b>Age gestationnel de découverte</b> <i>Moyenne ± DS</i>	34 ± 4	34 ± 4	0,252
< 33	49 (24,9)	18 (32,7)	
≥ 33	147 (74,6)	37 (67,3)	
DM	1 (0,5)	0 (0,0)	
<b>Terme d'accouchement</b> <i>Moyenne ± DS</i>	38 ± 2	37 ± 3	<b>0,007</b>
< 37	46 (23,4)	23 (41,8)	
≥ 37	151 (76,6)	32 (58,2)	
<b>Déclenchement (N= 149)</b>	120 (60,9)	29 (52,7)	0,275
< 37	25 (20,8)	12 (41,4)	<b>0,021</b>
≥ 37	95 (79,2)	17 (58,6)	
<b>Voie d'accouchement</b>			0,366
<u>Accouchement voie basse</u>	123 (62,4)	31 (56,4)	
<i>Accouchement voie basse spontané</i>	99 (36,8)	23 (29,1)	
<i>Accouchement voie basse instrumental</i>	24 (8,9)	8 (10,1)	
<u>Césarienne</u>	72 (36,5)	24 (43,6)	
<i>Césarienne programmée</i>	17 (6,3)	9 (11,4)	
<i>Césarienne en urgence avant travail</i>	20 (7,4)	5 (6,3)	
<i>Césarienne pendant travail</i>	35 (13,0)	10 (12,7)	
<u>DM</u>	2 (0,7)	0 (0)	

<b>Issue néonatale</b>			
Bien portant	173 (87,8)	44 (80,0)	0,314
Transfert	23 (11,7)	11 (20,0)	
Décès	1 (0,5)	0 (0)	



# Discussion

Malgré un protocole de prise en charge n'obligeant pas la réalisation d'un déclenchement du travail avant terme en cas de CIG, nous avons observé un taux de prématurité plus élevé en cas de cholestase gravidique pendant la période d'étude : 27,4% en cas de cholestase versus 11,2% dans le groupe sans cholestase. Ce taux de prématurité plus élevé s'accompagnait de plus de déclenchements du travail, de césariennes en urgence et d'issues néonatales défavorables.

Les femmes atteintes de cholestase intrahépatique gravidique ont donc un risque augmenté de morbidités maternelle et néonatale.

## Forces de l'étude

Toutes les patientes de la maternité Port-Royal sur la période étudiée étaient incluses, nous permettant d'obtenir une bonne puissance statistique pour nos analyses. Ce large échantillon permet une extrapolation à la population générale car la proportion de cholestase gravidique est équivalente à celle rapportée dans la littérature française (7). Grâce à la consultation des dossiers papiers des femmes atteintes de CIG, le recueil de données a été réalisé de façon exhaustive avec très peu de données manquantes. L'analyse de sensibilité réalisée en excluant les patientes enceintes d'une grossesse multiple permet d'évaluer le risque de prématurité et de transfert du nouveau-né en réanimation lié spécifiquement à la cholestase.

## Limites et biais de l'étude

Il existe néanmoins plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective et donc avec un faible niveau de preuve (NP4). Par ailleurs, la maternité Port-Royal est une maternité de type III qui dispose d'un nombre plus important de patientes atteintes de pathologies, on pourrait donc penser que notre population regroupe plus de pathologies que d'autres maternités et cela biaiserait nos pourcentages en comparaison à la population générale. Le caractère unicentrique nous permet néanmoins d'avoir observé une prise en charge homogène de la pathologie.

Le fait de ne pas avoir étudié les motifs détaillés des déclenchements du travail nous empêche d'aller plus loin dans nos analyses. En effet, la décision de déclenchement prend en compte de nombreux facteurs et le caractère pathologique de la cholestase gravidique n'est pas le seul critère de décision.

## **Discussion des résultats**

Notre étude avait pour objectifs de comparer les issues périnatales des femmes atteintes d'une cholestase gravidique à celles des femmes sans cholestase et d'évaluer si un taux d'acides biliaires élevé au moment du diagnostic était associé à une augmentation des issues défavorables. De plus, nous souhaitions comparer les caractéristiques démographiques de nos deux groupes afin d'en ressortir les facteurs associés de la cholestase gravidique.

