

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 1 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : 01/06/2023</b>

	<b>NOM</b>	<b>FONCTION</b>	<b>DATE</b>
<b>REDACTION</b>	Diane Saxod	Interne	01/06/2023
	di Donato Emmeline	CCA	
<b>VERIFICATION/ APPROBATION</b>	Guerby Paul	PU-PH	01/06/2023

<b>ANNEE DE REVISION (PERIODICITE)</b>
<b>2026</b>

<b>HISTORIQUE DES MODIFICATIONS</b>		
<b>N°version</b>	<b>Date</b>	<b>Nature</b>
<b>1</b>	<b>15/01/2013</b>	<b>Création</b>
<b>2</b>	<b>21/09/2015</b>	<b>Mise au format GED Sharepoint*</b>
<b>3</b>	<b>01/06/2023</b>	<b>Mise à jour</b>

*\*Document préexistant (protocole N°25), mis en version 2 lors du passage au format GED Sharepoint sans révision*

**MOT(S) CLE(S) : CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)**

## SOMMAIRE

I. OBJET .....	2
II. DOMAINE D'APPLICATION.....	2
III. DOCUMENTS DE REFERENCE.....	2
IV. DOCUMENTS ASSOCIES .....	2
V. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS .....	2
VI. DESCRIPTIF .....	3

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 2 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : //2023</b>

## I. OBJET

Le document décrit la prise en charge de cholestase intrahépatique gravidique.

## II. DOMAINE D'APPLICATION

Ce document s'applique aux professionnels médicaux et soignants de PDV.

## III. DOCUMENTS DE REFERENCE

/

## IV. DOCUMENTS ASSOCIES

/

## V. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 3 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : 01/06/2023</b>

## VI. DESCRIPTIF

**Prévalence** = 1% des grossesses en France

(1% des grossesses à travers le monde, fréquence majorée dans les pays scandinaves et d'Amérique latine (Bolivie, Chili)) ; (5 à 20% avec AB sup à 40)

### Facteurs de risque :

- Age > 35 ans
- Antécédent personnel de cholestase gravidique
- Grossesses multiples
- FIV
- Hépatite chronique (virale, auto immune, hépatopathie, hépatite médicamenteuse...)
- Calculs biliaires
- Prédisposition génétique : familles avec mutations

### Conséquences :

- **Sur le plan maternel :**
  - Mortalité nulle
  - Morbidité : impact négatif du prurit insomniant sur le bien être émotionnel maternelle
- **Sur le plan fœtal (en l'absence de traitement) :**
  - Risque MFIU très rare, imprévisible, brutale, sans signes avant-coureurs (si **acides biliaires**  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  et **AG**  $> 36 \text{ SA}$ )
  - Risque de prématurité : 15 à 60% (prématurité spontanée et induite) 6.7% de prématurité spontanée en dessous de 40 d'ABT ; 8.9% pour les ABT entre 40 et 100 ; 16,5% au-delà de 100 d'ABT)
  - Pas de risque de RCIU, ni d'oligoamnios

### 1- Clinique :

- Prurit isolé (dans 95% des cas),
- Principalement au 3<sup>ème</sup> trimestre (25% au 2<sup>ème</sup> TM et 10% au 1<sup>er</sup> TM)
- Prédominance aux extrémités (paume des mains plante des pieds)
- Nuit > jour, occasionnel puis permanent
- Ictère rarement (10-20%)
- Critères négatifs : absence de fièvre, de vomissement, de lésions cutanées ou d'insuffisance hépatocellulaire
- Disparaît dans les jours suivant l'accouchement

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 4 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : 01/06/2023</b>

## 2- Bilan initial devant une suspicion clinique de cholestase :

### \* Bilan de première intention devant un prurit clinique :

- Bilan hépatique : ASAT (TGO) + ALAT (TGP)
- Bilirubine (totale et directe)
- Acides biliaires totaux (ABT) à jeun (à faire à l'hôpital - non remboursé)

→ PAS d'autre bilan nécessaire !

