

# LA CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE



**Dr Yannick BACQ**  
**Tours**

# CIG : Une entité clinico-biologique

## ■ Définition habituelle :

- Prurit qui apparait durant la grossesse
- Associé à une élévation des transaminases et/ou des acides biliaires
- Avec normalisation à distance de l'accouchement

## ■ Mais :

- Le prurit peut précéder les anomalies biologiques
- Le prurit peut apparaître après les anomalies biologiques
- Il existe des formes sans prurit
- Il peut persister des anomalies biologiques après l'accouchement et sans autre cause retrouvée

# CIG : prévalence (%)

■ Chili (1974-75)	15,6	
■       Indiennes Araucanos		27,6
■       Indiennes Aymara		11,8
■ Bolivie (1976)	9,2	
■       Indiennes Aymara		13,8
■ Chili (1988-90)	4-6,5	
■ Pays scandinaves	1-1,5	
■ France	0,2-0,7	

**La CIG est la plus fréquente des hépatopathie gravidiques  
chez les femmes normotendues**

**CIG : Clinique**



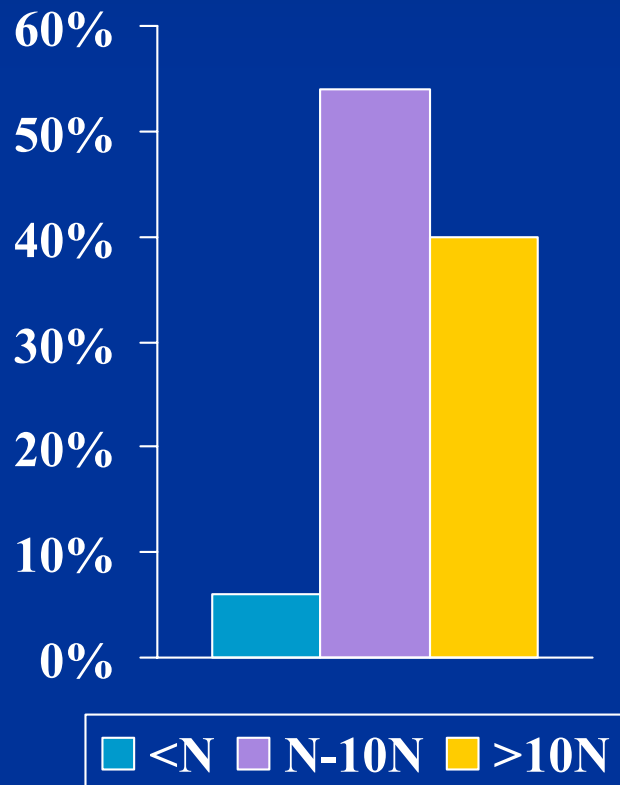
**Principal symptôme : Le prurit**

# **CIG : EXAMENS BIOLOGIQUES**

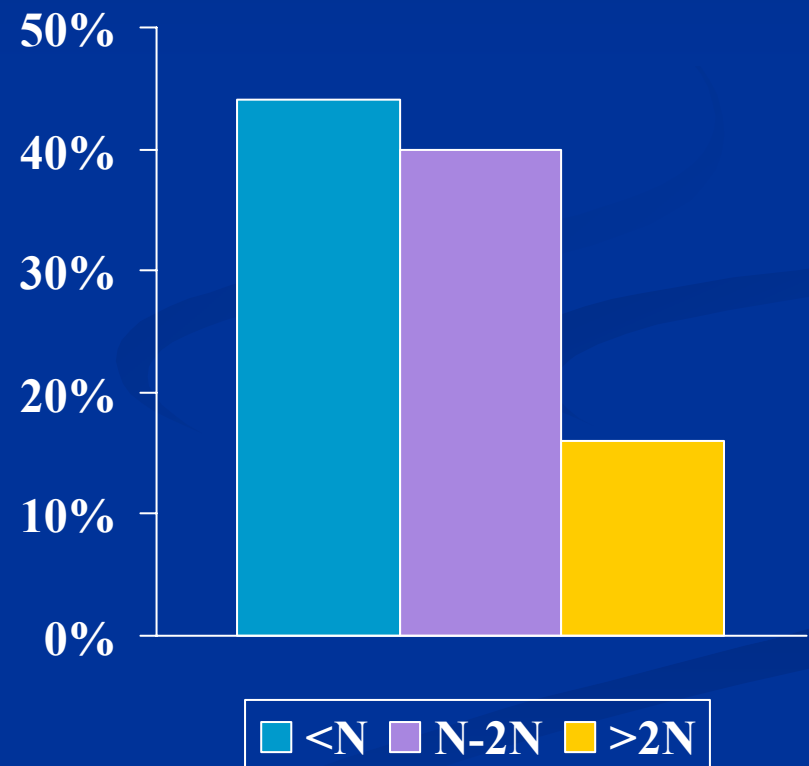
- **Tests hépatiques**
  - **Acides biliaires totaux sériques : > N dans 90% des cas**
  - **Transaminases (ALAT) : > N dans 90% des cas (svt > 10 N)**
  - **GGT : normale ou peu augmentée**
  - **Phosphatases alcalines : ininterprétables en fin de grossesse**
  - **Bilirubinémie : > N dans forme sévères**
  - **Taux de prothrombine : le plus souvent normal**
- **Hémogramme avec plaquettes : normal**
- **Créatininémie : normale**