### *Caractéristiques des femmes atteintes de cholestase gravidique*

Commençons par analyser la prévalence de la cholestase gravidique au sein de la maternité Port-Royal pendant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 30 septembre 2018, qui est de 0,8%. Notre pourcentage est comparable au taux européen rapporté qui est d'environ 1% (7).

Dans cette étude, nous avons observé que le diabète gestationnel était un facteur associé à la CIG. En comparant les données sociodémographiques des femmes accouchant à la maternité Port Royal à celles de la population générale française, nous observons que le taux de diabète gestationnel au sein de cette maternité (10,1%) est comparable aux données nationales de l'ENP 2016 qui l'estiment à 10,8% (50). Plusieurs études ont analysé le lien entre la CIG et d'autres pathologies associées à la grossesse, dont une récente étude polonaise montrant un lien entre la CIG et le diabète gestationnel (12). Les issues néonatales révélaient qu'il y avait moins d'enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile lorsque les grossesses étaient marquées par une CIG. La proportion plus importante de diabète gestationnel chez ces femmes pourrait en partie expliquer ce point.

Nous avons également observé qu'il existait une association significative entre la CIG et la prééclampsie. Une étude publiée en 2020 a montré l'existence d'une association entre ces deux

pathologies, recommandant alors de surveiller l'apparition de prééclampsie chez les femmes atteintes de cholestase gravidique (13). Une large étude de cohorte australienne a également constaté une augmentation de l'incidence de la prééclampsie au sein des patientes atteintes de CIG (35).

Nous avons observé que les grossesses multiples étaient un facteur associé à la CIG avec un taux plus important de ces grossesses dans notre groupe de femmes atteintes par la pathologie (23% versus 4,4%). Cela serait donc en accord avec plusieurs études qui établissent le lien entre la gémellité et la CIG (6,23,27,51).

Le taux de grossesses multiples observé dans le groupe sans CIG est supérieur au taux français (4,5% contre 1,8% dans les données nationales), cela pourrait s'expliquer par le fait que la maternité Port-Royal soit une maternité de type III et par conséquent référente pour la prise en charge des grossesses multiples et des pathologies gravidiques.

Notre étude relève une augmentation de la prématurité en cas de cholestase gravidique, ce qui nous conforte avec les résultats de la littérature qui sont unanimes sur l'association de ces deux éléments. Cette notion existe depuis longtemps puisqu'une étude cas-témoin datant de 1994 et étudiant les issues périnatales de la CIG montrait un taux de prématurité plus élevé dans le groupe des femmes atteintes de cholestase (52).

Il a été montré dans une étude n'incluant que des grossesses gémellaires, que les taux de prééclampsie, d'accouchements prématurés et de foetus naissant dans un liquide méconial étaient significativement supérieurs lorsque les grossesses étaient marquées par une CIG (53). Notre analyse de sensibilité, excluant les grossesses multiples, a montré également une augmentation de la prématurité en cas de CIG, permettant d'accentuer le lien entre cette pathologie et la prématurité.

Dans notre étude, le taux de déclenchement est supérieur chez les patientes atteintes de CIG. En l'absence de recommandations nationales sur la prise en charge de la CIG, une étude de 2012 a analysé les différentes prises en charge selon plusieurs maternités françaises et a montré que seulement un centre sur deux possédait un protocole standardisé sur la CIG. De plus, dans cette étude, plus de 92% des maternités interrogées avaient une attitude de déclenchement

systematique lors des grossesses marquées par une CIG ; ce déclenchement se faisait le plus souvent entre 37 et 38 SA (49). Il nous a donc semblé intéressant d'étudier le terme de déclenchement afin d'identifier une éventuelle association entre le taux de prématurité augmenté et le taux de déclenchement élevé retrouvés dans notre étude. Les résultats ont confirmé cette association entre prématurité et déclenchement, avec 28,4% de déclenchement avant 37 SA dans le groupe de patientes atteintes de CIG versus 7,1% dans le groupe de patientes non atteintes de CIG.

Dans le but d'éliminer le biais d'indication des grossesses multiples, le lien entre prématurité et gémellité a fait l'objet d'une analyse de sensibilité. Après cette analyse restreinte aux grossesses uniques, nous observons toujours une différence significative entre les groupes avec et sans cholestase gravidique sur le taux d'accouchement prématuré. Nous pouvons donc conclure que le taux de prématurité élevé retrouvé dans le groupe des cholestases gravidiques n'était pas entièrement lié à notre taux de grossesse multiple.

