



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

La cholestase gravidique : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: French College of Obstetricians and Gynecologists guidelines for clinical practice

L. Sentilhes^{a,*}, M.-V. Sénat^b, H. Bouchghoul^a, P. Delorme^c, D. Gallot^d, C. Garabedian^e,
H. Madar^a, N. Sananès^f, F. Perrotin^g, T. Schmitz^h

^a Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

^b Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France

^d Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Lille, université de Lille, ULR 2694-METRICS, 59000 Lille, France

^f Service de gynécologie-obstétrique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

^g Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Tours, Tours, France

^h Service de gynécologie obstétrique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 6 octobre 2023

Mots clés :

Cholestase gravidique
Morbidity maternelle
Morbidity périnatale
Mort foetale *in utero*
Déclenchement
Surveillance
Acides biliaires
Transaminases
Prurit
Prématurité
Contraception

RÉSUMÉ

Objectif. – Déterminer les stratégies permettant de réduire la morbidité maternelle et périnatale associée à la cholestase gravidique.

Matériel et méthodes. – Méthodologie GRADE avec questions formulées sous le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*) et critères de jugement définis *a priori* et classifiés selon leur importance. Recherche bibliographique extensive : Medline, Cochrane, EMBASE, Google Scholar. Analyse de la qualité de la preuve (élevée, modérée, basse, très basse) et formulation d'une recommandation : (i) forte ou (ii) faible ou (iii) absence de recommandation. Deux tours de relectures de type Delphi avec des relecteurs extérieurs ont été utilisés pour retenir les recommandations faisant consensus.

Résultats. – Parmi les 14 recommandations (issues de 12 questions PICO et d'une question sur la définition hors format PICO), 14 (100 %) ont fait l'objet d'un accord. Les données de la littérature n'ont pas permis d'émettre de recommandation pour deux questions. La cholestase gravidique est définie par la survenue d'un prurit évocateur (palmoplantaire, nocturne) associé à une anomalie biologique : élévation des acides biliaires > 10 µmol/L ou augmentation des alanines aminotransférases (ALAT) supérieures à 2N après élimination des diagnostics différentiels. En l'absence de symptômes évocateurs d'un diagnostic différentiel, il est recommandé de ne pas réaliser de bilan complémentaire biologique ou échographique. Chez des femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé d'administrer de l'acide ursodésoxycholique afin de réduire l'intensité du prurit maternel, d'améliorer le bilan biologique (acides biliaires totaux et ALAT) et de réduire la prématurité totale (Recommandations fortes. Qualité de la preuve modérée). Il est recommandé de ne pas administrer de la S-adenosyl-L-méthionine, de la dexaméthasone, de la gomme de guar ou du charbon activé dans le but de réduire l'intensité du prurit maternel (Recommandation forte. Qualité de la preuve basse) et les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'administration d'anti-histaminiques (Absence de recommandation. Qualité de la preuve basse). Il est recommandé de ne pas utiliser la rifampicine (Recommandation faible. Qualité de la preuve très basse) ni d'avoir recours à des échanges plasmatiques (Recommandation forte. Qualité de la preuve très basse) pour réduire le prurit maternel et la morbidité périnatale. Il est recommandé une surveillance biologique des acides biliaires et des transaminases, sans qu'une fréquence puisse être déterminée, pour réduire la morbi-mortalité périnatale (mort foetale *in utero* [MFIU], prématurité) (Recommandation faible. Qualité de la preuve basse). Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et qualité pour émettre une recommandation quant

* Auteur correspondant : Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France.
Adresse e-mail : loicentilhes@hotmail.com (L. Sentilhes).

à l'intérêt d'une surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale pour réduire la morbidité périnatale (Absence de recommandation). Il est recommandé d'induire la naissance en cas de concentration d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ à partir de 36 SA pour réduire la morbidité périnatale, en particulier la MFIU. En cas de concentration d'acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$, il est recommandé d'informer de la possibilité d'induire la naissance entre 37⁺⁰–39⁺⁶ SA pour réduire la morbidité périnatale (Recommandation forte. Qualité de la preuve basse). Il est recommandé de contrôler la normalisation du bilan hépatique après l'accouchement avant de prescrire une contraception œstroprogestative idéalement faiblement dosée en œstrogènes (risque de récurrence du prurit et de la cytolyse) (Recommandation faible. Qualité de la preuve très basse).

Conclusion. – Même si la qualité de la preuve des études concernant la cholestase gravidique reste faible, il y a un fort consensus en France sur la façon de prendre en charge les femmes ayant une cholestase gravidique. Le traitement de référence de la cholestase gravidique est l'acide ursodésoxycholique.

© 2023 CNGOF Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

ABSTRACT

Keywords:
 Intrahepatic cholestasis pregnancy
 Maternal morbidity
 Neonatal morbidity
 Fetal death in utero
 Stillbirth
 Induction of labor
 Monitoring
 Bile acids
 Transaminases
 Pruritus
 Prematurity
 Contraception

Objective. – To identify strategies for reducing neonatal and maternal morbidity associated with intrahepatic cholestasis pregnancy (ICP).

Material and methods. – The quality of evidence of the literature was assessed following the GRADE methodology with questions formulated in the PICO format (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) and outcomes defined *a priori* and classified according to their importance. An extensive bibliographic search was performed on PubMed, Cochrane, EMBASE and Google Scholar databases. The quality of the evidence was assessed (high, moderate, low, very low) and a (i) strong or (ii) weak recommendations or (iii) no recommendation were formulated. The recommendations were reviewed in two rounds with external reviewers (Delphi survey) to select the consensus recommendations.

Results. – Of the 14 questions (from 12 PICO questions and one definition question outside the PICO format), there was agreement between the working group and the external reviewers on 14 (100%). The level of evidence of the literature was insufficient to provide a recommendation on two questions. ICP is defined by the occurrence of suggestive pruritus (palmoplantar, nocturnal) associated with a total bile acid level $> 10 \mu\text{mol/L}$ or an alanine transaminase level above 2N after ruling out differential diagnoses. In the absence of suggestive symptoms of a differential diagnosis, it is recommended not to carry out additional biological or ultrasound tests. In women with ICP, ursodeoxycholic acid is recommended to reduce the intensity of maternal pruritus (Strong recommendation. Quality of the evidence moderate) and to decrease the level of total bile acids and alanine transaminases. (Strong recommendation. Quality of the evidence moderate). S-adenosyl-methionine, dexamethasone, guar gum or activated charcoal should not be used to reduce the intensity of maternal pruritus (Strong recommendation. Quality of evidence low), and there is insufficient data to recommend the use of antihistamines (No recommendation. Quality of evidence low). Rifampicin (Weak recommendation. Very low quality of evidence) or plasma exchange (Strong recommendation. Very low quality of evidence) should not be used to reduce maternal pruritus and perinatal morbidity. Serum monitoring of bile acids is recommended to reduce perinatal morbidity and mortality (stillbirth, prematurity) (Low recommendation. Quality of the evidence low). The level of evidence is insufficient to determine whether fetal heart rate or fetal ultrasound monitoring are useful to reduce perinatal morbidity (No recommendation). Birth is recommended when bile acid level is above $99 \mu\text{mol/L}$ from 36 weeks gestation to reduce perinatal morbidity, in particular stillbirth. When bile acid level is above $99 \mu\text{mol/L}$ is below $100 \mu\text{mol/L}$, women should be informed that induction of labor could be considered 37 and 39 weeks gestation to reduce perinatal morbidity. (Strong recommendation. Quality of evidence low). In postpartum, total bile acids and alanine transaminases level should be checked and normalized before prescribing estrogen-progestin contraception, ideally with a low estrogen dose (risk of recurrence of pruritus and cytotoxicity) (Low recommendation. Quality of evidence very low).

Conclusion. – Although the quality of evidence regarding ICP gestational cholestasis remains low, there is a strong consensus in France, as shown by our Delphi study, on how to manage women with ICP. The reference first-line treatment is ursodeoxycholic acid.

© 2023 CNGOF

1. Introduction

La cholestase gravidique est la plus fréquente des hépatopathies spécifiques de la grossesse et probablement l'une des moins sévères [1].

1.1. Prévalence

Elle représente classiquement 1 % de l'ensemble des grossesses à travers le monde [2]. Sa prévalence est plus importante dans

certaines zones géographiques (Amérique du Sud, Scandinavie) et il existe de grandes variations selon les critères diagnostiques (0,1 à 2 %) [3].

1.2. Facteurs de risque

L'incidence de la cholestase gravidique est plus élevée chez les femmes de plus de 35 ans, ayant une grossesse multiple, après fécondation *in vitro*, présentant une hépatite C avant la grossesse, une hépatite chronique et des calculs biliaires [4,5].

Certains travaux ont laissé penser que l'administration de progestérone était susceptible d'augmenter le risque de cholestase gravidique, notamment parce qu'il a été rapporté à partir d'études animales que les métabolites de la progestérone pouvaient jouer un rôle dans l'accumulation des acides biliaires et la physiopathologie de la cholestase gravidique [6]. Toutefois, les données issues d'essais randomisés récents concernant la prévention de la prématurité sont rassurantes et ne mentionnent pas d'augmentation de l'incidence de la cholestase gravidique chez les femmes prenant un traitement à base de progestérone en comparaison à celles n'en prenant pas. Les Recommandations pour la Pratique Clinique élaborées par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) en 2016 concernant la prévention de la prématurité spontanée concluaient que l'administration de progestérone n'était pas associée à un risque accru de cholestase gravidique (NP3) [6].

Les incidences élevées dans certaines ethnies et des histoires familiales ont suggéré l'existence d'une prédisposition génétique. Il est en effet maintenant établi que la conjonction d'altérations génétiques constitutives retrouvées dans la séquence de gènes impliqués dans la sécrétion biliaire canaliculaire et du puissant effet inhibiteur exercé par les stéroïdes sexuels féminins à forte concentration sur l'expression de ces gènes concourent au risque de cholestase gravidique [7,8]. Des variations nucléotidiques rares de la séquence du gène *ABCB4*, codant le transporteur canaliculaire des phospholipides MDR3, sont observées dans près de 15 % des cas de cholestase gravidique. Des variants rares d'autres gènes impliqués dans la sécrétion et l'homéostasie biliaire (*ABCB11*, *ATP8B1*, *NR1H4*, *ABCC2*) ont été identifiés de manière plus sporadique, soulignant la complexité et l'hétérogénéité génétique de la maladie. L'allèle [C] du polymorphisme c.1331T>C (p. A444V) du gène *ABCB11*, gène codant le transporteur canaliculaire des acides biliaires BSEP, transporteur impliqué dans la cholestase intra-hépatique familiale progressive de type 2 (PFIC2) chez l'enfant et la cholestase intrahépatique récurrente bénigne de type 2 (BRIC2) chez l'enfant et l'adulte, est associé à un surrisque de cholestase gravidique et de cholestase induite par les œstrogènes.

1.3. Conséquences périnatales

De nombreuses études ont suggéré un lien entre cholestase gravidique et complications périnatales [5,9–11]. La principale étude regroupant les données est la méta-analyse de données agrégées publiée par Ovidia et al. en 2019 et incluant 23 études observationnelles prospectives et rétrospectives (5557 cas de cholestase intrahépatique de la grossesse et 165 136 témoins) [3]. Pour les grossesses uniques, le risque de mort fœtale *in utero* (MFUI) était plus élevé en cas de cholestase gravidique par rapport aux témoins (*odds ratio* [OR] 1,46 [IC 95 % 0,73–2,89] ; $I^2 = 59,8\%$) avec une variation en fonction du taux d'acides biliaires, notamment en cas de taux supérieur à 100 $\mu\text{mol/L}$ vs inférieur à 40 $\mu\text{mol/L}$ (*hazard ratio* 30,50 [8,83–105,30] ; $p < 0,0001$). Le risque de prématurité spontanée était également plus élevé que dans la population témoin (OR 3,47 [95 % CI 3,06–3,95]), tout comme le risque de prématurité induite (OR 3,65 [1,94 to 6,85]). Enfin, en comparaison au groupe témoin, le risque de liquide amniotique méconial était plus élevé (OR 2,60 [95 % CI 1,62–4,16]), tout comme le risque de transfert en réanimation néonatale (OR 2,12 [1,48–3,03]).

1.4. Conséquences maternelles

La principale complication maternelle est la survenue d'un prurit qui peut être très invalidant. Il n'y a pas de complication sévère maternelle associée, ni de conséquence à long terme [8].

Le but de ces recommandations pour la pratique clinique (RPC) a été d'établir la définition de la cholestase gravidique, et de

déterminer les stratégies permettant de réduire la morbidité périnatale et maternelle chez les femmes ayant une cholestase gravidique. Elles visent à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à informer ou prendre en charge les patientes ayant eu ou ayant une cholestase gravidique. Elles concernent les Gynécologues-Obstétriciens, les Hépatologues mais aussi les Sages-Femmes et Médecins Généralistes. La thématique de cette RPC a été proposée par le conseil scientifique (CS) du CNGOF au bureau et conseil d'administration (CA) du CNGOF, qui l'a validée. Le choix du CS du CNGOF pour ce sujet a été motivé par la fréquence de la maladie (environ 1 % des grossesses) ainsi que par les données scientifiques nouvelles depuis dix ans, en particulier concernant les stratégies de prise en charge. Le CA du CNGOF sur proposition du CS a désigné un président pour le groupe de travail.

2. Méthodologie

Dans un premier temps, le Président et les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les questions à traiter et ont désigné les membres du groupe de travail en charge de chacune d'elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Ainsi dans une population donnée (*p*), le résultat d'un traitement (*I*) est évalué par rapport à un traitement de référence (*C*), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis *a priori* (*O*) tels qu'un résultat clinique ou paraclinique. La formulation d'une question au format PICO implique une classification de l'importance des critères de jugement : crucial, important, peu important. Une recherche bibliographique extensive a été réalisée à partir des bases de données Medline, Cochrane, EMBASE et Google Scholar. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être jugées importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE. Cette méthode permet, après une analyse de la littérature, de déterminer la qualité des preuves, et ainsi de proposer une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'effet observé pour une intervention donnée et finalement dans la force de la recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- Élevée : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet.
- Modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même.
- Basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même.
- Très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis une qualité globale de la preuve est définie à partir de la qualité des preuves des critères prédéfinis, en privilégiant ceux de l'importance la plus élevée.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive, soit négative et soit forte, soit faible.