# CIG : ACTIVITE SERIQUE DE L'ALAT ET DE LA GGT

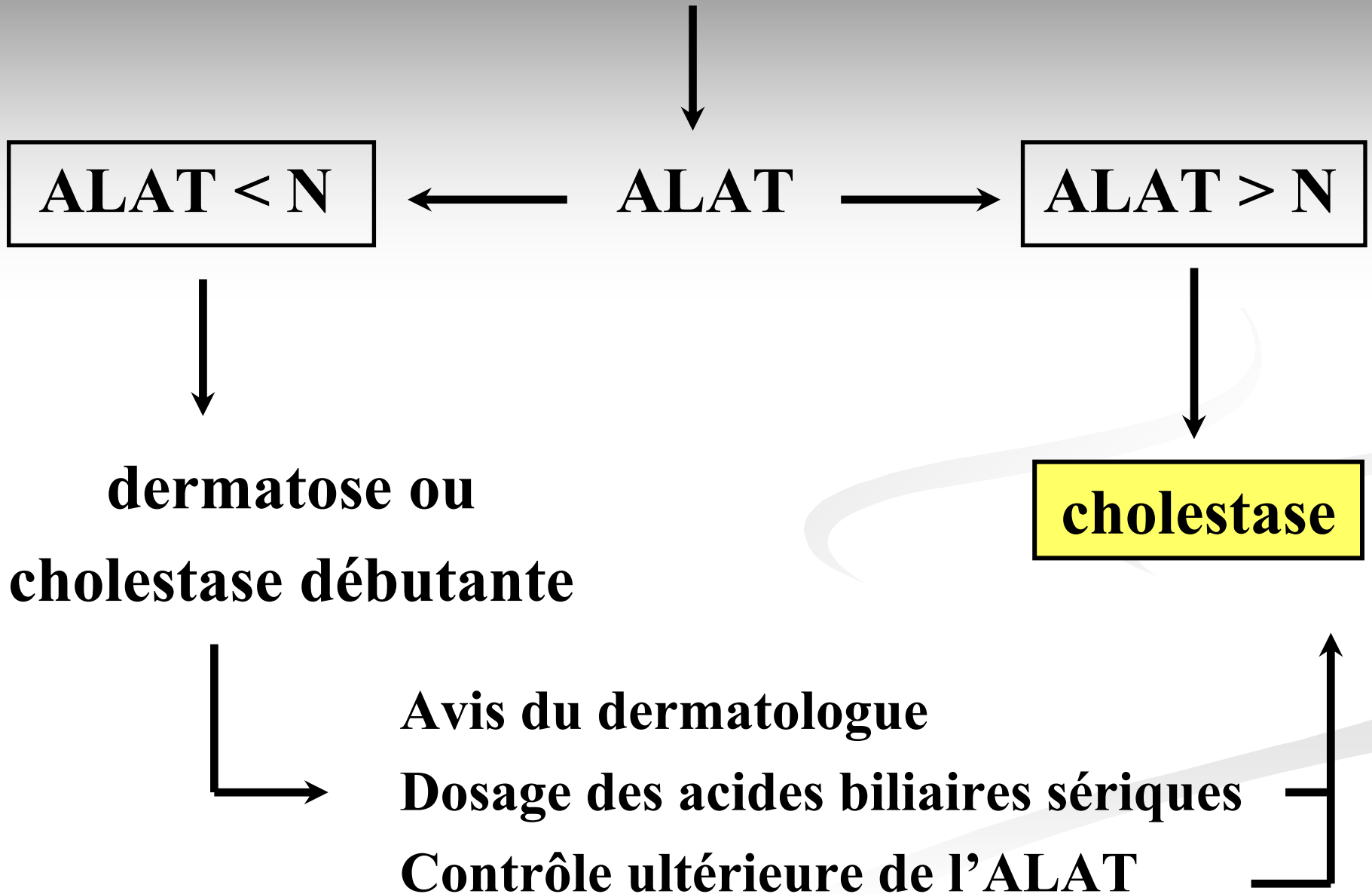
## ALAT



## GGT



# Conduite à tenir devant un PRURIT



# Cholestase au cours de la grossesse

- Cholestase intra-hépatique Gravidique (CIG)
- Cholestase infectieuse
  - Primo-infection à CMV ++
  - Infection urinaire (peut-être associée à CIG)
- Cholestase médicamenteuse
- Hépatopathie chronique révélée au cours de la grossesse
  - Association entre CIG et hépatite C
  - Hépatopathie cholestatique chronique révélée par la grossesse ou associée à une CIG