Une méta-analyse de Ovadia et al. a décrit plusieurs complications fœtales significativement associées à la CIG, telles que le transfert des enfants en néonatalogie, la mort fœtale in utero et la présence d'un liquide amniotique méconial à la naissance (14). Au sein de la maternité Port-Royal, le taux de réanimation à la naissance était significativement plus important chez les femmes avec une CIG. Cela se rapporte aux résultats de la littérature montrant une importante association entre la CIG et le syndrome de détresse respiratoire néonatal, ce dernier étant augmenté jusqu'à 2,5 fois par rapport à la population non atteinte par une cholestase gravidique (37,38).

La mort fœtale in utero est un risque très étudié dans les études les plus récentes, car elle semble être en lien avec la CIG. Cependant, les données restent encore vagues concernant la physiopathologie de la MFIU en cas de cholestase gravidique. Dans notre étude, la mortinatalité au sein de notre population de femmes avec une CIG n'était pas supérieure à celle de notre population de femmes non atteintes de CIG. Il est possible, que s'agissant d'un évènement rare, notre étude n'ait pas une puissance suffisante. En effet, une seule mort néonatale a été relevée chez les patientes atteintes de cholestase. Notre résultat est en accord avec certaines études qui démontrent l'absence de surrisque de MFIU en cas de CIG (54,55). Néanmoins, ce risque a également été étudié par d'autres auteurs qui concluent, à l'inverse, à une augmentation significative du taux de MFIU lors des grossesses marquées par une CIG (5,14,56). Il ne semble donc pas possible de conclure à un lien de cause à effet entre la CIG et la MFIU.

## *Taux d'acides biliaires*

Le taux d'acides biliaires dans la cholestase gravidique est un sujet très étudié et discuté au sein de la littérature et les résultats ne sont pas toujours homogènes. Dans notre étude, il semblait primordial de comparer plusieurs critères au sein de la population de femmes atteintes de cholestase gravidique selon le taux d'acides biliaires, tels que le terme d'accouchement et les issues néonatales afin de distinguer une éventuelle sévérité de la pathologie. Nous savons qu'il existe un passage transplacentaire des acides biliaires de la mère vers le fœtus au cours de la grossesse, ce qui nous amène à penser qu'il existe un lien entre le taux d'acides biliaires et la morbidité fœtale. Une étude de 2015 publiée dans l'AJOG précise qu'un taux élevé d'acides biliaires chez le fœtus est à risque de toxicité fœtale et pourrait donc entraîner l'augmentation du taux de MFIU et de liquide méconial à la naissance (57).

Nos deux groupes ont été définis selon un seuil d'acides biliaires à  $40\mu\text{mol/L}$ . Cette valeur a effectivement été retenue comme référence standard par une étude publiée en 2012, définissant la cholestase gravidique légère avec un taux d'acides biliaires entre 10 et  $39\mu\text{mol/L}$  et la cholestase gravidique sévère avec un taux d'acides biliaires  $\geq 40\mu\text{mol/L}$  (31). D'autres études ont également utilisé ce seuil d'acides biliaires avec notamment comme critère de jugement, le risque fœtal (défini par la prématurité, le liquide amniotique méconial et la mortinatalité). Ces études ont montré qu'un seuil d'acides biliaires  $\geq 40\mu\text{mol/L}$  était associé à une augmentation du nombre de fœtus naissant dans un liquide amniotique méconial (36,58). Il a également été retrouvé qu'un seuil d'acides biliaires à  $100\mu\text{mol/L}$  avait un rôle dans l'augmentation de la mortinatalité. En dessous de ce seuil, la différence n'était pas significative par rapport à la population générale dans le cas où le taux d'acides biliaires serait surveillé tout au long de la grossesse jusqu'à l'accouchement (14).

Une étude de 2019 retrouve un taux d'acides biliaires plus élevé en cas de grossesse gémellaire par rapport aux grossesses uniques dans un contexte de CIG. Cette étude conclut également au caractère plus sévère d'une CIG chez des grossesses gémellaires. Un taux d'acides biliaires augmenté pourrait donc justifier la sévérité plus importante de cette pathologie en cas de grossesse multiple (10). Cependant dans certaines autres études, le taux d'acides biliaires n'est pas lié au taux de complications fœtales (10,14,17,29).