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE :

- Estimation de l'effet.
- La qualité globale de la preuve : plus elle est élevée, plus la recommandation sera forte. Il peut arriver que la force de la

Tableau 1

Synthèse de la définition et des recommandations pour la prise en charge des femmes présentant une cholestase gravidique.

Définition	
<ul style="list-style-type: none"> • Survenue d'un prurit évocateur (palmoplantaire, nocturne) • Associé à une anomalie biologique : élévation des acides biliaires > 10 µmol/L ou augmentation des ALAT supérieur à 2N • Après élimination d'autres orientations étiologiques à l'examen clinique (interrogatoire et examen physique) • En l'absence de symptômes évocateurs d'un diagnostic différentiel, il est proposé de ne pas réaliser de bilan complémentaire biologique ou échographique 	
Recommandation	Grade de la recommandation
Il est recommandé d'administrer de l'acide ursodésoxycholique afin de réduire l'intensité du prurit maternel, d'améliorer le bilan biologique (acides biliaires totaux et ALAT) et réduire la prématurité totale	Recommandation forte Qualité de la preuve modérée
Il est recommandé de ne pas administrer de la S-adenosyl-L-méthionine, de la cholestyramine, de la dexaméthasone, de la gomme de guar ou du charbon activé dans le but de réduire l'intensité du prurit maternel	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'administration d'antihistaminiques pour réduire l'intensité du prurit maternel	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
Il est recommandé de ne pas administrer de rifampicine pour réduire le prurit maternel et la morbidité périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve très basse
Il est recommandé de ne pas avoir recours à des échanges plasmatiques chez les femmes ayant une cholestase gravidique pour réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale.	Recommandation forte Qualité de preuve très basse
Une surveillance biologique des acides biliaires et des ALAT est recommandée pour réduire la morbi-mortalité périnatale, sans qu'une fréquence puisse être déterminée	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
Les données sont insuffisantes pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale pour réduire la morbidité périnatale	Absence de recommandation
L'induction de la naissance est recommandée en cas de concentration d'acides biliaires ≥ 100 µmol/L à partir de 36 SA pour réduire la morbidité périnatale, en particulier la MFIU. En cas de concentration d'acides biliaires < 100 µmol/L, il est recommandé d'informer de la possibilité d'induire la naissance entre 37 ^{to} et 39 ^{to} SA pour réduire la morbidité périnatale	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
La normalisation du bilan hépatique après l'accouchement doit être contrôlée avant de prescrire une contraception œstroprogestative idéalement faiblement dosée en œstrogènes. Un dosage des ALAT sous contraception œstroprogestative pourra être réalisé	Recommandation faible Qualité de la preuve très basse

recommandation soit dissociée de la qualité de la preuve. Dans ces cas particuliers, une justification est apportée par le groupe de travail.

- La balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus la recommandation sera forte.
- Les valeurs et les préférences : plus elles seront l'objet d'incertitude ou de grande variabilité, plus la recommandation sera faible. Ces valeurs et préférences doivent être recueillies au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire).
- Coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus la recommandation sera faible.

Les recommandations formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire et des tableaux ont été envoyées à 52 relecteurs extérieurs (Gynécologues-Obstétriciens, Hépatologues, Sages-Femmes), qui devaient noter chaque recommandation sur une échelle de 1 (Pas du tout d'accord) à 9 (Tout à fait d'accord). Deux tours de Delphi ont été organisés. Seuls les experts ayant répondu à plus d'une question au premier tour ont été sollicités pour le second tour. Parmi les experts sollicités, 51 (98 %, 51/52) ont répondu au 1^{er} tour, et 46 (90,2 %, 46/51) ont répondu au 2nd tour.

Une recommandation était jugée validée lorsque cette recommandation avait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Les recommandations qui n'ont pas obtenu d'accord entre les relecteurs lors de la première évaluation ainsi que la raison de l'absence d'accord ont été analysées par le groupe de travail, puis modifiées ou non ; et renvoyées vers le même groupe de relecteurs extérieurs, accompagnées d'un argumentaire spécifique expliquant la modification ou non de la recommandation concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider une recommandation, il était nécessaire que cette recommandation ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune recommandation n'était formulée considérant que la proposition de recommandation était rejetée.

Enfin, une synthèse de ces recommandations (Tableau 1) et une comparaison des différentes recommandations internationales existantes incluant celles du CNGOF a été réalisée à la fin de ce travail (Tableau 2).

Ces RPC ont été présentées publiquement lors du congrès annuel du CNGOF, troisièmes journées Pari(s) Santé Femmes, le 27 janvier 2023 à Lille. Elles font l'objet d'une publication dans le présent journal ainsi que dans une revue de langue anglaise. Elles feront de plus l'objet de sessions Développement Professionnel Continu ainsi que de présentations régionales au sein des réseaux périnataux.

3. Champs des recommandations

Nous avons choisi d'aborder la prévalence, les facteurs de risques et la morbidité périnatale et maternelle associée à la cholestase gravidique, de déterminer une définition (question hors format PICO) et traiter 12 questions PICO réparties en 6 champs avec 10 membres du groupe de travail :

- Champs 1 : définition la cholestase gravidique (1 question).
- Champs 2 : prise en charge médicamenteuse de la cholestase gravidique (7 questions).
- Champs 3 : prise en charge non médicamenteuse de la cholestase gravidique (1 question).
- Champs 4 : surveillance (2 questions).
- Champs 5 : déclenchement (1 question).
- Champs 6 : contraception (1 question).

La liste des questions était :

- Question 1 (hors PICO) – quelle est la définition de la cholestase gravidique ?

Tableau 2

Récapitulatif des recommandations des principales sociétés savantes concernant le diagnostic de cholestase gravidique. Ce tableau reprend celui issu de la revue de Bicocca et al. avec la recommandation allemande supplémentaire et la mise à jour de la *Society for Maternal-Fetal Medicine* [12] et du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.

Société savante	EASL [13]	SAMNCP [14]	GWADOH [15]	ACG [16]	Allemagne [17]	SMFM [18]	RCOG [19]	CNGOF
Année	2009	2016	2016	2017	2021	2021	2022	2023
Prurit	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire
Acides biliaires	> 10 µmol/L	Nécessaire > 10 IU/L : suspicion ; > 15 IU/L : diagnostic ; > 40 IU/L : sévère	Diagnostic si augmenté ; non nécessaire	> 10 µmol/L	Diagnostic si > 10 µmol/L à jeûn ou > 14 µmol/L en postprandial	Diagnostic si augmenté ; seuil de 10 µmol/L	Diagnostic si supérieur à 19 µmol/L quel que soit le habituellement moment du retenu même si dosage discutable	Diagnostic si > 10 µmol/L
GammaGT	Pas pour le diagnostic	Pas pour le diagnostic	Diagnostic si augmentées	-	-	-	-	Pas pour le diagnostic
Transaminases	Peuvent être augmentées	Peuvent être augmentées	Diagnostic si augmentées	Peuvent être augmentées	Diagnostic si augmentées et présence d'un prurit mais avec acides biliaires normaux	Peuvent être augmentées	-	Diagnostic si augmentation des ALAT > 2N
Résolution après la naissance	-	Prurit : 1–2 jours Ictère : 1 semaine Acides biliaires : 1 semaine Fonction hépatique : 6 semaines	Prurit : 1– 2 jours Fonction hépatique : 1 mois	Oui	Spontanément résolutive Normalisation des transaminases à 6 semaines	-	Normalisation du prurit et du bilan biologique à 4 semaines	Correction des anomalies dans les deux mois suivant l'accouchement

ACG : American College of Gastroenterologists ; CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français ; EASL : *European Association for the Study of the Liver* ; GWADOH : *Government of Western Australia Department of Health* ; RCOG : *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* ; SAMNCP : *South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice* ; SMFM : *Society for Maternal-Fetal Medicine*.

- Question 2 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire l'intensité du prurit maternel ?
- Question 3 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, existe-t-il des traitements autres que l'acide ursodésoxycholique permettant de réduire le prurit maternel ?
- Question 4 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il d'améliorer le bilan biologique (transaminases et/ou acides biliaires totaux) ?
- Question 5 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire la prématurité ?
- Question 6 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire la morbi-mortalité périnatale ?
- Question 7 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale en comparaison avec la cholestyramine ou la S-adénosyl-L-méthionine (SAmé) ?
- Question 8 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, la rifampicine permet-elle de réduire la morbidité maternelle et périnatale ?
- Question 9 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, les échanges plasmatiques permettent-ils de réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale ?
- Question 10 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, une surveillance par dosage des acides biliaires et/ou des transaminases permet-elle de réduire la morbi-mortalité périnatale ?
- Question 11 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, une surveillance par analyse du rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale permet-elle de réduire la morbidité périnatale ?
- Question 12 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'induction de naissance permet-elle de diminuer

la morbidité périnatale et en particulier la fréquence des MFIU ?

- Question 12 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'induction de naissance permet-elle de diminuer la morbidité périnatale et en particulier la fréquence des MFIU ?
- Question 13 – chez les femmes présentant une cholestase gravidique, une contraception œstroprogestative augmente-t-elle le risque de morbidité maternelle à court et à long termes ?

Tableaux S1–S10

4. Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, une définition et 14 recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations a été soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE. Après un 1^{er} tour de cotations, un accord a été obtenu pour 92,9 % (13/14) des recommandations (12 questions PICO dont la question 3 divisée en 2 recommandations et une définition). Lors du deuxième tour de cotation, un accord a été obtenu au total pour 100 % (2/2) des recommandations dont une question dont la proposition a été modifiée suite à une remarque d'un relecteur, et même si un accord ≥ 75 % avait été obtenu dès le premier tour pour cette recommandation.

Parmi les 13 recommandations au format GRADE (c'est-à-dire, toutes sauf la recommandation concernant la définition de la cholestase gravidique appelée « proposition », la répartition de la qualité de la preuve était la suivante : élevée ($n=0$), modérée ($n=3$), basse ($n=7$) et très basse ($n=3$). La répartition de la « force » de la recommandation était la suivante : forte ($n=7$ dont une recommandation forte avec une qualité de la preuve très basse), faible ($n=4$) et dans deux cas aucune recommandation n'a pu être formulée car les données de la littérature étaient insuffisantes soit en nombre soit en qualité pour émettre une recommandation.

5. Résultats

5.1. Champ 1 : définition

5.1.1. Question 1 – Quelle est la définition de la cholestase gravidique ?

Proposition 1 – Le groupe d'experts propose comme définition de la cholestase gravidique :

- **Survenue d'un prurit évocateur (palmoplantaire, nocturne).**
- **Associé à une anomalie biologique : élévation des acides biliaires > 10 $\mu\text{mol/L}$ à jeûn ou augmentation des ALAT supérieur à 2N.**
- **Après élimination d'autres orientations étiologiques à l'examen clinique (interrogatoire et examen physique).**
- **En l'absence de symptômes évocateurs d'un diagnostic différentiel, il est proposé de ne pas réaliser de bilan complémentaire biologique (en dehors des transaminases et des acides biliaires) ou échographique.**
- **Le diagnostic sera confirmé en post-partum par la correction des anomalies cliniques et biologiques dans les deux mois suivant l'accouchement.**
- **Un prurit évocateur isolé sans anomalie biologique ne permet pas de retenir le diagnostic de cholestase gravidique. Il convient toutefois, en cas de persistance des symptômes, de renouveler le bilan, le prurit pouvant précéder les anomalies biologiques de quelques jours à quelques semaines.**

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 90,2 % en accord au 1^{er} tour).

5.1.2. Définition de la cholestase gravidique

La définition de la cholestase n'est pas consensuelle au niveau international. Dans une revue comparant six recommandations nationales, Bicocca *et al.* retrouvaient en effet des variations dans les éléments cliniques et biologiques de la définition ainsi que dans les seuils utilisés [12]. Le **Tableau 2** reprend les différentes définitions en fonction des sociétés savantes [12–19]. Quatre items sont retenus comme critères de diagnostic selon les différentes sociétés : le prurit, les acides biliaires, les transaminases et les γGT .

5.1.2.1. Le prurit. Le principal symptôme, présent dans environ 95 % des cas, est un prurit apparaissant le plus souvent au troisième trimestre, plus rarement au deuxième trimestre dans les formes les plus sévères [1]. Le prurit est isolé sans douleurs, ni fièvre. Il est habituellement généralisé mais prédomine le plus souvent aux extrémités, au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Occasionnel au début, il peut rapidement devenir permanent (diurne et nocturne) et être responsable d'irritabilité, d'asthénie, voire d'insomnie. Le prurit disparaît habituellement dans les jours qui suivent l'accouchement. En dehors des lésions de grattage secondaires au prurit, il n'existe pas de lésion cutanée, à l'inverse de ce qui est observé dans les dermatoses prurigineuses de la grossesse.

La façon d'évaluer l'intensité du prurit dans les études est très variable. Elle peut se faire à l'aide d'un score coté de 0 à 4 (0 : aucun

prurit, 1 : prurit occasionnel [non quotidien], 2 : prurit modéré [chaque jour et intermittent, avec une majorité de périodes asymptomatiques], 3 : prurit sévère [chaque jour et intermittent, avec une majorité de périodes symptomatiques], 4 : prurit permanent [jour et nuit]) [20]. Dans l'essai PITCHES comparant l'acide ursodeoxycholique à un placebo dans la prise en charge de la cholestase gravidique, un des critères de jugement secondaire était la mesure maternelle du pire épisode de prurit dans les 24 dernières heures sur une échelle visuelle analogique sur 100 mm [21].