### \* En cas de symptômes faisant évoquer un diagnostic différentiel ou de forme précoce (<28SA) ou sévère (cytolyse > 10N ou AB ≥ 100µmol/l) :

(Après interrogatoire et examen physique, recherchant la présence d'un ictère, de fièvre, de douleurs, de signes fonctionnels digestifs, d'une hypertension artérielle)

- Bilan vasculo-rénal
- Urée, créatinine, acide urique, NG plaquettes, LDH, GGT, PAL, protéinurie/créatininurie sur échantillon
- Ionogramme sanguin
- Taux de Prothrombine (TP abaissé si hypovitaminose K)
- Sérologies hépatites virales A, B, C, E
- Sérologies CMV, HSV, EBV, VIH
- Échographie hépatobiliaire (recherche pathologie hépatobiliaire, dilatation des voies biliaires, présence de calculs)

### \* Devant une forme sévère et/ou précoce après bilan de première intention :

- Avis hépatologue +/- Bilan d'auto-immunité (AC anti-mitochondries pour la cirrhose biliaire primitive), bilan génétique ....

## 3- Critères diagnostiques :

Prurit évocateur associé à une anomalie biologique :

ALAT (TGP) majorées : > 2 N

ET/OU

Acides biliaires à jeun > 10 µmol/l

(A noter que dans 85% des cas les ALAT seront entre 2N et 10N)

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 5 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : 01/06/2023</b>

#### **4- Diagnostic différentiel :**

La cholestase est avant tout un *diagnostic d'élimination*.

- En cas de **prurit isolé**, évoquer les affections dermatologiques spécifiques de la grossesse :
  - Pemphigoïde de grossesse
  - Impétigo herpétiforme
  - PUPP (*Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy*) = Dermatose prurigineuse de la grossesse
    - Avis dermato : 23868 en semaine, penser à prendre des photos des lésions.
- En cas d'**ictère**, penser à éliminer les pathologies suivantes :
  - Hépatites virales (A, B, C, E), autres virus (CMV, EBV...)
  - Hépatotoxicité médicamenteuse (rechercher notamment : progestérone, aldomet®, largactil®...)
  - Cholestase extra-hépatique (obstacle sur les voies hépatobiliaires extra-hépatiques)
  - Stéatose gravidique aiguë (cf annexe)
  - Plus rarement hépatopathie chronique révélée par la grossesse (notamment la cirrhose biliaire primitive)

#### **5- En cas de prurit évocateur isolé sans anomalie biologique :**

- En cas de persistance des symptômes, le bilan est à renouveler après 5 à 7 jours

#### **6- Critères de gravité :**

- **Antécédent de MFIU dans un contexte de cholestase**
- **Acides biliaires totaux  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$  quel que soit le terme de la grossesse**
- Critère de gravité secondaire : n'ayant pas montré de lien avec le risque de MFIU
  - Réascension franche secondaire des ABT sous traitement
  - ALAT  $> 10\text{N}$
  - Grossesse gémellaire

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 6 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : //2023</b>

### 7- Stratégie thérapeutique :

- Arrêt (+/- remplacement) des traitements pouvant être en cause : (Aldomet®, macrolides, ...), et réflexion en cas de prise d'autres traitements (antiépileptiques, antiviraux, ...)  
→ Possibilité de contacter CRPV si nécessaire : 0561255112
- **Acide Ursodesoxycholique** : 500 mg matin et soir à poursuivre **jusqu'à l'accouchement**, Posologie à augmenter si non amélioration du bilan hépatique ou prurit résistant (posologie maximale : 2 g)
  - Molécules disponibles attention aux posologies : Delursan® 250mg, Cholurso® 250 ou 500 mg, Ursolvan® 200mg

*A noter : Sous traitement, diminution du prurit de 30% en moyenne et amélioration du bilan biologique avec réduction en moyenne de 20 d'ABT et de 70UI sur les ALAT. Diminution de la prématurité fœtale.*

NB : En cas d'ATCD de cholestase gravidique ou de notion de mutation MDR3 positive, l'acide Ursodesoxycholique sera débuté dès le début du prurit.

- **Traitement symptomatique** du prurit par
  - Anti-histaminiques H1
  - Polaramine 2mg, 1cp x2/j (jusqu'à 4 à 6/j)
  - Hydroxyzine Atarax® 25 à 50 mg/j (mais attention à l'utilisation au long cours car risque d'imprégnation chez le nouveau-né)
  - Emollient topique
- PAS de corticothérapie anténatale si cholestase isolée
- PAS de supplémentation vitamine K systématique

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 7 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO- Version : 3 Date d'application : //2023</b>