Notre étude met en évidence une différence significative sur la naissance plus prématurée des enfants de mère avec un taux d'acides biliaires  $\geq 40\mu\text{mol/L}$ . Cependant, nous ne trouvons aucune autre différence significative concernant la morbidité fœtale. Le taux de déclenchement entre nos deux groupes n'était pas significativement différent en fonction du taux d'acides biliaires. Néanmoins, en détaillant ces résultats en fonction du seuil de prématurité ( $< 37$  SA), nous avons observé qu'il y avait significativement plus de déclenchement avant 37 SA dans le groupe des femmes avec un taux d'acides biliaires supérieur ou égale à  $40\mu\text{mol/L}$  (41,4% versus 20,8% dans le groupe des femmes avec un taux d'acides biliaires inférieur à  $40\mu\text{mol/L}$ ). Cette différence peut s'expliquer par le fait que le protocole de la maternité stipule qu'un déclenchement est envisageable dès 36 SA si la cholestase est sévère.

En 2018 une étude a défini la cholestase gravidique à début précoce lorsque son diagnostic se fait à un terme inférieur à 33 SA. Cette étude précise également que le diagnostic de la CIG avant ce terme serait associé à des issues de grossesse plus défavorables telle que la menace d'accouchement prématuré (59). Dans notre étude, le taux d'acides biliaires ne semblait pas associé au terme de découverte de la cholestase gravidique. Il aurait néanmoins été pertinent d'évaluer les issues selon le terme de découverte de la CIG.



# Conclusion

La cholestase intrahépatique gravidique est une pathologie fréquente qui ne doit pas être sous-estimée. Notre étude retrouve un risque de prématurité, de déclenchement du travail et de césarienne augmentés en cas de grossesse marquée par une cholestase gravidique.

La prématurité serait donc une conséquence majeure de cette pathologie et à l'origine d'une augmentation du risque de détresse respiratoire néonatale. Cela expliquerait notamment notre résultat sur l'augmentation du taux de réanimation des enfants de mère atteinte de cholestase gravidique. Cependant, la réanimation néonatale n'était pas corrélée avec le taux d'acides biliaires.

La physiopathologie de la mort fœtale in utero dans un contexte de cholestase gravidique est encore méconnue. Dans notre étude, aucune mortinatalité n'a été retrouvée en rapport avec la cholestase gravidique, mais selon certaines études de cohortes de taille plus importantes, le risque semble présent. La mort fœtale in utero dans un contexte de cholestase intrahépatique gravidique ne doit donc pas être négligée et sa prévention doit rester au centre de notre attention.

# Bibliographie

1. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy [Internet]. Vol. 375, *The Lancet*. 2010 [cited 2020 Apr 25]. p. 594–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159293>
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. Vol. 64, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2016. p. 933–45.
3. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. Vol. 33, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2000. p. 1012–21.
4. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. Vol. 124, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Apr 23]. p. 120–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901263>
5. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2020 Apr 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855347>
6. Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Gynécologie Obs Biol la Reprod*. 2008;37:118–26.
7. Revue n°91 – Décembre 2012 – Cholestase gravidique | Syngof [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://syngof.fr/dossiers/cholestase-gravidique/>
8. Bacq Y. Hépatopathies au cours de la grossesse. Vol. 25, *Gastroenterol Clin Biol*. 2001.
9. Hepburn IS. Pregnancy-associated liver disorders [Internet]. Vol. 53, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2008 [cited 2020 Apr 25]. p. 2334–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256934>

10. Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Apr 25];300(4):881–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31346701>
11. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [Internet]. Vol. 20, *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Apr 25]. p. 177–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26593298>
12. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 24];90(8):458–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31482549>
13. Mor M, Shmueli A, Krispin E, Bardin R, Sneh-Arbib O, Braun M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3).
14. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* [Internet]. 2019 Mar 2 [cited 2020 Apr 25];393(10174):899–909. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773280>
15. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Apr 25];111(7):676–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198757>
16. Çelik S, Çalışkan CS, Çelik H, Güçlü M, Başbuğ A. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekol Pol*. 2019;90(4).
17. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9).

18. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: Implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Digestive Diseases [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 25]. p. 58–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691106>
19. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy\*. J Matern Neonatal Med. 2018;31(14).
20. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Vol. 40, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 141–53.
21. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects [Internet]. Vol. 30, Seminars in Liver Disease. 2010 [cited 2020 Apr 25]. p. 134–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422496>
22. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gut. 2005 Jun;54(6):829–34.
23. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol [Internet]. 2009 [cited 2019 Nov 12];15(17):2049. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i17/2049.htm>
24. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Vol. 32, Annals of Medicine. Royal Society of Medicine Press Ltd; 2000. p. 94–106.
25. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. Dig Liver Dis [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Apr 25];45(3):226–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022423>
26. Eloranta ML, Häkli T, Hiltunen M, Helisalmi S, Punnonen K, Heinonen S. Association of

single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jun 1;38(6):648–52.

27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug 1;51(2):237–67.
28. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000;32(4):542–9.
29. Glantz A, Marschall H-U, Mattsson Lake. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2020 Apr 25];40(2):467–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20336>
30. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy [Internet]. Vol. 15, *World Journal of Gastroenterology.* 2009 [cited 2020 Apr 25]. p. 897–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248187>
31. Egan N, Bartels Ä, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Apr 23];119(4):493–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251417>
32. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):106–14.
33. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: A cohort study with follow-up of 27-46 years. *BMC Womens Health.* 2018;18(1).
34. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Apr 23];58(4):1385–91. Available from:

35. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov 1;218:33–8.
36. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. Vol. 313, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* American Physiological Society; 2017. p. G1–6.
37. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Vol. 73, *Obstetrical and Gynecological Survey.* Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 103–9.
38. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Apr 23];117(5):1669–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651322>
39. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries [Internet]. Vol. 133, *Obstetrics and gynecology.* NLM (Medline); 2019 [cited 2020 Apr 25]. p. e151–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681545>
40. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, Lacoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May 1;212(5):667.e1-667.e5.
41. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis.* 2017;49(1).
42. Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001;33(3):504–8.

43. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849–60.
44. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Apr 25];143(6):1492–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892336>
45. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 1996 Feb [cited 2020 Apr 24];52(2):133–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855091>
46. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Med (United States)* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Apr 24];95(40):e4949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749550>
47. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Ursodeoxycholic acid - adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2020 May 1];18(10):963–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>
48. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int*. 2005 Jun;25(3):548–54.
49. Arlicot C, Le Louarn A, Bacq Y, Potin J, Denis C, Perrotin F. Prise en charge de la cholestase intrahépatique gravidique en France: Enquête nationale des pratiques auprès des gynécologues- obstétriciens. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2012 Apr;41(2):182–93.
50. Enquête nationale périnatale Rapport 2016 Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010 Rapport rédigé par l'INSERM et la DREES Enquête réalisée avec la participation des services départementaux de Protection maternelle et infant. 2017.
51. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic

cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989 Jul 1;9(1):84–90.

52. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1994 Mar [cited 2020 Apr 24];170(3):890–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141222>
53. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women with Twin Pregnancy. *Twin Res Hum Genet.* 2016 Dec 1;19(6):697–707.



54. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2020 Apr 25];120(6):717–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12174>
55. Cimilli Senocak G, Topdagi Yilmaz EP. Maternal and Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *Eurasian J Med*. 2019 Mar 29;
56. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482–91.
57. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):100.e1-100.e7.
58. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2015. p. 570.e1-570.e8.
59. Labbe C, Delesalle C, Creveuil C, Dreyfus M. Early and later intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): Study of adverse pregnancy outcomes. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Apr 1;46(4):388–94.

# Annexes

## Annexe 1 : Protocole sur la cholestase gravidique à Port-Royal

<b>Diagnostic</b>	
Le syndrome de cholestase repose sur l'association d'un prurit et d'une élévation des transaminases et/ou des acides biliaires. L'étiologie gravidique est un diagnostic d'élimination.	
Clinique	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Le prurit survient généralement au cours du 3ème trimestre de la grossesse (rarement au 2ème trimestre) et régresse dans les jours qui suivent l'accouchement (en moins d'une semaine) pour disparaître en moins de 4 semaines. Il concerne d'abord les paumes de mains et les plantes de pieds, puis s'étend aux membres et à l'abdomen. Il prédomine la nuit. En général, l'évolution sans traitement est une aggravation avec une altération de l'état général et lésion de grattage.</li><li>■ Les autres signes sont inconstants :<ul style="list-style-type: none"><li>– Ictère rare et modéré</li><li>– Hépatomégalie modérée sensible possible</li><li>– Absence de fièvre.</li></ul></li></ul>
Biologique	<p>Bilan hépatique anormal (à réaliser à jeun):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Transaminases augmentées de 2 à 5 fois la normale (parfois jusqu'à 30 fois la normale) : les ALAT sont fréquemment supérieures aux ASAT ;</li><li>■ Acides biliaires augmentés (&gt; 10 µmol/L) ;</li><li>■ Bilirubine totale pouvant être augmentée (prédominant sur la bilirubine conjuguée avec parfois un ictère).</li></ul>