5.1.2.2. Les acides biliaires totaux. Leur dosage est un élément classique du diagnostic dans de nombreuses recommandations avec un seuil retenu de 10 $\mu\text{mol/L}$ [22]. Dans une revue de la Cochrane publiée en 2019, Manzotti *et al.* ont sélectionné 11 études sur ce sujet [23]. Si l'on considère le seuil de 10 $\mu\text{mol/L}$ pour la concentration sérique des acides biliaires totaux, seuil majoritairement retenu et étudié, la sensibilité globale était de 91 % (IC 95 % 72–98 %) et la spécificité de 93 % (IC 95 % 81–97 %).

Toutefois, il n'existe pas de *gold standard* pour calculer la sensibilité et la spécificité de ce dosage. En effet, la méthodologie de ces études repose principalement sur la comparaison d'un groupe témoin à un groupe cholestase gravidique. Cette dernière est définie dans la majorité des études par l'association d'un prurit et des anomalies biologiques, dont l'élévation des acides biliaires. Par exemple, Brites *et al.* ont évalué l'intérêt du dosage des acides biliaires dans le diagnostic de cholestase gravidique [24]. Ils ont inclus 20 patientes non enceintes, 38 avec une grossesse normale et 39 avec une grossesse marquée par une cholestase gravidique définie par : un prurit sévère, une modification des transaminases et/ou de la bilirubine conjuguée, une absence de signes évocateurs d'autres pathologies, un bilan sérologique d'hépatite viral négatif et... une élévation des acides biliaires à jeûn. Ainsi, l'élément étudié rentre déjà dans le diagnostic de la maladie rendant caduc le calcul de la sensibilité et de la spécificité. La définition de ce seuil de 10 $\mu\text{mol/L}$ d'acides biliaires pour retenir le diagnostic de cholestase gravidique est donc très critiquable.

L'autre point important est le moment de réalisation du dosage des acides biliaires par rapport au dernier repas. La SMFM recommande de le réaliser à tout moment en se basant sur l'étude d'Adams *et al.* qui ont pourtant retrouvé une différence du taux en fonction de la journée [18,25]. En effet, ces auteurs ont comparé les taux d'acides biliaires à jeûn et après ingestion de 100 g de sucre chez dix femmes enceintes sans pathologie [25]. Le taux était de $3,4 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$ à jeûn (H0), $4,2 \pm 2,5 \mu\text{mol/L}$ à 1 h post-prise de glucose (H1), et $5,6 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$ à 3 heures (H3). Une différence significative était observée entre H0 et H3. Les échantillons analysés dans la plupart des études sur la cholestase gravidique ont été obtenus de manière aléatoire [22]. Toutefois, dans la série de Mitchell *et al.* évaluant les variations des acides biliaires à différents temps de la journée en cas de grossesse non compliquée ($n = 23$ au maximum), ils retrouvaient des différences essentiellement en post-prandial immédiat (à 20 minutes et à 1 heure) en post-déjeuner (résultats exprimés en $\mu\text{mol/L}$) : 3,0 (1,0–7,0) à jeûn, 5,0 (3,0–8,0) et 5,0 (1,0–13,0) à respectivement 1 h et 2 h post-petit-déjeuner, 10,5 (4,0–19,0), 12,5 (7,0–20,0) et 6,0 (1,0–11,0) à respectivement 20 min, 1 h et 3 h du déjeuner, (**Tableau 3**) [26]. Cette étude montre ainsi une variation du taux en fonction du moment de réalisation des acides biliaires, les valeurs minimales étant observées à jeûn. On peut toutefois noter que les effectifs sont très faibles dans chaque groupe.

La dernière étude évaluant les valeurs des acides biliaires pendant la grossesse est celle d'Huri *et al.* récemment publiée [27]. Il s'agit d'une étude italienne évaluant chez 612 femmes les valeurs des acides biliaires à jeûn (528 dosages réalisés après 8 à 14 h de jeûne) et en post prandial (377 dosages à 2 heures du déjeuner). Étaient incluses des femmes avec un IMC compris entre

Tableau 3

Variation du dosage des acides biliaires en fonction de l'horaire de prélèvement par rapport au dernier repas (d'après Mitchell et al., BJOG, 2021 [26]). La cholestase gravidique est classée en sévère en cas de pic d'acides biliaires $\geq 40 \mu\text{mol/L}$. Le nombre de prélèvements pour chaque groupe et à chaque temps est indiqué à côté de la valeur des acides biliaires. Résultats présentés en médiane (Q1–Q3).

Moment du prélèvement	Médiane de la concentration d'acides biliaires ($\mu\text{mol/L}$)		
	Grossesse sans complication	Cholestase gravidique non sévère	Cholestase gravidique sévère
À jeûn	3,0 (1,0–7,0), n = 22	4,0 (2,0–9,0), n = 7	29,0 (14,0–55,0), n = 11
1 h post-petit-déjeuner	5,0 (3,0–8,0), n = 9	7,0 (5,0–28,0), n = 7	88,0 (88,0–121,0), n = 3
2 h post-petit-déjeuner	5,0 (1,0–13,0), n = 11	8,0 (4,0–20,0), n = 7	66,0 (30,0–110,0), n = 3
Pré-prandial	4,0 (2,0–6,0), n = 10	13,0 (6,0–13,0), n = 7	56,3 (43,0–124,0), n = 4
20 min post-déjeuner	10,5 (4,0–19,0), n = 10	17,0 (12,0–31,0), n = 7	78,7 (57,0–144,0), n = 5
1 h post-déjeuner	12,5 (7,0–20,0), n = 9	13,0 (4,0–32,0), n = 7	119,4 (61,4–182,0), n = 5
3 h post-déjeuner	6,0 (1,0–11,0), n = 23	8,5 (5,0–13,0), n = 6	67,0 (26,7–159,0), n = 11

17 et 40 kg/m² et avec une grossesse monofœtale au-delà de 37 SA. Étaient exclues les femmes avec des anomalies du bilan hépatique et à risque ou avec un diagnostic de cholestase gravidique. Ils retrouvaient une médiane à 7,6 $\mu\text{mol/L}$ à jeûn avec une limite supérieure (97,5^e percentile) de 14,1 $\mu\text{mol/L}$ (95 % CI 12,7–15,5 $\mu\text{mol/L}$). En post-prandial, la médiane était de 9,1 $\mu\text{mol/L}$ avec une limite supérieure à 20,2 $\mu\text{mol/L}$ (95 % CI 17,3–32,3 $\mu\text{mol/L}$). Les intervalles de référence ainsi établis étaient de 4,4–14,1 $\mu\text{mol/L}$ pour les acides biliaires à jeûn, et de 4,7–20,2 $\mu\text{mol/L}$ en post-prandial. Lors du dosage à jeûn, 15,7 % des femmes dépassaient le seuil de 10 $\mu\text{mol/L}$. Il est intéressant de noter que les valeurs étaient plus élevées en hiver. Au final, les auteurs proposent de modifier le seuil diagnostique à 14 $\mu\text{mol/L}$ à jeûn et à 20 $\mu\text{mol/L}$ en post-prandial. Cette étude présente plusieurs forces : l'effectif est important, elle a lieu dans un pays avec une population proche de la nôtre et la mesure est standardisée avec exclusion des cas suspects ou à risque de cholestase gravidique. Les limites sont toutefois le caractère monocentrique, la sous-représentativité des patientes non blanches et le dosage à terme. Les auteurs rappellent toutefois l'absence de corrélation entre la valeur des acides biliaires et l'âge gestationnel [26]. L'augmentation du seuil permettrait de diminuer les diagnostics de forme peu sévère sans retentissement obstétrical et ainsi les interventions telles que la surveillance accrue et le déclenchement. Cette étude est intéressante mais ne rapporte que les valeurs des acides biliaires de femmes asymptomatiques (c'est-à-dire, sans prurit). De plus, la plupart des études observationnelles comme interventionnelles réalisées chez les femmes ayant une cholestase gravidique ont pris comme critère diagnostique un seuil d'acide biliaire à 10 $\mu\text{mol/L}$ en accord avec la majorité des recommandations internationales. Pour ces raisons, il ne semble pas approprié de modifier sur la seule étude de Huri *et al.* le seuil de 10 $\mu\text{mol/L}$ pour le diagnostic d'une cholestase gravidique.

Au final, le groupe d'experts propose de réaliser le dosage à jeûn (à défaut au même moment de la journée), et de retenir le seuil de 10 $\mu\text{mol/L}$ pour considérer le diagnostic de cholestase gravidique.

5.1.2.3. Les transaminases. L'augmentation de l'activité sérique des transaminases est observée dans la majorité des cas (85 % des cas dans une série de 84 patientes) [20]. L'augmentation des transaminases est généralement comprise entre 2 et 10 fois la valeur seuil du laboratoire [7] et concerne surtout les ALAT plutôt que les ASAT [24]. Le seuil retenu ne fait pas consensus et le groupe de travail propose de retenir le seuil supérieur à 2N pour le diagnostic de cholestase.

5.1.2.4. γGT . Les Gamma-Glutamyl-Transpeptidases (GGT) sont habituellement normales en cas de cholestase gravidique. Dans leur étude rétrospective de 84 patientes, Kondrackiene *et al.* retrouvaient une augmentation des GGT (supérieurs à 3N) dans seulement 11 % des cas [20]. Dans l'essai PITCHES, les moyennes

(intervalle de confiance 95 %) étaient respectivement de 23,3 U/L (20,6–26,4) et 21,0 U/L (19,0–23,2) dans les groupes « acide ursodésoxycholique » et « placebo », pour une norme habituelle de laboratoire comprise entre 5 et 30 U/L [21]. Ainsi, le dosage des GGT est inutile pour le diagnostic de cholestase gravidique.

5.1.3. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels devant un prurit pendant la grossesse sont une dermatose prurigineuse de la grossesse ou une allergie.

Concernant la survenue d'une élévation des transaminases pendant la grossesse, il convient d'éliminer une prééclampsie ou un HELLP syndrome dissocié, une obstruction des voies biliaires, une hépatite virale (surtout A, B, ou C), une primo-infection à cytomégalovirus, HSV ou EBV, et une hépatopathie d'origine médicamenteuse ou auto-immune. La persistance d'anomalies des tests hépatiques trois mois après l'accouchement doit faire rechercher une hépatopathie chronique telle qu'une cirrhose biliaire primitive, une cholangite sclérosante, ou surtout une cholestase chronique liée à un déficit héréditaire d'un transporteur biliaire.

5.1.4. Bilan

Un bilan complémentaire (en dehors des transaminases et des acides biliaires) est proposé par de nombreuses sociétés savantes afin d'éliminer les diagnostics différentiels, le diagnostic de cholestase gravidique étant considéré par celles-ci comme un diagnostic d'élimination [17,28].

Il comprend habituellement :

- un bilan biologique ;
 - hémogramme avec plaquettes,
 - bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT,
 - créatininémie,
 - protéinurie,
 - taux de prothrombine,
 - sérologies des hépatites A, B, C, E,
 - sérologie EBV, HSV et CMV ;
- un bilan d'imagerie : échographie du foie et des voies biliaires.

La série française de Donet *et al.* a repris 254 cas de cholestase gravidique entre janvier 2012 et septembre 2018 [29]. Parmi ces patientes, seulement la moitié avait eu un bilan à la recherche de diagnostic différentiel. Leur série rapporte seulement un cas d'obstruction biliaire diagnostiquée infirmant le diagnostic de cholestase gravidique. Aucune autre anomalie n'avait été identifiée lorsqu'un bilan avait été réalisé.

Ainsi, le groupe d'experts propose qu'il ne soit pas réalisé de bilan complémentaire (en dehors des transaminases et des acides biliaires), en l'absence de symptômes évocateurs d'un diagnostic différentiel.

5.2. Champ 2 : prise en charge médicamenteuse de la cholestase gravidique

5.2.1. Question 2 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire l'intensité du prurit maternel ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 2 – Chez des femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé d'administrer de l'acide ursodésoxycholique afin de réduire l'intensité du prurit maternel.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 98,0 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire : Au-delà d'une simple gêne, le prurit maternel peut réduire considérablement la qualité de vie des patientes et à terme, être très invalidant dans la vie quotidienne. Il peut également être responsable de troubles du sommeil, ou encore entraîner des lésions cutanées de grattage secondaires. L'un des objectifs du traitement est de réduire l'intensité du prurit maternel.

Le *PITCHES trial* est à ce jour le plus large essai contrôlé randomisé comparant l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à un placebo chez des femmes ayant une cholestase gravidique [21]. Cet essai a inclus 605 femmes et a montré une réduction significative du score de **prurit** basé sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm chez les femmes du groupe AUDC ($n = 241$) en comparaison au placebo ($n = 227$) (Différence moyenne $-5,7$ mm [$-9,7$ à $-1,7$], $p = 0,0054$) [21]. Cependant, le score de prurit était un critère de jugement secondaire, comportant 23 % de données manquantes [21]. En 2012, la même équipe avait conduit un essai randomisé semi-factoriel [30], ce qui signifie que le plan d'expérience méthodologique permettait de répondre à deux questions différentes, à savoir d'une part la comparaison de deux traitements (AUDC versus placebo), et d'autre part la comparaison de deux stratégies de prise en charge de fin de grossesse (induction de la naissance entre 37⁺⁰ et 37⁺⁶ SA versus expectative jusqu'à 40 SA). Le prurit était également mesuré sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm. Dans cet essai princeps, les cliniciens et les patientes avaient pré-spécifié une différence de 30 mm du score de prurit (coté entre 0 et 100) comme étant cliniquement pertinente [30]. Cet essai incluant 56 patientes dans le groupe AUDC et 55 dans le groupe placebo, retrouvait également une réduction significative du score de prurit chez les patientes du groupe AUDC en comparaison au groupe placebo (Différence moyenne $-18,60$ mm [$-27,52$ – $9,68$], $p < 0,001$) mais n'atteignant pas le seuil pré-spécifié de pertinence clinique [30].