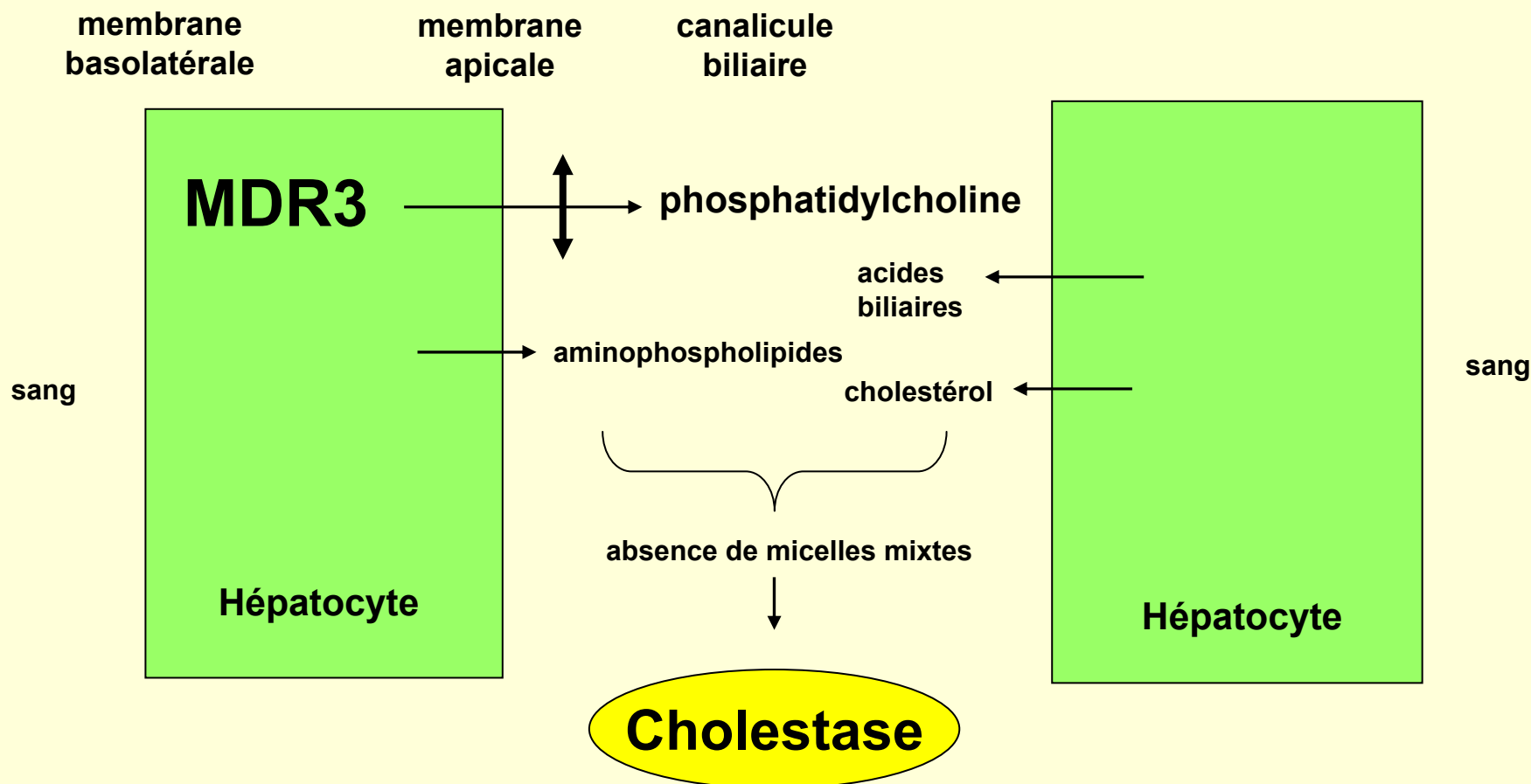


# **Physiopathologie de la CIG : une maladie multifactorielle et multigénique**

- **Facteurs hormonaux**
  - **Fréquence augmentée en cas de grossesse gémellaire**
  - **Analogie avec la cholestase liée aux estrogènes**
  - **Anomalies du métabolisme de la progestérone**
- **Facteurs exogènes**
  - **Progestérone naturelle (Utrogestan®)**
- **Facteurs génétiques**
  - **Prévalence élevée chez des Indiennes d'Amérique du Sud**
  - **Rôle du gène ABCB4 (Multi Drug Resistance 3, MDR3)**
  - **Rôle des autres transporteurs biliaires?**