<b>Bilan étiologique et de gravité</b>
--

- Il permet d'éliminer d'autres pathologies :
  - Échographie hépatobiliaire ;
  - Sérologies virales : Virus des hépatites A, B et C, CMV, herpès ;
  - Interrogatoire à la recherche de la prise d'un médicament hépatotoxique dans les jours précédant le prurit, évoquant une hépatite médicamenteuse (par exemple : Progestérone, Paracétamol) ;
  - Lésions dermatologiques suspectes : Consultation dermatologique à la recherche d'autres pathologies dermatologiques : urticaire, prurigo, folliculite, herpès gestationnels, etc...
- Il permet de rechercher des signes de gravité en cas d'ictère : Signes d'insuffisance hépatocellulaire (exceptionnelle), temps de prothrombine, fibrinogène, facteurs de coagulation si TP diminué.
- Au décours de ce bilan doivent être considérées comme cholestase gravidique les patientes présentant :
  - Un prurit associant des ALAT supérieures à la normale et/ou des acides biliaires > 10µmol/L ;
  - En l'absence de prurit mais en présence d'ALAT supérieures à la normale et des acides biliaires > 10µmol/L, le diagnostic peut être porté après avis de l'hépatologue


### Prise en charge et traitement

La prise en charge est dominée par le prurit maternel et le risque fœtal. L'excès de risque de mort fœtale n'est pas connu précisément mais est vraisemblablement faible. Il n'existe pas d'insuffisance placentaire associée.

Traitement du prurit maternel	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antihistaminiques dans un premier temps : Cétirizine, 1cp à 10mg le matin, hydroxyzine (Atarax®), 2cp à 25mg le soir.</li> <li>■ Acide ursodéoxycholique (Cholurso®), 2 à 3cp à 200mg/j (on peut augmenter le traitement jusqu'à 5cp/j). Ce traitement permet une amélioration nette du prurit et du bilan hépatique ; pas de démonstration d'une réduction du risque fœtal.</li> </ul>
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maternelle : Intensité du prurit, transaminases 1 fois/semaine. La surveillance des acides biliaires n'est pas nécessaire.</li> <li>■ Fœtale :           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Echographie obstétricale tous les 15 jours : croissance, vitalité (quantité de LA, mouvements fœtaux, doppler fœtaux) ;</li> <li>– Monitoring fœtal : A titre indicatif, rythme de surveillance proposé :               <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; RCF 1 fois/semaine avant 32 SA,</li> <li>&gt; RCF 2 fois/semaine entre 32 et 34 SA</li> <li>&gt; RCF 3 fois/semaine au-delà de 34 SA</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>La fréquence de cette surveillance du RCF peut être augmentée</p>

	(jusqu'à quotidienne) selon la valeur et la cinétique des transaminases.
Stratégie de prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dans un premier temps : Hospitalisation pour faire le bilan et organiser la prise en charge. La patiente retourne à son domicile une fois le prurit atténué et le bilan hépatique amélioré, idéalement en HAD avec la surveillance mentionnée précédemment.</li> <li>■ Déclenchement ou maturation à partir de 36 SA seulement si cholestase sévère (prurit insomniant avec altération de l'état général, aggravation secondaire du bilan hépatique malgré traitement par antihistaminiques et acide ursodéoxycholique). Une valeur d'acides biliaires très élevée et également un argument en faveur d'un déclenchement.</li> <li>■ Surveillance simple et déclenchement à 38 SA si col favorable dans les autres cas. Déclenchement vers 40 SA en cas de col défavorable sauf si tout est redevenu normal, auquel cas on pourra aller jusqu'à 41 SA (disparition du prurit et normalisation du bilan hépatique).</li> <li>■ Post-partum : La régression très précoce du prurit, puis sa disparition le plus souvent en moins de 4 semaines ainsi que la régression des anomalies biologiques sont caractéristiques de l'étiologie gravidique de la cholestase. Courrier au médecin traitant et prescription d'un bilan hépatique 4 semaines après l'accouchement.</li> <li>■ Consultation postnatale : Vérifier la normalisation du bilan hépatique. Adresser en consultation d'hépatologie en cas d'anomalies persistantes.</li> </ul>