Une revue de la *Cochrane* [31] a repris ces deux essais [21,30]. En effet, ces deux essais utilisaient la même échelle allant de 0 à 100 mm pour évaluer le prurit, alors que les autres études utilisaient un score avec une échelle de Likert de 3 ou 4 points. Ainsi, la revue de la *Cochrane* a inclus seulement les deux études qui utilisaient un score de prurit allant de 0 à 100 mm, en raison de l'hétérogénéité des scores utilisés dans les autres études. Dans cette revue de la *Cochrane* incluant 715 patientes, les auteurs concluaient que l'AUDC était significativement associé à une amélioration du score de prurit (Différence moyenne $-7,64$ mm [$-9,69$ – $5,60$]) [31].

D'autres essais randomisés publiés entre 1997 et 2014 sont de très faible qualité sur le plan méthodologique, en raison des petits effectifs (8 à 13 patientes dans chaque groupe), du caractère unicentrique, et de l'hétérogénéité dans la définition du score de prurit [32–36]. De plus, ces essais ne présentaient pas les résultats d'une comparaison entre les deux groupes de randomisation, mais

ceux d'une comparaison du score de prurit après traitement versus avant traitement au sein de chaque groupe. Deux méta-analyses de ces essais randomisés contrôlés ont évalué l'effet de l'administration de l'AUDC en comparaison à un placebo (ou à un traitement contrôlé) sur le prurit maternel chez des patientes ayant une cholestase gravidique [37,38]. Celle publiée en 2012 a repris neuf essais comparant l'AUDC à un autre traitement, un placebo, ou l'absence de traitement [37]. Cette méta-analyse, qui incluait 240 patientes pour la comparaison AUDC versus placebo, est en faveur d'une amélioration du prurit chez 61,3 % (106/170) des patientes traitées par AUDC versus 25,7 % (18/70) chez des patientes du groupe contrôle ($n = 240$, OR 0,21 [0,07–0,62], $p = 0,01$) [37]. L'amélioration du prurit était définie par une réduction du score de prurit de plus de 50 % ou une résolution totale du prurit [37]. En revanche, elle ne retrouvait pas de différence significative sur la résolution totale du prurit chez les patientes traitées par AUDC en comparaison au groupe contrôle, même si la tendance était à une diminution ($n = 243$, OR 0,39 [0,17–1,32], 18,3 % (13/71) vs 6,1 % (12/213) dans le groupe « traitements autres » et 8,6 % (6/70) dans le groupe placebo, $p = 0,13$) [37]. Une méta-analyse plus récente incluant 12 études, soit 662 patientes, était également en faveur d'une amélioration du prurit ($n = 465$, RR 1,68 [1,12–2,52], 65,9 % (141/214) vs 37,8 % (95/251), $p = 0,01$) [38].

Dans les essais inclus dans ces méta-analyses, le critère d'évaluation du prurit était hétérogène, et pouvait être un score de prurit moyen, une modification ou une amélioration de ce score après traitement ou placebo. Le score de prurit pouvait être un score allant de 0 à 3, de 0 à 4, ou encore de 0 à 100 (souvent indirectement calculé par une échelle visuelle analogique).

Au total, chez les femmes ayant une cholestase gravidique, l'AUDC est associée à une diminution de l'intensité du prurit (qualité de la preuve modérée), mais la pertinence clinique de cette diminution demeure incertaine. Cependant, compte tenu du caractère désagréable voire potentiellement invalidant du prurit pouvant impacter fortement la qualité de vie des femmes, le groupe de travail s'est positionné pour une recommandation forte en faveur de l'utilisation de l'AUDC pour réduire le prurit maternel malgré la qualité de la preuve modérée.

5.2.2. Question 3 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, existe-t-il des traitements autres que l'acide ursodésoxycholique permettant de réduire le prurit maternel ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 3.1 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé de ne pas administrer de la S-adénosyl-L-méthionine, de la dexaméthasone, de la gomme de guar ou du charbon activé dans le but de réduire l'intensité du prurit maternel.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 92,2 % en accord au 1^{er} tour)

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Recommandation 3.2 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'administration d'antihistaminiques pour réduire l'intensité du prurit maternel.

(Delphi : $n = 51$; médiane 7 ; 62,8 % en accord au 1^{er} tour ; $n = 46$; médiane 9 ; 98,0 % en accord au 2nd tour)

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire : Très peu d'études ont évalué un traitement autre que l'acide ursodésoxycholique en comparaison à un placebo (ou l'absence de traitement) chez les patientes ayant une cholestase gravidique. Les quatre traitements étudiés étaient la S-adénosyl-L-méthionine (SAME), la dexaméthasone, la gomme de guar et le charbon activé, qui sont des molécules appartenant à des classes médicamenteuses différentes.

5.2.2.1. *S-adénosyl-L-méthionine.* Quatre études ont évalué l'intensité de la SAME pour réduire l'intensité du prurit maternel [39–42]. Il s'agissait d'études anciennes publiées entre 1984 et 1998, unicentriques, avec de très faibles effectifs. Ces études n'ayant pas comparé les scores de prurit entre les deux groupes mais plutôt au sein du même groupe entre un instant t et le moment de l'inclusion, ne permettent pas d'évaluer l'effet de la SAME en comparaison au placebo dans la réduction du prurit. Le traitement par SAME est administré par une perfusion intraveineuse, pendant 4 heures quotidiennement.

5.2.2.2. *Dexaméthasone.* Un essai randomisé a comparé l'acide ursodésoxycholique ($n = 47$), la dexaméthasone ($n = 36$) et un placebo ($n = 47$) sur le prurit maternel, le bilan biologique et les issues fœtales [33]. Cet essai n'a pas retrouvé de différence sur le score de prurit en fonction du temps chez les patientes ayant reçu de la dexaméthasone en comparaison aux patientes ayant reçu le placebo [33]. Cet essai est de très faible qualité, compte tenu des effectifs limités, de l'absence de définition du critère de jugement principal et de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. De plus, les corticostéroïdes pourraient présenter des effets indésirables potentiels sur le développement cérébral fœtal [43].

5.2.2.3. *Gomme de guar.* La gomme de guar est une fibre gélifiante, qui augmente l'élimination fécale des acides biliaires. Un essai mené en Finlande en 2000, a évalué l'administration de la gomme de guar en comparaison à un placebo [44]. Cet essai n'a pas montré d'amélioration du prurit chez les patientes traitées par la gomme de guar en comparaison à celles traitées par un placebo [44].

5.2.2.4. *Charbon activé.* Un essai ancien a comparé l'administration de charbon activé en comparaison au placebo chez 39 patientes [45]. Cet essai n'a pas montré de supériorité du charbon activé par rapport au placebo chez les femmes ayant une cholestase gravidique [45]. Les femmes traitées par charbon activé rapportaient une difficulté à avaler la suspension orale et une coloration noire des selles [45].

5.2.2.5. *Antihistaminiques.* Bien que largement prescrits en pratique courante, les antihistaminiques n'ont pas été évalués en comparaison à un placebo dans un essai randomisé pour réduire l'intensité du prurit chez les femmes enceintes ayant une cholestase gravidique. Dans le *PITCHES trial*, ils étaient prescrits chez 79,9 % des patientes de l'essai, en plus de l'acide ursodésoxycholique ou du placebo [21]. En dehors de la grossesse, l'efficacité des antihistaminiques a été démontrée dans le prurit associé aux réactions allergiques, mais pas dans les autres maladies prurigineuses, qui impliquent plus souvent d'autres médiateurs du prurit que l'histamine [46,47].

Cependant, le prurit nocturne peut entraîner une perturbation du sommeil, et ainsi altérer la qualité de vie des patientes [48]. En raison de leur effet sédatif, les antihistaminiques de première génération (de type H1 sédatifs) sont régulièrement prescrits pour améliorer le sommeil des patientes avec une cholestase gravidique ayant un prurit nocturne [21]. Cependant, leur utilisation au long cours jusqu'à l'accouchement peut être responsable de signes d'imprégnation chez le nouveau-né (sédation, effets atropiniques) [49].

5.2.2.6. *Émollient à usage topique.* Il a été émis l'hypothèse que les émoullients à usage topique pourraient soulager temporairement le prurit chez certaines femmes, bien qu'ils n'aient jamais été évalués.

Ces alternatives thérapeutiques sont associées à des contraintes d'administration (perfusion intraveineuse quotidienne pour la SAME, difficulté à avaler le charbon activé) ainsi qu'à des effets indésirables potentiels (effets sur le neurodéveloppement lié à la dexaméthasone).

Compte tenu des données de la littérature notamment des contraintes d'administration, des effets indésirables potentiels et de la faible qualité de ces données, il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement par S-adénosyl-L-méthionine, dexaméthasone, gomme de guar ou charbon activé pour permettre une réduction du prurit maternel chez les femmes ayant une cholestase gravidique. De plus, chez les femmes présentant une cholestase gravidique, les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour émettre une recommandation quant à l'administration d'antihistaminiques afin de réduire l'intensité du prurit maternel.

5.2.3. *Question 4 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il d'améliorer le bilan biologique (transaminases et/ou acides biliaires totaux) ?*

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 4 – Chez des femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé d'administrer l'acide ursodésoxycholique afin d'améliorer le bilan biologique (acides biliaires totaux et ALAT).

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 100 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire : Le bilan biologique fait partie de la surveillance des femmes ayant une cholestase gravidique. En effet, il a été montré une association entre le taux d'acides biliaires totaux et le risque de mort fœtale *in utero* (MFIU) [3]. Ovadia *et al.* ont montré que le risque de MFIU est significatif et d'autant plus important à partir d'un certain seuil d'acides biliaires [3]. Ainsi, tout traitement permettant de réduire le taux d'acides biliaires pourrait permettre indirectement de réduire le taux de MFIU ou le taux d'induction de naissance en particulier prématurée.

Le *PITCHES trial* est à ce jour le plus large essai contrôlé randomisé comparant l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à un placebo chez des femmes ayant une cholestase gravidique [21]. Cet essai a inclus 605 femmes et n'a pas montré de réduction significative de la concentration d'acides biliaires chez les femmes du groupe AUDC en comparaison au groupe placebo ($n = 502$, $22,4 \mu\text{mol/L}$ (21,4–23,5) vs $18,5 \mu\text{mol/L}$ (17,7–19,4), $p = 0,03$; *Geometric mean ratio* 1,18 [1,02–1,36]) [21]. L'essai publié par la même équipe en 2012 ne retrouvait pas de différence significative ($n = 111$, $15,6 \mu\text{mol/L}$ (7,5–28,9) vs $19,0 \mu\text{mol/L}$ (11,5–31,5), $p = 0,14$; *Geometric mean ratio* 0,81 [0,61–1,07]) [30]. Cependant, la revue de la Cochrane qui a inclus deux essais dont le *PITCHES trial*, retrouvait une diminution de la concentration des acides biliaires en faveur de l'AUDC ($n = 519$, Différence moyenne – $20,45 \mu\text{mol/L}$ [–26,07–14,84], $p < 0,001$) [31].

Plusieurs essais randomisés publiés entre 1996 et 2014 ont évalué l'amélioration de la concentration des acides biliaires chez les femmes traitées par AUDC en comparaison à un placebo [32,34,35,42]. Leurs résultats sont contradictoires et difficiles à interpréter en raison de leur faible qualité méthodologique notamment du fait de faibles effectifs, d'absence d'aveugle et du caractère unicentrique [32,34,35,42]. De plus, ces essais ne présentaient pas les résultats d'une comparaison entre les deux

groupes de randomisation, mais ceux d'une comparaison de la concentration d'acides biliaires après traitement *versus* avant traitement au sein de chaque groupe. Deux méta-analyses ont combiné les résultats de ces essais [37,38]. Bacq *et al.*, dans leur méta-analyse avaient envoyé un questionnaire aux auteurs correspondants des essais afin de recueillir les données individuelles et ainsi permettre une comparaison entre les groupes après prise de traitement [37]. La méta-analyse publiée par Kong *et al.* en 2016 a repris 12 études (662 patientes) comparant l'AUDC à un placebo [38]. Elle montrait une diminution de la concentration des acides biliaires chez les femmes du groupe AUDC en comparaison au groupe placebo ($n = 468$, Différence moyenne $-0,68 \mu\text{mol/L}$ [$-1,15$ – $0,20$], $p = 0,005$) [38]. Bacq *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2012, ont inclus 240 patientes pour la comparaison AUDC *versus* placebo [37]. Dans cette méta-analyse, les auteurs avaient évalué la proportion de femmes qui présentaient une diminution de la concentration sérique d'acides biliaires totaux, que ceux-ci aient été normalisés ou non [37]. Les auteurs retrouvaient une augmentation significative de la proportion de femmes ayant une diminution de la concentration d'acides biliaires totaux (avec ou sans normalisation de ceux-ci) dans le groupe AUDC en comparaison au groupe contrôle (54,3 % (94/173) *vs* 18,6 % (13/70), $p = 0,01$; *odds ratio* (OR) 0,30 [0,12–0,73]) [37].

Concernant la concentration des **ALAT** (alanine aminotransférase), le *PITCHES trial* retrouvait une réduction significative de leur concentration chez les femmes du groupe AUDC en comparaison aux femmes du groupe placebo ($n = 482$, 49,5 UI/L (43,8–55,8) *vs* 58,0 UI/L (51,0–65,9), $p < 0,001$; *Geometric mean ratio* 0,74 [0,66–0,83]) [21]. Les deux méta-analyses et la revue de la Cochrane étaient également en faveur d'une diminution de la concentration des ALAT dans le groupe AUDC en comparaison au groupe placebo [31,37,38]. Dans la méta-analyse de Bacq *et al.*, la proportion de patientes ayant présenté une normalisation de la concentration des ALAT était significativement plus élevée dans le groupe AUDC en comparaison au groupe placebo (65,9 % (114/173) *vs* 20,0 % (14/70), $p = 0,0001$; OR 0,12 [0,05–0,31]) [37]. L'augmentation de l'activité sérique des transaminases concernant plus souvent les ALAT que les ASAT en cas de cholestase gravidique, seules les ALAT étaient dosées dans ces études.