**= Susceptibilité hépatique aux estrogènes et/ou  
aux progestatifs**

# Physiopathologie de la cholestase au cours du déficit de la protéine MDR3.



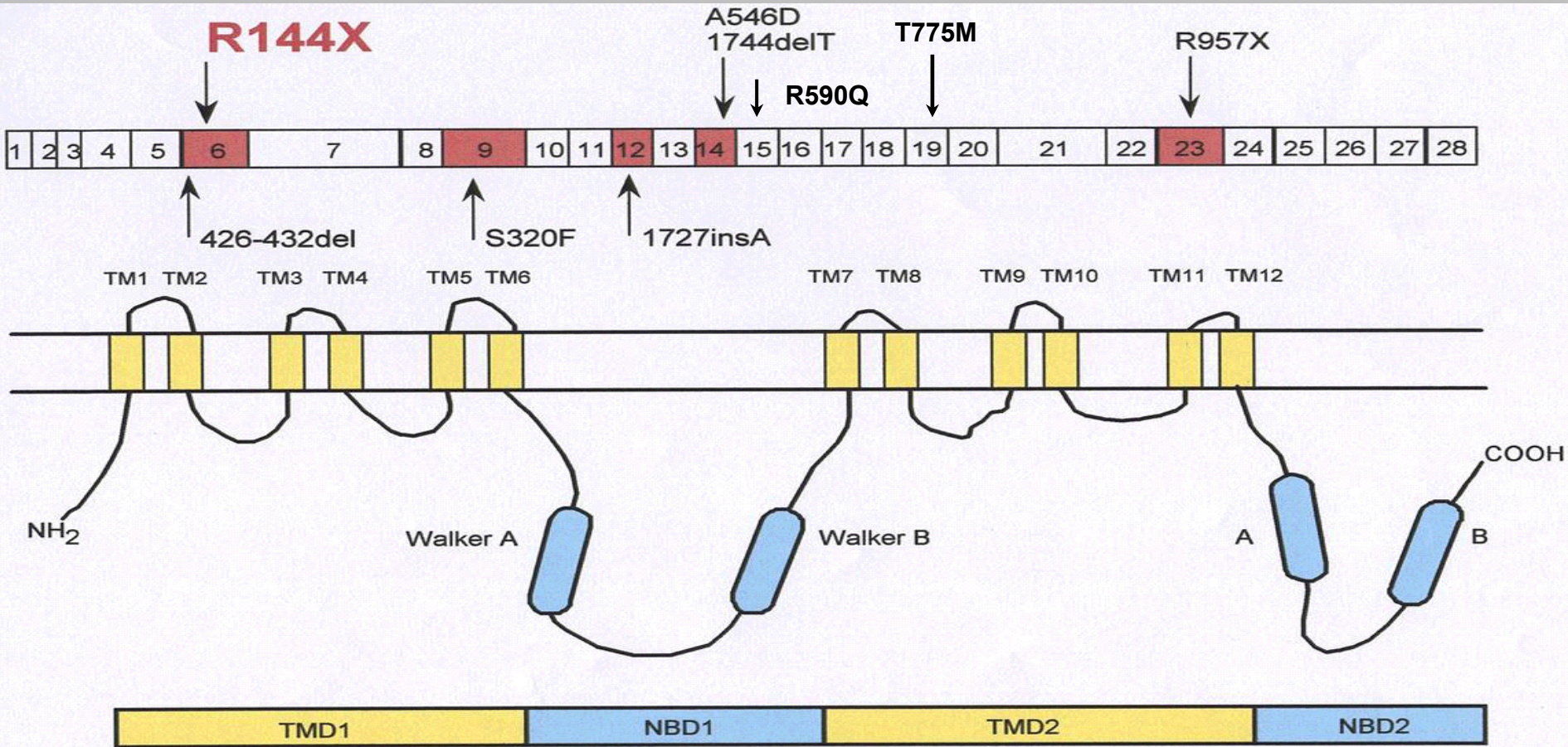
Un déficit fonctionnel de la protéine MDR3 entraîne l'absence de phosphatidylcholine dans la bile et par conséquent l'absence de micelles mixtes. Les acides biliaires se retrouvent libres dans la bile et forment des micelles simples. Ils sont toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes. Ils entraînent des lésions biliaires (cholangite) et une cholestase.