### **8- Surveillance :**

- Pas d'hospitalisation systématique si cholestase gravidique
- Hospitalisation si suspicion de diagnostic différentiel, cholestase sévère (ABT $\geq$ 100 $\mu$ mol/L, ALAT $>$ 10N) ou précoce (< 28SA) le temps du bilan complémentaire
- Surveillance en BDJ une fois par semaine :
  - Clinique : Prurit, MAF, CU +/-TV (cf risque de prématurité)
  - Bilan biologique : bilan hépatique avec ASAT ALAT et ABT à jeun
  - RCF
  - Echographie : pas d'échographie supplémentaire
- Pas de surveillance SF à domicile nécessaire

### **9- Terminaison de la grossesse**

- **Présence d'un signe de gravité** : ABT $\geq$ 100 $\mu$ mol/L pendant la grossesse (à n'importe quel moment de la grossesse) ou ATCD de MFIU avec cholestase
  - ⇒ Déclenchement à partir de 36 SA, à discuter en fonction du tableau clinique, des antécédents. (risque de mfiu après 36sa : 3.5%)
- **Absence de signe de gravité majeur** :
  - ⇒ Déclenchement à partir de 37 jusqu'à 39+6 SA
 Terme à discuter en fonction du prurit maternelle, de signes de gravité secondaire (réascension franche secondaire des ABT sous traitement, ALAT  $>$ 10N, gémellaire)

NB : Tous les modes de déclenchement sont possibles en particulier pas de contre-indication aux prostaglandines

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 8 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

## 10- Évolution en post-partum :

### *\* Évolution immédiate*

- Évolution rapidement favorable (>2 jours en post-partum)
- Allaitement non contre-indiqué

### *\* Évolution ultérieure (à distance)*

- Vérifier la normalisation des signes cliniques et du bilan biologique à 1 mois du post-partum : **ASAT (TGO) et ALAT (TGP), Bilirubine (totale et directe)**
  - ⇒ Si persistance de la cytolysé hépatique : consultation hépatologue
- Possibilité d'une contraception par pilule oestro-progestative après contrôle de la normalisation du bilan hépatique. Risque de récurrence du prurit et de la cytolysé.
- Pilule microprogestative autorisée en cas de cholestase non sévère (ABT<100µmol/L, ALAT<10N) sinon attendre la normalisation du bilan hépatique.
- Prévenir la patiente du risque de récurrence fréquente en cas de nouvelle grossesse (40 à 70%) et de la nécessité de consulter précocement (contrôle mensuel de la biologie hépatique). Le traitement par acide Ursodesoxycholique devra être débuté dès le début du prurit.

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 9 / 8</b>
PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

## Annexe : STEATOSE HEPATIQUE AIGUE GRAVIDIQUE - SHAG (P Salmon, Y Offringa)

### I. GENERALITES

**Incidence** = 5 à 10 pour 100 000 grossesses en France

**Etiologie** : le plus souvent indéterminée

Quelques pistes :

- Plus fréquent lorsque le fœtus est atteint d'un déficit en B oxydation des acides gras à longue chaîne → accumulation des AG à longue chaîne chez le fœtus → passage dans la circulation maternelle → stéatose hépatique par accumulation dans les hépatocytes → insuffisance hépatocellulaire aigue
- Transmission récessive de ce déficit =
  - mère porteuse asymptomatique mais plus sensible à l'accumulation des AG
  - fœtus hétérozygote

**Terrain** :

- Nullipare
- Grossesse multiple
- HELLP - PE associée
- ATCD SHAG
- IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>

**Période** : de 28SA à J2 du post-partum (90% au 3<sup>ème</sup> trimestre - 10% en PP)

### II. DIAGNOSTIC - CRITERES DE SWANSEA

**Critères positifs : Association de ≥ 6 de ces critères**

#### **CLINIQUE**

- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Polyurie - polydipsie
- Encéphalopathie

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 10 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

### **BIOLOGIQUE**

- Elévation de la bilirubine  $> 14 \mu\text{mol/L}$
- Hypoglycémie  $< 4 \text{mmol/L}$
- Elévation de l'acide urique  $> 340 \mu\text{mol/L}$
- Hyperleucocytose  $> 11 \text{G/L}$
- Elévation des transaminases  $> 42 \text{UI/L}$
- Hyperammoniémie  $> 47 \mu\text{mol/L}$
- Insuffisance rénale avec créatinine  $> 150 \mu\text{mol/L}$
- Coagulopathie PT  $> 14 \text{s}$  ou PTT  $> 34 \text{s}$