Enfin, concernant la concentration de **bilirubine**, l'essai publié par l'équipe de Chappell *et al.* en 2012 retrouvait une diminution significative en faveur de l'AUDC en comparaison avec le placebo ($n = 111$, 7,0 $\mu\text{mol/L}$ (5,5–9,9) *vs* 9,8 $\mu\text{mol/L}$ (6,0–13,0), $p < 0,001$; *Geometric mean ratio* 0,81 [0,62–0,86]) [30].

Au total, l'AUDC permet d'améliorer les paramètres du bilan biologique (acides biliaires totaux et ALAT) des femmes ayant une cholestase gravidique.

5.2.4. Question 5 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire la prématurité ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 5 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé de prescrire de l'acide ursodésoxycholique pour réduire la prématurité totale (induite et spontanée).

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 94,1 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire : Concernant la **prématurité totale (induite et spontanée)**, un large essai randomisé multicentrique de bonne qualité méthodologique portant sur 605 patientes, publié par

Chappell *et al.* en 2019 (*PITCHES trial*), a évalué l'intérêt de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) pour réduire la morbi-mortalité périnatale en cas de cholestase gravidique [21]. Le critère de jugement principal était un critère composite de mortalité périnatale, d'hospitalisation du nouveau-né et de prématurité avant 37 semaines d'aménorrhée. Il n'y avait pas de réduction significative du risque de prématurité totale dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe placebo : 17 % *versus* 20 %, aRR 0,79 (IC 95 % 0,57–1,10), $p = 0,17$. Cependant, la prématurité totale n'était qu'un des éléments du critère composite de jugement principal et l'étude n'était pas dimensionnée pour évaluer le risque de prématurité.

Deux méta-analyses récentes ont compilé les résultats de cette étude à d'autres essais randomisés : la méta-analyse d'Ovadia *et al.* en 2021 sur 866 patientes (dont 70 % étaient issues de l'essai *PITCHES*) et celle de Walker *et al.* en 2020 sur 819 patientes (dont 74 % étaient issues de l'essai *PITCHES*) [31,50].

La méta-analyse d'Ovadia *et al.* a retrouvé une réduction de la prématurité totale dans le groupe traité par AUDC en comparaison du groupe contrôle : 17,1 % *versus* 24,8 %, aOR 0,61 (IC 95 % 0,40–0,92), $p = 0,019$ [50]. L'intérêt de cette méta-analyse est d'avoir utilisé les données individuelles des patientes, de façon à conduire une analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs de confusion (notamment le caractère monofoetal ou gémellaire de la grossesse et la concentration des acides biliaires). La principale limite est que le groupe contrôle n'était pas forcément un placebo et était hétérogène entre les différents essais (placebo, S-adenosyl-L-méthionine ou cholestyramine).

La méta-analyse de Walker *et al.* a compilé les données de trois essais randomisés comparant l'AUDC à un placebo et a retrouvé des résultats comparables, avec une réduction de la prématurité totale dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe placebo : 17,5 % *versus* 25,6 %, RR 0,60 (IC 95 % 0,37–0,97), $p = 0,04$ [31].

Enfin, une méta-analyse antérieure à l'essai *PITCHES*, publiée par Bacq *et al.* en 2012, a compilé les données de neuf essais comparant l'AUDC à un placebo, à une absence de traitement ou à un autre traitement, et a retrouvé également une réduction de la prématurité totale dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe contrôle : 15,9 % *versus* 33,6 %, OR 0,44 (IC 95 % 0,24–0,79), $p < 0,01$ [37].

Il faut noter que ces quatre études incluait des grossesses monofoetales, mais aussi des grossesses gémellaires, qui présentent un risque majoré de prématurité indépendamment de la cholestase gravidique. L'étude d'Ovadia *et al.* a été réalisée à partir des données individuelles des patientes et a inclus une sous-analyse ne portant que sur les grossesses monofoetales [50]. Là encore, on retrouve une réduction de la prématurité totale dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe contrôle : 10,9 % *versus* 18,0 %, aOR 0,51 (IC 95 % 0,33–0,79), $p = 0,002$.

Concernant la **prématurité induite**, dans l'essai *PITCHES*, il n'y avait pas de réduction significative de la prématurité induite dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe placebo : 10,2 % *versus* 11,3 %, aRR 0,87 (IC 95 % 0,56–1,34), $p = 0,526$ [21]. De même, les méta-analyses récentes ne retrouvaient pas de réduction significative de la prématurité induite chez les patientes présentant une cholestase gravidique traitées par AUDC [31,50].

Concernant la **prématurité spontanée**, les résultats des différentes études sont contradictoires. L'essai *PITCHES*, tout comme la méta-analyse de Walker *et al.* et celle de Bacq *et al.*, ne retrouve pas de réduction significative de la prématurité spontanée chez les patientes présentant une cholestase gravidique et traitées par AUDC, en comparaison au groupe placebo : 6,5 % *versus* 9,1 %, aRR 0,68 (IC 95 % 0,39–1,19), $p = 0,178$ [21,31,50]. Mais dans ce dernier essai, l'absence de différence pourrait être en rapport avec un manque de puissance statistique. Par ailleurs, comme cela a déjà été évoqué, ces études incluent des grossesses

monofœtales, mais aussi des grossesses gémellaires, qui présentent un risque majoré de prématurité spontanée indépendamment de la cholestase gravidique. C'est pourquoi Ovadia *et al.* ont réalisé dans leur méta-analyse sur données individuelles une analyse limitée au sous-groupe des grossesses monofœtales et ont retrouvé une réduction de la prématurité spontanée dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe contrôle : 4,7 % versus 8,7 %, aOR 0,46 (IC 95 % 0,25–0,86), $p = 0,015$ [50].

Au total, en cas de cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet de réduire la prématurité totale possiblement en lien avec une réduction de la prématurité spontanée.

5.2.5. Question 6 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire la morbi-mortalité périnatale ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 6 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il n'est pas recommandé de prescrire de l'acide ursodésoxycholique dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale in utero, de mortalité périnatale, d'hospitalisation en néonatalogie, et de score d'Appgar < 7 à 5 minutes.

(Delphi : $n = 51$; médiane 8 ; 78,4 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire : L'analyse de l'intérêt ou non de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans la réduction du risque de **mort fœtale in utero** (MFIU) est limitée en raison de la proportion importante de naissances induites (déclenchement ou césarienne élective) dans les études et le taux globalement faible de MFIU dans ces mêmes études.

Le risque de MFIU, indépendamment de la problématique de la cholestase gravidique, dépend entre autres d'une éventuelle décision de naissance induite qui, de fait, réduit le risque de MFIU. Or, les études évaluant l'intérêt de l'AUDC pour réduire le risque de MFIU sont limitées par le fait qu'une naissance induite était décidée pour une proportion importante de patientes, du fait de la crainte de voir survenir une MFIU. Un exemple éloquent est celui de l'essai randomisé de Chappell *et al.* publié en 2012 qui comparait, chez des patientes présentant une cholestase gravidique et traitées par AUDC ou placebo, une naissance élective entre 37 et 38 semaines d'aménorrhée (SA) versus une attitude expectative jusqu'à au moins 40 SA [30]. En effet, une naissance induite a été décidée chez 63 % des patientes affectées au groupe expectative, pour l'un et/ou l'autre des motifs non exclusifs suivants : état maternel et/ou fœtal nécessitant une naissance induite (35 %), demande maternelle (50 %), décision médicale (70 %). De même, un large essai randomisé multicentrique de bonne qualité méthodologique portant sur 605 patientes, publié par Chappell *et al.* en 2019 (*PITCHES trial*), a évalué l'intérêt de l'AUDC pour réduire la morbi-mortalité périnatale en cas de cholestase gravidique [21]. Il n'y avait pas d'attitude standardisée concernant le moment de décision de naissance et parmi les 605 patientes de cet essai, seules 88 (14,5 %) étaient entrées en travail spontané. Enfin, il semble difficile d'envisager aujourd'hui un essai évaluant l'intérêt de l'AUDC pour réduire le risque de MFIU ou de morbidité périnatale puisque les sociétés savantes recommandent un déclenchement en cas de cholestase gravidique (cf. question 10) et que, même en dehors de la cholestase gravidique ou de pathologie de grossesse, un déclenchement peut s'envisager dès 39 SA [51].

Comme le risque de MFIU est faible, en particulier avant 36 SA [3], un essai randomisé visant à démontrer qu'un traitement permettrait de réduire ce risque ne paraît pas réalisable, en raison

du trop grand nombre de patientes à inclure. Dans le plus large essai randomisé qu'est l'essai PITCHES, il n'y a eu que trois cas de MFIU parmi les 640 fœtus, soit 0,5 % [21]. Il est d'ailleurs impossible de savoir si ce faible taux de MFIU est lié à un risque faible de MFIU en cas de cholestase gravidique, au traitement par AUDC, et/ou à une politique de décision de naissance induite. Dans cet essai, il n'a pas été retrouvé de réduction significative du risque de MFIU dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe placebo : 1/322 (< 1 %) versus 2/318 (1 %), aRR 0,51 (0,46–6,25), $p = 0,60$ [21].

Deux méta-analyses récentes, publiées par Walker *et al.* en 2020 et Ovadia *et al.* en 2021, ont compilé les résultats de cette étude à d'autres essais randomisés et n'ont pas retrouvé non plus de différence significative du risque de MFIU chez les femmes traitées par AUDC en comparaison à celles traitées par placebo ou un autre traitement [31,50].

La méta-analyse d'Ovadia *et al.* a compilé les données individuelles de quatre essais randomisés avec six études cas-témoins et 24 études de cohortes (AUDC en association ou pas avec un autre traitement versus absence de traitement ou traitement autre que l'AUDC) [50]. Cela a permis d'obtenir un effectif conséquent de 7135 patientes, mais avec des difficultés d'interprétation liées à l'hétérogénéité des groupes en termes de traitement, et un biais lié à la non-comparabilité des groupes traités et non traités dans les études observationnelles. Dans cette méta-analyse, il n'a pas été retrouvé non plus de réduction significative du risque de MFIU dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe non traité par AUDC : 35/5097 (0,7 %) versus 12/2038 (0,6 %), aOR 1,04 (IC 95 % 0,35–3,07), $p = 0,95$. Le risque de MFIU n'était pas modifié par l'AUDC quel que soit le taux maximal d'acides biliaires ou le taux d'acides biliaires après traitement [50].

Enfin, une méta-analyse antérieure à l'essai PITCHES, publiée par Bacq *et al.* en 2012, a compilé les données de neuf essais comparant l'AUDC à un placebo, à une absence de traitement ou à un autre traitement, mais n'a pas réalisé d'analyse statistique compte tenu du fait que seuls deux cas de MFIU avaient été rapportés dans les essais sélectionnés [37].

La **mortalité périnatale** regroupe les morts fœtales *in utero* et les décès néonataux dans les sept jours suivant la naissance. Aucun décès néonatal n'a été rapporté, ni dans l'essai PITCHES, ni dans la méta-analyse de Walker *et al.*, ni dans celle de Bacq *et al.* [21,31,37]. Là encore, ces essais randomisés n'ont pas le design adapté pour étudier des événements aussi rares. Enfin, la méta-analyse compilant les données d'essais randomisés et d'études observationnelles d'Ovadia *et al.* n'a pas retrouvé de réduction significative du risque de mortalité périnatale dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe non traité par AUDC : 34/3403 (1,0 %) versus 9/1606 (0,6 %), aOR 1,37 (IC 95 % 0,32–5,87), $p = 0,67$ [50].

L'essai PITCHES n'a pas retrouvé de réduction significative du risque de **score d'Appgar < 7 à 5 minutes**, dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe placebo : 8/321 (2 %) versus 7/316 (2 %) [21]. Ni la méta-analyse d'Ovadia *et al.*, ni celle de Bacq *et al.* n'ont retrouvé de réduction significative du risque de score d'Appgar < 7 à 5 minutes, qu'il y ait un traitement par AUDC ou non [37,50]. La méta-analyse de Walker *et al.* a étudié un critère composite de détresse fœtale et d'événements qualifiés d'asphyxie (pouvant inclure un score d'Appgar < 7 à 5 minutes mais variant selon les essais) et n'a pas retrouvé non plus de différence significative entre les groupes [31].

Enfin, la méta-analyse de Bacq *et al.* a retrouvé une réduction du risque de **hospitalisation en néonatalogie** dans le groupe traité par AUDC en comparaison au groupe contrôle (placebo), absence de traitement ou autre traitement que l'AUDC : 9,1 % versus 18,1 %, OR 0,49 (IC 95 % 0,25–0,98), $p = 0,046$ [37]. Cependant, ni l'essai PITCHES, ni les méta-analyses récentes n'ont retrouvé de différence de risque d'hospitalisation en néonatalogie qu'il y ait un traitement par AUDC ou non [21,31,50].

Au total, en cas de cholestase gravidique, le traitement par acide ursodésoxycholique ne semble pas réduire le risque de mort fœtale *in utero*, de mortalité périnatale, de score d'Appgar < 7 à 5 minutes, ni d'hospitalisation en néonatalogie.

5.2.6. Question 7 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique permet-il de réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale en comparaison avec la cholestyramine ou la S-adénosyl-L-méthionine (SAME) ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 7 – Chez des femmes ayant une cholestase gravidique, il est recommandé d'administrer de l'acide ursodésoxycholique et non de la cholestyramine ou de la SAME pour réduire l'intensité du prurit maternel.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 94,1 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE FAIBLE**

Argumentaire : Dans le seul essai randomisé ouvert comparant l'acide ursodésoxycholique (AUDC) à la dose de 1000 mg/j à la cholestyramine orale à la dose de 8 mg/j et ayant inclus 42 femmes par bras, l'utilisation d'AUDC était plus fréquemment associée à une réduction de 50 % du prurit évalué par les patientes sur une échelle de 0 à 4 à J14 (RR 3,5 IC95 % 1,81–6,77), aucun effet secondaire n'était rapporté pour l'AUDC alors que des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) étaient rapportés dans 29 % des cas pour la cholestyramine [20]. Le score d'APGAR moyen à 5 minutes était plus élevé dans le groupe AUDC que dans le groupe cholestyramine ($9,4 \pm 0,5$ versus $8,7 \pm 0,6$), sans que cette différence soit pertinente cliniquement. Aucune mort périnatale n'était rapportée. Il n'existe pas de donnée permettant de comparer l'AUDC et la cholestyramine pour la mortalité périnatale ou d'autre critère de morbidité néonatale.