# CIG et CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE FAMILIALE PROGRESSIVE (PFIC)

- **Famille avec 1 cas de PFIC3**
- **Mutation du gène MDR3 (ABCB4)**
  - **Homozygotie : PFIC**
  - **Hétérozygotie : CIG**

# Mutations du gène ABCB4 (ATP Binding Cassette B4) et Cholestase Intrahépatique Gravidique (CIG)

## Gène ABCB4



## Protéine MDR3 (ou ABCB4)

Bacq Y, et al. ABCB4 gene mutations and single nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Med Genet 2009.

# **CIg et mutations du gène ABCB4**

## **Etude Gencig**

- **50 femmes Caucasiennes atteintes de CIg**
- **107 femmes Caucasiennes sans CIg**
- **Prévalence des mutations :  $8 / 50 = 16 \%$**
- **Augmentation de la fréquence de certains polymorphismes**
- **Caractéristiques des femmes mutées**

# Caractéristiques des 8 malades porteuses de la mutation ABCB 4

Nature of mutation (exon)	age	Onset of pruritus (weeks of gestation)	Total bilirubin* N=17 µmol/L	ALT* N=35 IU/L	Total bile acids* N=6 µmol/L	GGT* N=15 IU/L	Biliary lithiasis
p.Arg144Stop :R/X (6)	23	26	36	1280	120.9	63	No
p.Ser320Phe :S/F (9)	37	30	22	437	128.7	16	No
p.Arg590Gln :R/Q (15)	39	30	8	73	17.7	13	No
p.Arg590Gln :R/Q (15)	28	34	21	134	17.7	119	No
p.Arg590Gln :Q/Q (15)	33	35	33	137	26.0	37	No
p.Arg590Gln :Q/Q (15)	37	30	15	204	6.1	19	No
p.Arg590Gln :R/Q (15)	24	30	14	173	78.0	20	No
p.Thr775Met :T/M (19)	35	36	17	144	36.2	26	No

Genomic variant	Exon	Allele Identification	ICP n (%)	Controls n (%)	<i>P</i>	Deduced effect	Protein domain
c.175 C>T	4	C	86(86)	180 (84.1)	0.66	Silent	
		T	14 (14)	34 (15.9)			
c.462 C>T	6	C	99 (99)	214 (100)	0.14	p.Arg144Stop (nonsense)	Intracytoplasmic first loop
		T	1 (1)	0 (0)			
c.504 T>C	6	T	68 (68)	115 (53.7)	0.017	Silent	
		C	32 (32)	99 (46.3)			
c.711 A>T	8	A	86 (86)	176 (82.2)	0.40	Silent	
		T	14 (14)	38 (17.8)			
c.959 C>T	9	C	99 (99)	214 (100)	0.14	p.Ser320Phe (missense)	TM5
		T	1 (1)	0 (0)			
c.1769 G>A	15	G	93 (93)	213 (99.5)	0.0017	p.Arg590Gln (missense)	NBD1
		A	7 (7)	1 (0.5)			
c.1954 A>G	16	A	97 (97)	202 (94.4)	0.40	p.Arg652Gly (missense)	NBD1
		G	3 (3)	12 (5.6)			
c.2324 C>T	19	C	99 (99)	214 (100)	0.32	p.Thr775Met (missense)	TM8

# Cas clinique

## ▪ Janvier 2003 :

- Femme de 22 ans hospitalisée pour des douleurs de l'hypochondre droit depuis une semaine et des vomissements
- Examen clinique normal
- Tests hépatiques et pancréatiques normaux
- Echographie : lithiase vésiculaire (calculs enclavés dans le collet vésiculaire)

## ▪ ATCD:

- Douleurs abdominales depuis 4 ans avec un sludge vésiculaire à l'échographie.
- Pas d'autres ATCD personnel ou familial

- Cholécystectomie par cœlioscopie
- Sphinctéromie chirurgicale pour lithiase du cholédoque
- Pancréatite post-opératoire (deux mois de réanimation)



# Cas clinique (suite)

## ■ Janvier 2005 : Enceinte à 21 semaines d'aménorrhée

- Hospitalisée en urgence pour prurit (depuis 15 jours)
- Examen clinique : ictère, pas de douleurs, pas de fièvre, abdomen souple
- Examens biologiques :
  - ALAT = 919 (<35),
  - Bilirubine totale = 65  $\mu\text{mol/l}$ ,
  - TP = 100 %
  - Acides biliaires sériques : 133 (< 10  $\mu\text{mol/l}$ )
  - Sérologies des hépatites virales négatives
- Echographie hépatique normale (cholécystectomie)