Annexe 2 : Inscription au registre général des traitements de l'APHP

 <p><b>ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS</b></p> <p><b>BUREAU DE LA PROTECTION DES DONNÉES</b></p>	<h2>Registre général des traitements de l'AP-HP</h2>
---	--

**Entité déclarante**

12 - HUPC

CCH-2020-E-001 MASTER BOURDIGNON

**Traitement n°**

20200116171208

**Finalités**

*Description succincte des finalités principales et secondaires*

Finalité principale : Enseignement Finalités secondaires : Recherche médicale Les issues périnatales de la cholestase gravidique Décrire les termes et voies d'accouchement des femmes atteintes de cholestase gravidique comparés à la population générale Décrire les issues néonatales des enfants de mères atteintes de cholestase gravidique Identifier les facteurs de risque des cholestases gravidiques

**Catégorie du traitement**

Recherche

**Licéité du traitement:**

Le traitement est nécessaire pour l'exécution d'une mission d'intérêt public ou relève de l'exercice de l'autorité publique du responsable du traitement

**Formalité applicable**

Engagement de conformité (MR, ARU)

**Sites/PIC concernés par le traitement**

12 - HUPC

**Responsables de traitement**

**Personne morale responsable du traitement**

AP-HP

**Coordonnées**

ÂPHP CUP - Hôpital Cochin - 27 rue du faubourg st jacques 75678 PARIS Cedex 14

**Responsable des opérations de traitement au sein de l'AP-HP**

GIRAULT Aude

**Direction ou service de rattachement**

Maternité Port Royal Obstétrique

**Collaboration avec des sous-traitants ou des fournisseurs ?**

Non

**Traitement mis en oeuvre**

**Date de première mise en œuvre du traitement**

01/09/2019

**Modification substantielle**

**Date de dernière modification substantielle**

**Durée de conservation**

2 ans après soutenance du mémoire

**Catégories & destinataires de données**

**Personnes concernées par le traitement**

**Types de données**

**Destinataires de données**

--	--	--

<https://espace-collaboratif.aphp.fr/dsi/cil/Lists/Liste%20des%20traitements%20v2/Re...> 16/01/2020

Personnes concernées par le traitement	Types de données	Destinataires de données
Patients pris en charge à l'AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/> Données d'identification (civilité, nom, prénom, date de naissance, n° CNI etc.) <input checked="" type="checkbox"/> N° Identifiant du Patient (NIP/IPP/INS/Code alphanumérique) <input checked="" type="checkbox"/> Données de santé relatives aux soins (Ex : observations médicales, comptes rendus d'hospitalisation, courriers, résultats d'examens...)	<input checked="" type="checkbox"/> Utilisateurs de l'application (préciser)
		Elève sage femme : Léa BOURDIGNON Directeur de mémoire : Aude GIRAULT Equipe soins : Jacques LEPERCQ Lucille CAUBIT Université de Paris pour le mémoire te la soutenance

#### Diagnostic conformité & sécurité des données

Diagnostic sécurité complété

Oui

PIA renseigné

Non

Transfert de données hors UE envisagé

Non

#### Information et consentement des personnes

Type d'information

Individuelle

Recueil du consentement

Non

#### Autres précisions

MR 004 Equipe de soins

Pièces jointes

(ex : PIA, notice d'information, diagnostic conformité et sécurité, pièces du marché, annexes fonctionnelles et techniques, etc...)

[MR004\\_Checklist conformité RNIPH\\_V3 2.pdf](#)

[Synopsis long Léa Bourdignon-converti.docx](#)

## DROITS DE REPRODUCTION :

Le mémoire des étudiantes de l'école de sages-femmes Baudelocque  
l'université de Paris sont des  
travaux réalisés à l'issue de leur formation et dans le but de l'obtention du  
diplôme d'Etat. Ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une reproduction sans  
l'accord des auteurs et de l'école.