Quatre essais randomisés ont comparé l'AUDC par voie orale à des doses allant de 500 mg à 2000 mg/j à la S-adénosyl-L-méthionine (SAME) par voie injectable. La méta-analyse de la Cochrane a inclus 120 patientes utilisant l'AUDC versus SAME issues de ces essais. Les essais combinés sont de faibles effectifs, anciens, et présentent des limites méthodologiques [52–55]. L'utilisation de l'AUDC en comparaison à la SAME ne semble pas plus fréquemment associée à une réduction du prurit (évalué par une amélioration du prurit ressentie, quelle qu'elle soit) (RR 1,46 IC95 % 0,83–2,59). Le risque de césariennes (RR 0,86 IC95 % 0,65–1,13) n'est pas modifié en cas d'utilisation d'AUDC en comparaison à la SAME [31]. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'APGAR à 5 minutes [53,54] ou les hospitalisations en néonatalogie [31,53–55] en cas d'utilisation d'AUDC en comparaison à la SAME. Les données publiées ne permettent pas de comparer les effets secondaires de ces traitements, ni le risque d'hémorragie post-partum qui leur serait associé.

En conclusion, La méta-analyse d'Ovadia *et al.*, fondée sur des données individuelles des patientes, a comparé l'AUDC à un groupe contrôle combinant un placebo, la SAME ou la cholestyramine et ne permet ainsi pas de répondre à la question posée [3]. Les méta-analyses de Bacq, Kong et Grand'maison présentent la même limite méthodologique [37,38,56].

Les données de la littérature concernant la comparaison de l'AUDC à la SAME et à la cholestyramine sont de qualité très faible. L'AUDC semble plus efficace que la cholestyramine sur le prurit et associé à moins d'effets secondaires mais n'a pas démontré directement sa supériorité par rapport à la SAME. Cependant, l'utilisation orale de l'AUDC comparée à l'utilisation injectable de la SAME dans les essais publiés, ainsi que les plus nombreuses études évaluant l'AUDC versus placebo font recommander l'AUDC.

5.2.7. Question 8 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, la rifampicine permet-elle de réduire la morbidité maternelle et périnatale ?

Recommandation 8 – Chez des femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé de ne pas utiliser la rifampicine pour réduire le prurit maternel et la morbidité périnatale.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 92,1 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire : Seuls des cas cliniques et une cohorte rétrospective de 26 cas décrivent l'utilisation de la rifampicine en deuxième intention après initiation d'un traitement par AUDC en cas de cholestase gravidique [57].

Cette cohorte de 26 grossesses (25 patientes) traitées par AUDC et rifampicine a été identifiée sur un forum médical en ligne sur la base de déclarations volontaires des praticiens entre 2009 et 2012. L'AUDC avait été débuté à un âge gestationnel moyen de 26^{+1} SA (IQR $22^{+} - 31^{+1}$). La rifampicine (300 à 1200 mg/j) avait été débutée à un âge gestationnel moyen de 30^{+2} SA (IQR $29 + 6 - 34 + 0$). L'utilisation de rifampicine n'était pas associée à une diminution significative du taux d'acides biliaires médian. L'âge gestationnel moyen de naissance était 34^{+4} SA (IQR $33^{+} - 35^{+6}$). Toutes les patientes sauf une ont été déclenchées ou ont accouché par césarienne avant travail. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. L'interprétation de ces résultats est très limitée du fait du faible nombre de patientes, d'absence de groupe contrôle et du biais majeur d'inclusion [57].

Ainsi, aucune preuve d'efficacité en termes d'amélioration du prurit, de la morbidité maternelle ou périnatale n'a été rapportée avec la rifampicine.

Un essai randomisé (TURRIFIC) comparant la rifampicine à la dose de 300 mg \times 2/j à l'AUDC est actuellement en cours [58].

5.3. Champ 3 : prise en charge non médicamenteuse de la cholestase gravidique

5.3.1. Question 9 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, les échanges plasmatiques permettent-ils de réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale ?

Recommandation 9 – Chez des femmes ayant une cholestase gravidique, il est recommandé de ne pas avoir recours à des échanges plasmatiques pour réduire le prurit maternel ou la morbidité périnatale.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 94,1 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire : Seules des séries non comparatives de très faible effectifs ($n < 5$) de cas d'échanges plasmatiques sont rapportées pour le traitement de la cholestase gravidique [59–62]. Les cas rapportés concernent des formes très précoces et sévères résistantes aux traitements avec un retentissement important sur la qualité de vie (idéation suicidaire, impossibilité d'assurer les actes de la vie quotidienne). Le critère de jugement rapporté est l'amélioration du prurit, qui semble effectif chez toutes les patientes décrites, mais de durée limitée (moins de 5 jours après chaque échange). Aucune mort fœtale *in utero* n'est rapportée pour les huit cas d'échanges plasmatiques pour cholestase gravidique.

Ovadia *et al.* décrivent quatre patientes avec des acides biliaires > 100 µmol/L en échec de traitement médicamenteux par AUCD et rifampicine avec un prurit sévère [59]. La cholestase avait été diagnostiquée pour ces patientes de façon très précoce (entre 9 et 19 SA). Les plasmaphères ont été débutées entre 25 et 28 SA, jusqu'à trois fois par semaine (3 à 10 par patientes). L'amélioration du prurit était transitoire et a permis de prolonger les grossesses jusqu'à un terme compris entre 31 et 34 SA.

Allalam, Heerkens et Warren ont décrit des plasmaphères tous les 4 à 10 j débutées entre 17 et 32 SA chez quatre patientes avec cholestase gravidique sévère débutant entre 12 et 22 SA, en échec thérapeutique [60–62]. Certaines patientes avaient des cholestases préexistantes ou des prurits chroniques. L'amélioration du prurit était transitoire (moins de 5 jours) et a permis de prolonger les grossesses jusqu'à un terme de 31 SA pour une patiente, 36 SA pour deux des patientes, et jusqu'à 38 SA pour une patiente. Aucun effet indésirable grave n'était rapporté.

Une revue de 753 cas publiés jusqu'en 2019 d'échanges plasmatiques en cours de grossesse pour d'autres indications que la cholestase gravidique rapportait 1,1 % d'anomalies du rythme cardiaque fœtal dues à des hypotensions et toutes résolutive après remplissage vasculaire, 5 % d'épisodes hypotensifs, 0,5 % de thrombose ou d'épisodes hémorragiques, 0,7 % d'arrêt respiratoire ou d'œdème aigu pulmonaire, 1,1 % d'hypocalcémie et 2,9 % d'érythème allergique. Seules les hypotensions étaient considérées comme plus fréquentes en comparaison à une série publiée de plus de 15 000 cas d'échanges plasmatiques d'adultes hors grossesse [63]. Aucun essai randomisé portant sur l'échange plasmatique chez des femmes enceintes n'est publié.

Au total, les échanges plasmatiques pourraient réduire le prurit. Chaque échange plasmatique a un effet très limité dans le temps, et cette stratégie thérapeutique est invasive, peu évaluée dans cette indication et associée à des effets indésirables potentiellement graves.

5.4. Champ 4 : surveillance

5.4.1. Question 10 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, une surveillance par dosage des acides biliaires et/ou des transaminases permet-elle de réduire la morbi-mortalité périnatale ? (Tableaux S1–S10)

Recommandation 10 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé une surveillance biologique des acides biliaires et des transaminases, sans qu'une fréquence puisse être déterminée, pour réduire la morbi-mortalité périnatale (mort fœtale in utero, prématurité).

(Delphi : $n = 51$; médiane 8 ; 82,3 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire : Il n'existe pas dans la littérature d'essai randomisé contrôlé ou d'études comparatives ayant évalué l'impact d'une surveillance biologique des acides biliaires et/ou des transaminases sur la morbi-mortalité périnatale. Cependant, une méta-analyse récente, publiée en 2019 dans le *Lancet*, a compilé toutes les études (de plus de 30 patientes) qui évaluaient la morbi-mortalité périnatale des femmes présentant une cholestase gravidique, définie par la présence d'un prurit et l'élévation des acides biliaires ou cytolysé, dans la mesure où des résultats biologiques de dosages d'acides biliaires étaient disponibles, que les patientes soient traitées ou non [3]. La méta-analyse d'Ovadia *et al.* a compilé les données individuelles des patientes incluses dans un essai randomisé contrôlé, 18 études de cohorte, et huit études cas-témoins (soit 5269 femmes avec cholestase gravidique) [3]. Une méta-analyse de données agrégées a été conduite

avec les résultats de 11 études de cohorte et 12 études cas-témoins (soit 5557 femmes avec cholestase gravidique) [3]. Le nombre total de femmes incluses dans cette méta-analyse était donc de 10826 patientes avec cholestase gravidique et 165 123 patientes témoins, ce qui en fait l'étude de la plus grande ampleur sur l'association entre morbidité périnatale et marqueurs biologiques de la cholestase gravidique [3]. Parmi les études incluses dans cette méta-analyse, deux études ont également été détaillées dans cet argumentaire compte tenu de leurs effectifs important (plus de 500 patientes avec cholestase gravidique) et de leur méthodologie (études en population) [10,64]. Dans toutes les études, la valeur biologique maximale d'acides biliaires et/ou de transaminases au cours du suivi a été retenue dans les analyses, sans que l'on sache si elles correspondaient aux dernières valeurs avant l'accouchement. Seul le « pic » biologique d'acides biliaires est considéré dans ces études, sans que ne soit étudié ni la dynamique de la valeur des acides biliaires au cours du temps qu'elle soit croissante ou décroissante ni l'effet du traitement par acide ursodésoxycholique (sur le taux maximal d'acides biliaires ou sa cinétique). Par conséquent, l'extrapolation des données provenant de ces études observationnelles doit être interprétée avec précaution, puisque par exemple une patiente qui aurait eu 150 µmol/L d'acides biliaires à 30 SA puis une normalisation sous traitement n'est pas distinguée d'une patiente qui présenterait des acides biliaires en augmentation constante jusqu'à l'accouchement avec un pic la veille de l'accouchement à 150 µmol/L d'acides biliaires. Il est fait par les auteurs l'hypothèse forte et jamais vérifiée que le risque de morbi-mortalité périnatale était uniquement en lien avec le « pic » d'acides biliaires quel que soit l'âge gestationnel de survenue durant la grossesse et l'effet supposé du traitement.

La cholestase gravidique concerne 0,1 à 2 % des grossesses [3], et la prévalence de la cholestase avec un taux d'acides biliaires ≥ 40 µmol/L est de 0,1 % [10]. Parmi les patientes présentant une cholestase gravidique, 19 % d'entre elles ont des acides biliaires ≥ 40 µmol/L [64] et dans l'essai randomisé PITCHES 4,9 % (26/527) des patientes atteintes de cholestase gravidique avaient des acides biliaires ≥ 100 µmol/L [65] bien que les résultats d'un essai randomisé ne soient pas adaptés à l'estimation d'une prévalence, ils permettent l'estimation d'un ordre de grandeur.

Concernant le risque de **mort néonatale**, il existe une association faible entre dosage maximal (« pic biologique ») de marqueurs biologiques et mort néonatale évalués à partir des données individuelles avec des aires sous la courbe ROC de 0,62 [IC95 % = 0,38–0,86] pour les acides biliaires ($n = 2888$), 0,56 [IC95 % = 0,31–0,84] pour les ALAT ($n = 1391$) et 0,62 [IC95 % = 0,38–0,87] pour les ASAT ($n = 1391$) sans qu'une relation de dose-effet n'ait été mise en évidence [3].

En ce qui concerne le risque de **mort fœtale in utero**, les données disponibles étaient plus nombreuses avec mise en évidence d'une augmentation de l'incidence de la mort fœtale *in utero*, certes non significative compte-tenu de la rareté de l'évènement, passant de 0,9 % (45/4936) en cas de cholestase gravidique et acides biliaires augmentés *versus* 0,3 % (519/163947) en l'absence de cholestase gravidique (*odds ratio* [OR] = 1,46 [IC95 % = 0,73–2,89]) [3]. Le risque de mort fœtale *in utero* est significatif et semble d'autant plus important à partir d'un certain seuil du dosage maximal d'acides biliaires : *hazard ratio* (HR) = 30,5 [IC95 % = 8,83–105,3] en cas d'acides biliaires maximum ≥ 100 µmol/L *versus* < 40 µmol/L et HR = 2,35 [IC95 % = 0,52–10,5] (non significatif) en cas d'acides biliaires compris entre 40–99 µmol/L *versus* < 40 µmol/L [3]. Parmi les marqueurs biologiques, les acides biliaires maximum étaient les plus prédictifs du risque de mort fœtale *in utero* avec une aire sous la courbe ROC de 0,83 à 0,94 selon la sous-population étudiée (selon disponibilité ou pas d'autres marqueurs biologiques) [3].

Au total dans cette méta-analyse la prévalence de la mort fœtale *in utero* était de 0,28 % pour des acides biliaires < 100 µmol/L et 3,44 % si ≥ 100 µmol/L *versus* 0,32 % dans le groupe contrôle, avec un risque très faible de mort fœtale *in utero* avant 36 SA dans les

deux groupes [3]. Ces résultats corroborent ceux d'une étude en population qui observait une corrélation entre le risque de mort fœtale *in utero* et le dosage maximal d'acides biliaires dans une population de femmes avec cholestase gravidique et acides biliaires $\geq 40 \mu\text{mol/L}$, OR ajusté = 2,58 [IC95 % = 1,03–6,49] [10].