## ■ Diagnostic : Cholestase Intra hépatique Gravide (CIG)

- Début d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique (1gramme/jour)
- Amélioration des tests hépatiques
- Déclenchement de l'accouchement à 36 SA
- Disparition du prurit en 2 semaines après l'accouchement

# Cas clinique (suite...)

- **A distance de l'accouchement**
- **Patiente asymptomatique mais persistance d'anomalies des tests hépatiques**
- **Mutation ABCB4 (pSer320Phe) à l'état homozygote associée au polymorphisme neutre c.504T>C homozygote**
- **Reprise d'un traitement au long cours par l'acide ursodésoxycholique**
- **Normalisation des tests hépatiques**
- **A suivre...**

# **CIG : PRONOSTIC MATERNEL**

- **Pas de risque cours de la grossesse (si TP normal)**
- **Risque de récurrence lors des grossesses ultérieures**
- **Risque de récurrence au cours d'une contraception orale**
- **Facteur de risque pour :**
  - **Hépatite C**
  - **Lithiase biliaire**
  - **Pancréatite non alcoolique**
  - **Cholestase fibrosante voire cirrhose (rare)**

# PRONOSTIC FOETAL

- **Augmentation de la prématurité**
  - **Prématurité spontanée**
  - **Prématurité induite ++**
- **Mort fœtale in utero (environ 1 à 2 %)**

# CIG : TRAITEMENT

- **Déclenchement de l'accouchement avant le terme**
  - Supprime le prurit et améliore les tests hépatiques
  - Prévient la mort fœtale in utero (MFIU)
- **Mais :**
  - Induit une prématurité (avec ses risques)
  - Induit une morbidité maternelle (césarienne)
- **Traitement médical**
  - Traitement symptomatique du prurit (Atarax®)
  - Acide ursodésoxycholique (AUDC)

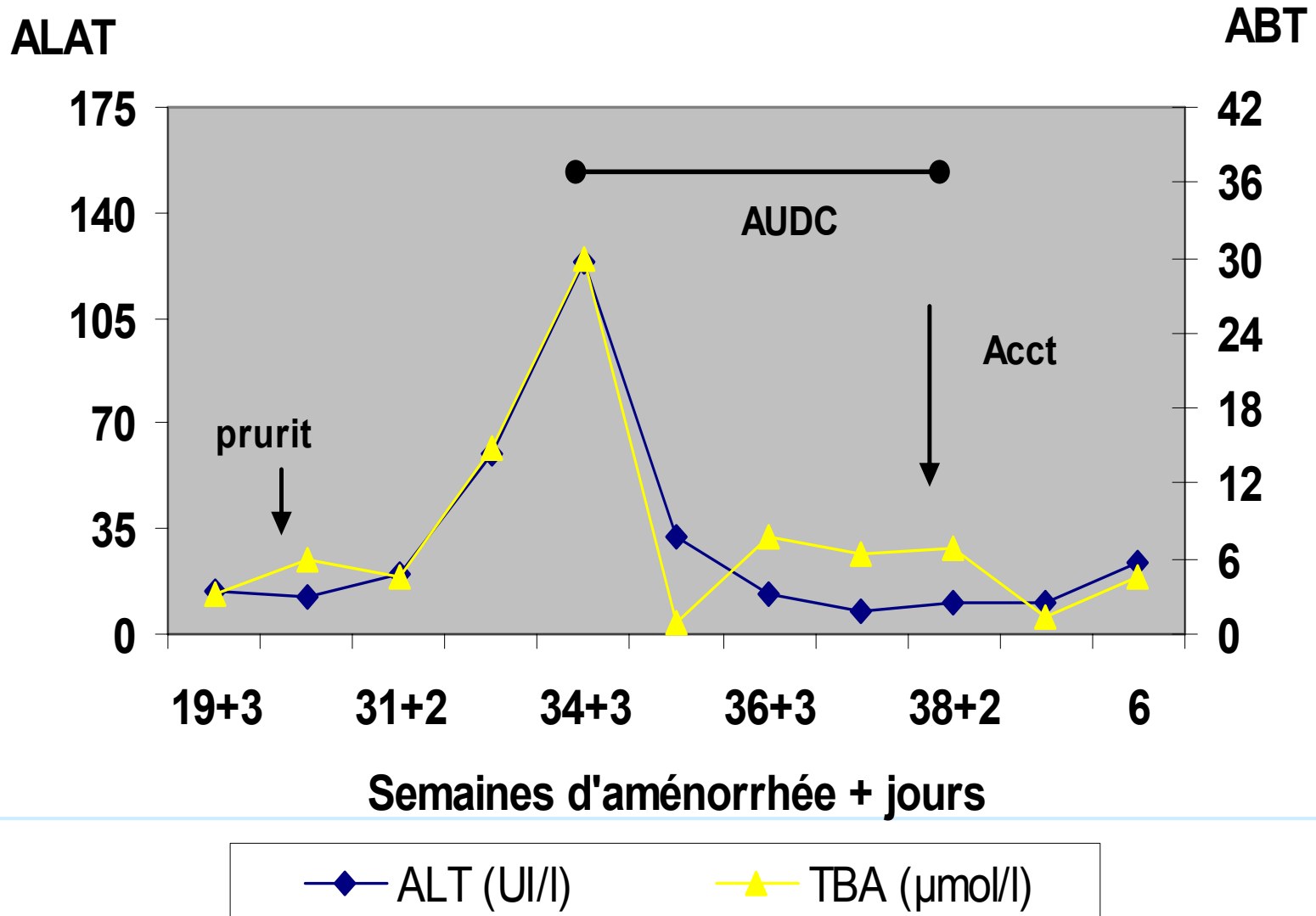
# ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE

- **Acide biliaire en grande abondance chez l'ours, et à faible concentration dans le sang humain.**
- **Acide biliaire hydrophile dépourvu de propriétés détergentes (contrairement aux acides biliaires endogènes)**
- **Diminue la saturation de la bile en cholestérol (effet dissolvant)**
- **Modifie le pool des acides biliaires endogènes**
- **Effet cytoprotecteur (hépatoprotecteur)**
- **Augmente l'activité des transporteurs hépatobiliaires**
- **Effet immunomodulateur**

# OBSERVATION

- Femme âgée de 37 ans, adressée en consultation d'Hépatologie en début de grossesse
- Cholécystectomie (lithiase) à 27 ans
- ATCD obstétricaux :
  - 1<sup>ère</sup> grossesse : accouchement spontanée à 34 SA (cause?), pas de prurit, pas de tests hépatiques, EVSM (2020g).
  - 2<sup>ème</sup> grossesse : prurit au 5<sup>ème</sup> mois, déclenchement pour mort fœtale in utero à 6 mois (autopsie : RAS)
  - 3<sup>ème</sup> grossesse : prurit et anomalies des tests hépatiques, césarienne à 34 SA pour cholestase, EVSM (2550g).

# CIG : Traitement par l'acide ursodésoxycholique





# **L'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans le traitement de la Cholestase Intrahépatique Gravidique (CIG): une méta-analyse.**

**Y. Bacq (1), L. Sentilhes (2), H. Reyes (3), A. Glantz (4), J. Kondrackiene (5), T. Binder (6), P.L. Nicastri (7), A. Locatelli (8), A. Floreani (9), I. Hernandez (3), V. Di Martino (10).**

**Services d'Hépatologie et/ou de gastroentérologie et de gynécologie-obstétrique**

**1) Tours, 2) Angers, 3) Santiago (Chili), 4) Göteberg (suède), 5) Kaunas (Lituanie), 6) Prague (République tchèque), 7) Bari (Italie), 8) Monza (Italie), 9) Padova (Italie), 10) Besançon.**

# Méthodes (1)

- **Sélection des études randomisées publiées (9 études)**
- **Questionnaire standardisé adressé à chaque auteur correspondant**
- **Les critères de jugement (nombre de cas dans chaque groupe) :**
  - **Disparition totale du prurit Amélioration du prurit**
  - **Normalisation de l'ALAT**
  - **Diminution de l'ALAT (> 50%)**
  - **Diminution du taux des acides biliaires (> 50%)**
  - **Prématurité totale (naissance < 37 semaines d'aménorrhée)**
  - **Prématurité spontanée**
  - **Mort fœtale in utero (MFIU)**
  - **Détresse fœtale in utero**
  - **Score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie**
  - **Syndrome de détresse respiratoire néo-natal**
  - **Hospitalisation en réanimation néo-natale**
  - **Effets secondaires attribués au traitement**

# Méthodes (2)

- **Recueil des réponses (8 auteurs sur 9)**
- **Constitution d'une base de données avec les différents items**
- **Méta-analyse**
  - **AUDC (monothérapie) versus tous contrôles**
  - **AUDC (monothérapie) versus placebo**
  - **Calcul du test d'hétérogénéité (Q de Cochrane)**
  - **En cas d'hétérogénéité, exclusion des études ayant un effet positif trop marqué (1 ou 2 études)**
  - **Résultats donnés sous forme d'Odds Ratio (avec IC 95%)**
  - **Significativité :  $p < 0,05$**