Il semble également exister une association entre **prématurité**, qu'elle soit spontanée ou induite, et le taux maximal d'acides biliaires (respectivement OR = 3,47 [IC95 % = 3,06–3,95] et 3,65 [IC95 % = 1,94–6,85]) [3]. Le taux maximal d'acides biliaires était cependant moins prédictif d'accouchement prématuré que de mort fœtale *in utero*, avec une aire sous la courbe ROC de 0,60 [IC95 % = 0,58–0,63] [3]. Néanmoins, le risque de prématurité spontanée était dose-dépendant avec un HR = 2,77 [IC95 % = 2,13–3,61] en cas d'acides biliaires maximum $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ versus $< 40 \mu\text{mol/L}$ et HR = 1,34 [IC95 % = 1,06–1,69] en cas d'acides biliaires compris entre 40–99 $\mu\text{mol/L}$ versus $< 40 \mu\text{mol/L}$ [3]. De même, la prévalence de la prématurité induite était élevée et augmentait avec le taux d'acides biliaires, de 16,5 % à 19,1 % pour des acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$ et jusqu'à 30,5 % en cas d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ [3].

Cette corrélation entre prématurité et taux d'acides biliaires a également été mise en évidence dans deux autres cohortes de larges effectifs et de méthodologie rigoureuse [3,10].

Concernant le risque d'**hospitalisation néonatale**, celui-ci est également associé au taux d'acides biliaires maximal avec un OR = 2,12 [IC95 % = 1,48–3,03] et 1,47 [IC95 % = 1,03–2,1]. Néanmoins, les acides biliaires semblent être peu prédictifs d'une hospitalisation néonatale avec une aire sous la courbe ROC de 0,55 [IC95 % = 0,52–0,57] et le risque d'hospitalisation néonatale est très corrélé au risque de prématurité [3].

Enfin, le risque de **score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes** ne semble pas associé à la valeur maximale d'acides biliaires (OR = 1,41 [IC95 % = 0,95–2,1]), bien que ces derniers soient faiblement prédictifs d'un Apgar inférieur à 7 à 5 minutes avec une aire sous la courbe ROC égale à 0,65 [IC95 % = 0,58–0,71] [3].

Ainsi, il semble que la valeur maximale d'acides biliaires soit associée principalement aux risques de mort fœtale *in utero* et de prématurité (y compris spontanée) sans aucune précision sur le moment de la mesure des acides biliaires ni de leur cinétique au cours de la grossesse ni de la présence ou non d'un traitement (acide ursodésoxycholique par exemple) lors de la mesure de cette valeur maximale. Par conséquent, l'extrapolation clinique de ces données reste sujette à caution. Néanmoins, le groupe d'experts recommande une surveillance biologique du taux d'acides biliaires que la cholestase gravidique soit traitée ou non, la fréquence de cette surveillance ne pouvant être déterminée [66,67].

Il est noté que le dosage des acides biliaires est actuellement coté en « hors nomenclature », ce qui sous-entend que dans un laboratoire de biologie médicale libéral la patiente peut être amenée à avoir un dépassement à payer et être non remboursée par la sécurité sociale. En revanche, au sein d'un établissement public de soins, dès l'instant que le prélèvement et l'analyse sont réalisés sur place, il n'y aura pas de facturation directe de cet acte à la patiente ni à l'assurance maladie si la patiente possède une couverture sociale (sécurité sociale et mutuelle ou complémentaire santé solidaire) et qu'elle n'est pas bénéficiaire de l'aide médicale de l'État.

Concernant la surveillance par les dosages des transaminases des femmes ayant une cholestase gravidique, comme rappelé précédemment, il existe une association entre la valeur biologique maximale de transaminases et la morbi-mortalité périnatale, au cours du suivi, mais sans que l'on sache si la valeur biologique maximale correspondait à la dernière valeur avant l'accouchement, ni si elle était indépendante de celle des acides biliaires [3,10,64]. De plus, contrairement aux acides biliaires, il n'a jamais été établi de seuils associés à la morbi-mortalité périnatale pour les taux des transaminases. Cependant, comme l'acide ursodésoxycholique réduit le taux des transaminases et qu'il est préconisé une

surveillance du taux des acides biliaires, il est proposé à l'occasion de la surveillance biologique des acides biliaires de réaliser concomitamment un dosage des transaminases pour surveiller l'efficacité du traitement ou l'évolution de la maladie.

5.4.2. *Question 11 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, une surveillance par analyse du rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale permet-elle de réduire la morbidité périnatale ?*

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 11 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une surveillance par analyse du rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale pour réduire la morbidité périnatale.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 90,2 % en accord au 1^{er} tour).

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Argumentaire : Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'impact d'une surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale pour réduire la morbidité périnatale, ni de façon comparative (patientes surveillées versus non surveillées) ni de façon associative (estimation de l'association entre la surveillance et la morbidité périnatale). Par conséquent, il n'est pas possible d'émettre de recommandation concernant l'impact d'une surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale pour réduire la morbidité périnatale. De plus, il n'y a pas d'hypothèse physiopathologique qui suggère que la mort fœtale *in utero* crainte en cas de cholestase gravidique soit un processus progressif et par conséquent potentiellement accessible à un dépistage soit par le rythme cardiaque fœtal soit par l'échographie obstétricale. En effet, la cholestase gravidique n'est pas classiquement associée à une restriction de croissance, un oligo-anammios, ou à une histologie placentaire anormale, qui sont les situations classiques pour lesquelles la surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale est considérée comme utile [18]. Le caractère totalement imprévisible de la mort fœtale *in utero* est rapporté dans la littérature par plusieurs cas cliniques ou séries de patientes qui mentionnent une analyse de rythme cardiaque fœtal strictement normale dans les heures et les jours précédant le diagnostic de mort fœtale *in utero* [68–76]. La surveillance échographique (Doppler fœtaux) ne semble pas non plus permettre de prédire le risque de morbidité périnatale [77–79].

Enfin, une seule étude de cohorte rétrospective de 35 patientes a évalué l'intérêt de l'hospitalisation dans la prise en charge d'une cholestase gravidique sans montrer de différences sur la morbi-mortalité périnatale avec des résultats très discutables étant donné le niveau de preuve très bas de cette unique publication [80], ce qui ne permet pas d'émettre de recommandation sur la nécessité ou non d'hospitaliser les patientes lors du diagnostic de cholestase gravidique.

Par conséquent, il n'y a pas d'argument dans la littérature suffisant pour laisser penser qu'une surveillance par rythme cardiaque fœtal ou par échographie obstétricale permettrait de réduire la morbidité périnatale des patientes présentant une cholestase gravidique.

5.5. *Champ 5 : déclenchement*

5.5.1. *Question 12 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, le déclenchement diminue-t-il la morbidité périnatale et en particulier la fréquence des MFUI ?*

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 12 – Chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé d'induire la naissance en cas de concentration d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ à partir de 36 SA pour réduire la morbidité périnatale, en particulier la MFIU. En cas de concentration d'acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$, il est recommandé d'informer de la possibilité d'induire la naissance entre 37⁺–39⁺⁶ SA pour réduire la morbidité périnatale.

(Delphi : $n = 51$; médiane 9 ; 88,2 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire : La cholestase gravidique est associée à une augmentation du risque de prématurité, de liquide amniotique méconial, d'asphyxie fœtale et de MFIU de survenue brutale sans signes avant-coureurs [4]. Certains auteurs et sociétés savantes ont donc proposé une politique de déclenchement systématique en cas de cholestase gravidique pour essayer de réduire la morbidité périnatale, en particulier l'incidence de la MFIU, et ce dès les années 1990 [12].

En 2014, Henderson *et al.* publiaient une revue systématique de la littérature pour estimer le risque de MFIU à terme en cas de cholestase gravidique. À partir de 16 articles publiés entre 1967 et 2011, les auteurs concluaient que le surrisque de MFIU n'était pas documenté en comparaison à celui observé en population générale. Ils considéraient comme abusive l'adoption d'une politique de déclenchement systématique en cas de cholestase gravidique dans le but de réduire la MFIU [81]. Dans la méta-analyse publiée par Ovadia *et al.* la prévalence de la MFIU était de 0,28 % pour des acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$ et 3,44 % si $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ versus 0,32 % dans le groupe contrôle, avec un risque très faible de MFIU avant 36 SA dans les deux groupes [3]. Ces résultats corroboraient ceux d'une étude en population qui observait une corrélation entre le risque de MFIU et le dosage maximal d'acides biliaires dans une population de femmes avec cholestase gravidique et acides biliaires $\geq 40 \mu\text{mol/L}$, OR ajusté = 2,58 [IC95 % = 1,03–6,49] [10]. La méta-analyse publiée par Ovadia *et al.* retrouvait également une association entre la prématurité, qu'elle soit spontanée ou induite, et le taux maximal d'acides biliaires (respectivement OR = 3,47 [IC95 % = 3,06–3,95] et 3,65 [IC95 % = 1,94–6,85]) [3]. Le risque d'hospitalisation néonatale semblait également associé au taux d'acides biliaires maximal avec un OR = 2,12 [IC95 % = 1,48–3,03] et 1,47 [IC95 % = 1,03–2,1] après exclusion dans la méta-analyse des études pour lesquelles un biais de publication avait été mis en évidence.

En conclusion, il a été montré qu'en cas de cholestase gravidique, il existe un risque majoré de MFIU en comparaison à une population générale surtout pour des taux d'acides biliaires supérieurs à $100 \mu\text{mol/L}$ (et dans une moindre mesure pour des taux d'acides biliaires supérieurs à $40 \mu\text{mol/L}$) mais aussi un risque majoré de prématurité et d'hospitalisation en néonatalogie.

Un seul essai randomisé de petit effectif a comparé le déclenchement entre 37⁺⁰ et 37⁺⁶ SA ($n = 30$) avec l'expectative jusqu'à 40⁺⁰ SA ($n = 32$) [30]. Les deux tiers des patientes incluses avaient un taux d'acides biliaires $\leq 40 \mu\text{mol/L}$ au moment de l'inclusion. En fait 20/32 (63 %) des patientes du groupe expectative ont été déclenchées ou césarisées avant 40⁺⁰ SA en raison (plusieurs options possibles) d'une altération de l'état maternel ou fœtal (7/20), d'une demande parentale (10/20) ou par décision de l'obstétricien (14/20). Ceci suggérait indirectement que les équipes médicales ou les patientes peinaient à accepter une réelle expectative en cas de cholestase gravidique. L'essai ne retrouvait pas de majoration du risque de césarienne dans le groupe déclenchement en comparaison au groupe expectative (23 % vs 33 %, risque relatif 0,70, 95 % IC 0,31–1,57) mais n'avait pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence une différence sur la morbidité périnatale, en particulier sur la survenue

d'une MFIU. Les auteurs estimaient qu'un tel essai ne pourrait jamais être mené faute d'un recrutement suffisant. Un modèle mathématique basé sur les données de 18 études a établi que l'âge optimal de naissance en cas de cholestase gravidique était de 36 SA en considérant une prévalence de la MFIU à 1,74 % avec une répartition homogène des accidents sur la période de 34 à 40 SA [82]. Les limites de cette étude (modèle mathématique, prévalence de la MFIU retenue semblant élevée en comparaison à celle retrouvée dans la méta-analyse d'Ovadia et identique quel que soit l'âge gestationnel,) ne permettent pas de retenir 36 SA comme âge optimal de naissance pour toute cholestase gravidique. Une étude de cohorte rétrospective californienne sur la période 2005–2008 portant sur 1 604 386 grossesses dont 5545 compliquées de cholestase gravidique a estimé que l'âge optimal du déclenchement pourrait être de 36 SA ou dès le diagnostic si celui-ci était établi au-delà de 36 SA [83]. Cette estimation reposait sur la mise en balance du risque de MFIU (accompagnant l'expectative) et celui de décès néonatal (en cas de déclenchement). Toutefois, aucune attention particulière n'était portée à la valeur des acides biliaires. Une étude danoise a comparé les résultats périnataux de deux stratégies à partir des données rétrospectives de deux maternités sur la période 2004–2015 ($n = 1969$). Un déclenchement était systématiquement proposé à 38 SA en cas de cholestase gravidique jusqu'en 2012. Par la suite, une maternité est restée fidèle à cette stratégie tandis que l'autre acceptait une expectative plus prolongée (jusqu'à 40 SA) en cas d'acides biliaires $< 40 \mu\text{mol/L}$ [84]. Cette expectative prolongée ne s'est pas accompagnée d'une augmentation des complications par rapport au déclenchement à 38 SA mais elle n'a pas réduit le recours aux interventions obstétricales (déclenchement pour autre raison type diabète ou hypertension, taux de césarienne, naissance instrumentale).

Compte tenu de la majoration du risque essentiellement en cas d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, les sociétés savantes dont les recommandations ont été mises à jour depuis 2019 privilégient un déclenchement vers 36 SA dans cette sous-population tandis qu'il peut être décalé jusqu'à 38 voire 39 SA dans les autres cas (Tableau 2). Le choix sera alors fonction de la tolérance maternelle au prurit, de la stabilité des paramètres biologiques et de l'absence d'antécédent de MFIU lors d'une grossesse précédente [85].

En conclusion, chez les femmes présentant une cholestase gravidique, il est recommandé de déclencher les patientes avec une concentration d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ à partir de 36 SA pour réduire la morbidité périnatale, en particulier la MFIU. En cas de concentration d'acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$, il est recommandé d'informer de la possibilité d'un déclenchement entre 37⁺⁰–39⁺⁶ SA pour réduire la morbidité périnatale.

5.6. Champ 6 : contraception

5.6.1. Question 13 – Chez les femmes ayant présenté une cholestase gravidique, une contraception œstroprogestative augmente-t-elle le risque de morbidité maternelle à court et long terme ?

(Tableaux S1–S10)

Recommandation 13 – Chez les femmes ayant présenté une cholestase gravidique, il est recommandé de contrôler la normalisation du bilan hépatique après l'accouchement avant de prescrire une contraception œstroprogestative idéalement faiblement dosée en œstrogènes (risque de récurrence du prurit et de la cytolyse). Un dosage des transaminases sous contraception œstroprogestative pourra être réalisé.

(Delphi : $n = 51$; médiane 8 ; 88,2 % en accord au 1^{er} tour).

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire : Il n'existe aucune étude dans la littérature ayant évalué le risque spécifique de thrombose ou de pathologie hépatique (autre que des anomalies biologiques) associé à une contraception œstroprogestative chez les femmes ayant présenté une cholestase gravidique.

Cependant, il existe un lien établi entre contraception œstroprogestative et risque hépatobiliaire (cytolyse, cholestase biologique voire même adénome hépatique et certaines pathologies vasculaires hépatiques) avec un risque variable selon la molécule contraceptive utilisée et son dosage [86–89].

Concernant le risque de **cytolyse ou l'augmentation des transaminases** lors de la prise d'œstroprogestatifs après un épisode de cholestase gravidique, très peu d'études étayaient ce risque. Une cohorte prospective de 15 patientes conduite en France dans les années 1990, a révélé qu'une seule patiente qui avait deux antécédents personnels de cholestase gravidique sous contraception orale dosée à 20 µg d'éthinylestradiol + 150 µg de désogestrel, a décrit un prurit avec cytolyse prédominant sur les ALAT avec régression totale à l'arrêt de la contraception [90]. Dans une enquête auprès de 227 femmes, Williamson *et al.* ont retrouvé que 30 femmes (soit 14 %) ont présenté un prurit après prise d'une contraception orale dans les suites d'une grossesse marquée par une cholestase gravidique sans préciser de quelle contraception il s'agissait [91]. Enfin, une étude cas-témoins comparant des patientes avec antécédent de cholestase gravidique à des patientes sans antécédent a mis en évidence une élévation des transaminases au cours de la contraception orale plus fréquente en cas d'antécédent de cholestase gravidique sans précision ni sur les valeurs des transaminases ni sur le type de contraception orale (31,1 % vs 5,7 % ; $p < 0,001$) [92].

Ainsi, malgré une qualité de la preuve très faible concernant les risques d'une contraception œstroprogestative chez les femmes présentant une cholestase gravidique, le risque de cytolyse semble majoré lors de la prise d'œstroprogestatifs après un épisode de cholestase gravidique.

Compte tenu de ces données, l'antécédent de cholestase gravidique n'est pas une contre-indication à la prise d'une contraception œstroprogestative faiblement dosée en œstrogènes mais la contraception œstroprogestative devra être introduite après contrôle de la normalisation du bilan hépatique après l'accouchement. Un dosage des transaminases sous contraception œstroprogestative pourra être réalisé. Les contre-indications vasculaires ou hépatiques autres de la prise d'une contraception œstroprogestative doivent être respectées [93–95].

6. Conclusion

Même si la qualité de la preuve des études concernant la cholestase gravidique reste faible, il y a un fort consensus en France sur la façon de prendre en charge les femmes ayant une cholestase gravidique. Le traitement de référence de la cholestase gravidique est l'acide ursodésoxycholique. Une surveillance biologique des acides biliaires et des transaminases est recommandée sans qu'une fréquence de surveillance puisse être déterminée. Il est recommandé d'induire la naissance en cas de concentration d'acides biliaires $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ à partir de 36 SA pour réduire la morbidité périnatale, en particulier la MFIU. En cas de concentration d'acides biliaires $< 100 \mu\text{mol/L}$, il est recommandé d'informer de la possibilité d'induire la naissance entre 37⁺⁰–39⁺⁶ SA pour réduire la morbidité périnatale.

Déclaration de liens d'intérêts

Loïc Sentilhes a participé à des réunions de conseil pour Ferring, GSK, Dilafor et Bayer, et a participé à des symposiums pour Ferring, GSK, Bayer et Norgine dans les trois dernières années. Denis Gallot a participé à des réunions de conseil, des webinaires et des

symposiums pour Norgine dans les trois dernières années. Charles Garabédian a participé à des réunions de conseil pour Bioserenity et a participé à des symposiums pour Ferring et General Electrics dans les trois dernières années. Thomas Schmitz a participé à des réunions de conseil pour Dilafor dans les trois dernières années. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableaux S1–S10. Matériels complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et [doi:10.1016/j.gofs.2023.09.004](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2023.09.004).

Références

- [1] Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37(2):118–26. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.09.007>.
- [2] Pusi T, Beuers J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(1):26. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-26>.
- [3] Ovidia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio 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* 2019;393(10174):899–909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4).
- [4] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):120–33. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000346>.
- [5] Marschall H-U, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58(4):1385–91. <https://doi.org/10.1002/hep.26444>.
- [6] Azria E. The use of progestatives for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(10):1280–98. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.012>.
- [7] Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. *J Clin Med* 2020;9(5):1361. <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>.
- [8] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63(1):134–51. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000495>.
- [9] 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.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.026>.
- [10] 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. <https://doi.org/10.1002/hep.26617>.
- [11] Manna LB, Ovidia C, Lövgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG* 2019;126(13):1633–40. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15926>.
- [12] Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:180–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.
- [14] South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice. Obstetric cholestasis [internet]. April 2016. Disponible sur : [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepatic+cholestasis+of+pregnancy_PPG_v4_0.pdf?MOD=AJPERES&C\[Internet\]A-CHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-c0J9q \(consulté le 14/09/2023\)](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepatic+cholestasis+of+pregnancy_PPG_v4_0.pdf?MOD=AJPERES&C[Internet]A-CHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-c0J9q (consulté le 14/09/2023)).
- [15] Government of Western Australia Department of Health. Cholestasis in pregnancy. April 2016. Disponible sur : [https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obst-Gyn-Guidelines/Cholestasis-In-Pregnancy.pdf?thn=0 \(consulté le 14/09/2023\)](https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obst-Gyn-Guidelines/Cholestasis-In-Pregnancy.pdf?thn=0 (consulté le 14/09/2023)).
- [16] American College of Gastroenterology. <http://www.gi.org/>. (Accessed September 10, 2017).
- [17] Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine – section on maternal disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(8):922–39. <https://doi.org/10.1055/a-1386-3912>.
- [18] Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(2):B2–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002>.
- [19] Girling J, Knight CL, Chappell L, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: green-top guideline No.

- 43 June 2022. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2022;129(5):e95–114. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17206>.
- [20] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129(3):894–901. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.019>.
- [21] Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31270-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31270-X).
- [22] Egan N, Bartels A, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG* 2012;119(4):493–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03245.x>.
- [23] Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD012546. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012546.pub2>.
- [24] Brites D, Rodrigues CMP, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80(1):31–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00086-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00086-4).
- [25] Adams A, Jacobs K, Vogel RI, Lupo V. Bile acid determination after standardized glucose load in pregnant women. *AJP Rep* 2015;5(2):e168–71. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555128>.
- [26] Mitchell A, Ovadia C, Syngelaki A, Souretis K, Martineau M, Girling J, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG* 2021;128(10):1635–44. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16669>.
- [27] Huiri M, Seravalli V, Lippi C, Tofani L, Galli A, Petraglia F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – time to redefine the reference range of total serum bile acids: a cross-sectional study. *BJOG* 2022;129(11):1887–96. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17174>.
- [28] Obstetric cholestasis (green-top guideline No. 43) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists., August 9 2022. Disponible sur : <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/> (consulté le 14/09/2023).
- [29] Donet A, Girault A, Pinton A, Lepercq J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: is a screening for differential diagnoses necessary? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(10):101907. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101907>.
- [30] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344:e3799. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3799>.
- [31] Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7(7):CD000493. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub3>.
- [32] 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* 1996;52(2):133–40. [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02528-6](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(95)02528-6).
- [33] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42(6):1399–405. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20952>.
- [34] Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LÅ, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008;47(2):544–51. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21987>.
- [35] Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Eklblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):541–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2995-5>.
- [36] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27(6):1022–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80146-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80146-8).
- [37] 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* 2012;143(6):1492–501. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004>.
- [38] 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). *Medicine* 2016;95(40):e4949. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004949>.
- [39] Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984;4(2):274–8. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840040217>.
- [40] Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990;37(Suppl. 2):122–5 [PMID: 2083923].
- [41] Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al. S Adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991;13(6):1084–9.
- [42] Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1998;105(11):1205–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb09976.x>.
- [43] Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *JAMA* 2020;323(19):1924–33. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3937>.
- [44] Riikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkilä K, Tuomi AM, Miettinen TA. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(4):260–4 [PMID: 10746839].
- [45] Kaaja RJ, Kontula KK, Rähä A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal: a preliminary study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(2):178–81. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529409090459>.
- [46] Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane database Syst Rev* 2014;2014(11):CD006137. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006137>.
- [47] Mattered U, Böhrer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as “add-on” therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane database Syst Rev* 2019;1(1):CD012167. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.
- [48] Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal pruritus: the battle for a peaceful night's sleep. *Int J Mol Sci* 2016;17(3):425. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17030425>.
- [49] <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=atarax>.
- [50] Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(7):547–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00074-1).
- [51] Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med* 2018;379(6):513–23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800566>.
- [52] Fioreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67(2):109–13. [http://dx.doi.org/10.1016/0301-2115\(96\)02442-6](http://dx.doi.org/10.1016/0301-2115(96)02442-6).
- [53] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34(5):383–91. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2006.077>.
- [54] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Camerani I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111(1):17–21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00029.x>.
- [55] Zhang L, Liu XH, Qi HB, Li Z, Fu XD, Chen L, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(19):3770–6.
- [56] Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(7):632–41. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30544-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30544-2).
- [57] Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:59–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.020>.
- [58] Hague WM, Callaway L, Chambers J, Chappell L, Coat S, de Haan-Jebbink J, et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of Ursodeoxycholic acid with Rifampicin in the management of women with severe early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21(1):51. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03481-y>.
- [59] Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Edwards LA, Langedijk J, Geenes V, Chambers J, et al. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: case series and mechanism of action. *J Clin Apher* 2018;33(6):638–44. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21654>.
- [60] Heerkens M, Dedden S, Scheepers H, Van Paassen P, Masclee A, de Dier-Smulders C, et al. Effect of plasmapheresis on cholestatic pruritus and autotaxin activity during pregnancy. *Hepatology* 2019;69(6):2707–10. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30496>.
- [61] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008;22(5):505–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/969826>.
- [62] Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):2088–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.048>.
- [63] Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, Rabelink TJ, van Lith JMM, Sueters M, et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;260:29–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.027>.

- [64] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40(2):467–74. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20336>.
- [65] Fleming J, Seed PT, Smith A, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG* 2021;128(6):1066–75. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16567>.
- [66] Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(3):240–5.
- [67] Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, Seed P, Shennan AH, Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):585–95. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.633>.
- [68] Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1274. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70059-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70059-0).
- [69] Favre N, Abergel A, Blanc P, Sapin V, Roszyk L, Gallot D. Unusual presentation of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy leading to fetal death. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 2):491–3. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a0a81a>.
- [70] Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):528–31. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818db1c9>.
- [71] Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 2):458–60. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000187951.98401.f7>.
- [72] Sheibani L, Uhrinak A, Lee RH, Fong A, Pathak B. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the effect of bile acids on fetal heart rate tracings. *Obstet Gynecol* 2014;123:785–9S. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000447401.84270.a7>.
- [73] Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(11):1137–43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06791.x>.
- [74] 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* 1994;170(3):890–5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70304-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70304-3).
- [75] Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 1):957–60. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)80031-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)80031-7).
- [76] Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22(2):91–4. [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(84\)90019-5](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(84)90019-5).
- [77] Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991;19(5):351–5. <http://dx.doi.org/10.1515/jpme.1991.19.5.351>.
- [78] Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(6):975–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1052-x>.
- [79] Suri V, Jain R, Aggarwal N, Chawla YK, Kohli KK. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(6):1419–24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2482-4>.
- [80] Ozyuncu O, Orgul G, Ozten G, Yurdakok M, Beksac MS. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Exp Hepatol* 2019;5(4):289–93. <http://dx.doi.org/10.5114/ceh.2019.88616>.
- [81] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):189–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.058>.
- [82] Lo J, Shaffer BL, Allen AJ, et al. ICP and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(18):2254–8. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.984605>.
- [83] Puljic A, Kim E, Page J, 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;212(5):667. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.012> [e1–5].
- [84] Nielsen JH, Lykke JA. Differentiated timing of induction for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy – a historical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100(2):279–85. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13998>.
- [85] Lindor K, Lee R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Uptodate 2021 [internet]. Disponible sur : <https://medlib.ir/uptodate/show/3560> (consulté le 13/09/2023).
- [86] Center for Disease Control and Prevention. Recommendation of the U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (U.S. MEC) [internet] 2020. Disponible sur : https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/contraception_guidance.htm (consulté le 13/09/2023).
- [87] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline Panel C, Panel m, representative EGB, EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
- [88] Larrey D, Meunier L, Valla D, Hillaire S, Hernandez-Gea V, Dutheil D, et al. Drug induced liver injury and vascular liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(4):471–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
- [89] Chitturi S, Farrell GC. Adverse effects of hormones and hormone antagonists on the liver. Drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, De Leve LD, editors. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed., London: Academic Press; 2013. p. 605–19.
- [90] Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26(2):358–64. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260216>.
- [91] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker J, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111(7):679–81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x>.
- [92] Molsa A, Turunen K, Mattila KJ, Sumanen M. Unnecessary confusion about family planning after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Contraception* 2012;86(6):639–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.05.149>.
- [93] Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, et al. Contraception: CNGOF guidelines for clinical practice (short version). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(12):760–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.012>.
- [94] Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF contraception guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(12):823–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.007>.
- [95] Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccah-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception and cancer: CNGOF contraception guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(12):834–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.010>.