# Résultats : Les études randomisées publiées

	1 <sup>er</sup> Auteur	Date	Groupes contrôles	N malades AUDC/contrôles	dose AUDC/jour	Durée prévue
1	Diafera	1996	placebo	8/8	600 mg	20 j
2	Nicastri	1998	SAMe/AUDC+SAMe/vit.	8/8/8/8	600 mg	20 j
3	Palma	1997	placebo	8/7	1000 mg	21 j
4	Floreani	1996	SAMe	10/10	450 mg	15 j
5	Roncaglia	2004	SAMe	24/22	600 mg	-
6	Glantz	2005	Placebo/ Dexamethasone	47/47/36	1000 mg	21 j
7	Kondrackiene	2005	cholestyramine	42/42	8-10 mg/kg	14 j
8	Binder	2006	SAMe/SAMe+AUDC	26/25/27	750 mg	-
9	Liu	2006	Repos + régime + vit. C	34/34	18 mg/kg	14 j

**Nombre de malades : AUDC = 207      Placebo = 70**

**Contrôles sans AUDC (y compris les groupes placebo) = 247**

# Effets de l'AUDC sur le prurit et les tests hépatiques

Critères	AUDC vs TC (%)	OR (IC 95%)	P
Disparition du prurit	41,6 vs 6,1	4,29 (1,35-13,59)	<0,01
Amélioration du prurit	61,3 vs 26,8	3,77 (1,80-7,85)	<0,001
Normalisation de l'ALAT	27,8 vs 9,4	4,42 (1,99-9,81)	<0,001
Diminution de l'ALAT (<50%)	65,9 vs 25,4	4,22 (1,94-9,17)	<0,001
Acides biliaires<50%	54,3 vs 24,4	2,67 (1,33-5,35)	<0,001

Critères	AUDC vs placebo	OR (IC 95%)	P
Disparition du prurit	41,6 vs 8,6	2,55 (0,76-8,58)	NS
Amélioration du prurit	61,3 vs 25,7	4,73 (1,61-13,89)	<0,01
Normalisation de l'ALAT	27,8 vs 14,3	5,61 (1,92-16,41)	<0,001
Diminution de l'ALAT (<50%)	65,9 vs 20,0	8,08 (3,23-20.22)	<0,001
Acides biliaires<50%	54,3 vs 18,6	3,33 (1,38-8,06)	<0,01

# ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE

## La prescription en pratique

- **Après la confirmation du diagnostic de CIG (ou au moins de la cholestase)**
- **500 mg matin et soir (ou 15 mg/kg par jour)**
- **Jusqu'à l'accouchement**
- **Faut-il traiter toutes les malades ou tenir compte du délai d'action (1 à 2 semaines)?**

# **CONDUITE A TENIR OBSTETRICALE (ABSENCE DE CONSENSUS)**

**Selon Rioseco et al\* : Déclenchement systématique ou  
césarienne**

- **A 38 SA en l'absence d'ictère**
- **A 36 SA en cas d'ictère (BT>30 $\mu$ mol/L) si la  
maturation pulmonaire est atteinte**

**\*Am J Obstet Gynecol 1994;170:890-5 (Etude cas-témoins  
incluant 320 patientes avec CIG).**

# Prise en charge de la CIG en France

- **Enquête nationale de pratique en 2010**
- **Taux de réponse : 265/575 maternités (46,1 %)**
- **92% des obstétriciens proposent un déclenchement anticipé de la naissance (le plus souvent entre 37 et 38 semaines d'aménorrhée).**
- **Le suivi est assuré dans 73 % des cas par l'obstétricien seul, et dans 20 % des cas en association avec un hépatologue**
- **80% des obstétriciens prescrivent l'AUDC en première intention (moins fréquemment quand suivi conjoint avec un hépatologue: 84% versus 64%)**



# **CONDUITE À TENIR APRÈS L'ACCOUCHEMENT**

- **Allaitement maternel non contre-indiqué**
- **Contrôle des tests hépatiques à distance de l'accouchement**
- **Attendre normalisation des tests hépatiques pour débiter éventuellement une contraception orale**
- **Contrôle des tests après 3 mois de contraception orale**
- **Conseils pour la grossesse ultérieure (surveillance hépatique)**

---

# Conclusion

- **La Cholestase Intra-hépatique Gravidaïque (CIG) est une entité clinique multi-factorielle et multigénique.**
  - **Le seul symptôme est le prurit mais il peut être très pénible.**
  - **La conduite à tenir obstétricale n'est pas consensuelle. La plupart des obstétriciens proposent un déclenchement systématique (à 37-38 SA), en raison du risque rare de Mort Fœtale In Utero.**
  - **Les résultats de la méta-analyse des études randomisées confirment que l'AUDC améliore le prurit et les tests hépatiques, et suggèrent que l'AUDC améliore la prématurité et le pronostic fœtal.**
  - **Les tests hépatiques doivent être contrôlés à distance de l'accouchement.**
-