### **ECHOGRAPHIQUE**

- Présence d'ascite ou foie brillant à l'échographie

### **HISTOLOGIQUE**

- Stéatose micro vésiculaire à la biopsie hépatique

**Critères négatifs** : Absence d'autre diagnostique alternatif

**Diagnostic de certitude** : Ponction biopsie hépatique = stéatose micro vésiculaire

## III. BILAN INITIAL DEVANT UNE SUSPICION DE SHAG

### **Clinique** :

Constantes : TA, pouls, température, poids

BU

Interrogatoire

### **Biologique** :

NFS

Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, gamma-GT, LDH, bilirubine totale et conjuguée

Ionogramme, urée, créatininémie

Bilan de coagulation

Ammoniémie

Glycémie

Seule la version informatique fait foi

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 11 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

ECBU

Recherche de protéinurie, hématurie (DD)

Sérologies virales VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, EBV si doute sur hépatite virale aigüe

Toxoplasmose

ABT si doute sur cholestase gravidique

**Echographique :**

Foie hyperéchogène

Pas d'anomalie des doppler

**IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

- En cas de protéinurie positive, penser à éliminer une pré-éclampsie (100 fois plus fréquent), un HELLP syndrome (7 fois plus fréquent)
- En cas de douleurs épigastriques post prandiales penser à éliminer une colique hépatique, migration lithiasique, cholécystite, pancréatite aigüe
- En cas de cytololyse, penser à éliminer les pathologies suivantes :
  - Cholestase aigüe gravidique
  - Hépatites virales (A, B, C, E), autres virus (CMV, EBV, VIH...)
  - Hépatotoxicité médicamenteuse (rechercher notamment: progestérone, aldomet ®, largactil®...)
  - Cholestase extra-hépatique (obstacle sur les voies hépatobiliaires extra-hépatiques)
    - Plus rarement hépatopathie chronique révélée par la grossesse (notamment la cirrhose biliaire primitive)

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 12 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> <b>Date d'application : 15/01/2013</b>

	SHAG	PE	HELLP	Cholestase gravidique	Hépatite aiguë virale	Pathologies biliaires (colique hépatique, cholécystite, angiocholite, PA)
Fréquence	1	x94	x7,5			
Symptômes	Malaises Nausées / vomissements Douleurs abdominales Ictère	Céphalées Douleurs abdominales ou épigastriques Acouphènes - phosphènes CÉdèmes	Céphalées Douleurs abdominales ou épigastriques Vomissements Hématurie CÉdèmes	<b>Prurit</b> Ictère	Ictère Douleurs hypocondre droit ou épigastrique	Douleurs hypocondre droit ou épigastrique post-prandiales Vomissements +/- Ictère +/- Fièvre
Biologie	Hypoglycémie Hypotriglycéridémie Hypocholestérolémie Hyperuricémie - IR Cytolyse hépatique Baisse FII antithrombine	Elévation créatininémie et hyperuricémie <b>Protéinurie</b>	Anomalies moins importantes + Hémolyse <b>Protéinurie</b>	Elévation des PAL et gamma GT +/- transaminases	Cytolyse hépatique Troubles de la coagulation	Cytolyse hépatique Hyperbilirubinémie <b>Sd inflammatoire</b> <b>Lipase augmentée</b>

- Métastases hépatiques de cancers (digestif, sein, ...)

## V. COMPLICATIONS

### 1- Maternelles

- Insuffisance hépatique
- Atteinte multi-organe :
  - Coagulopathies : thrombopénie et thrombopathie, CIVD
  - Hémorragies : atonie utérine, trouble de coagulation, hémorragie intra-abdominale
  - Rénale : IRA, diabète insipide par augmentation de vasopressine
  - Encéphalopathie : HTIC, œdème cérébral peut rapidement progresser vers convulsion, coma, AVC
  - Pancréas : pancréatite → pseudokystes secondaires, hémorragie, nécrose
  - Foie : hématome intrahépatique, rupture, infarctus
  - Poumon : SDRA, OAP
- Décès

### 2- Fœtales

- Prématurité induite
- MFIU
- Nourrisson : hypoglycémies, encéphalopathie, myopathie, mort subite

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 13 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

## VI. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

- **Urgence obstétricale** :
  - Hospitalisation
  - Transfert en maternité de niveau 3
  - Accouchement par voie basse si possible, par césarienne si signes de gravité (65% césarienne)
  - RCF 3 fois par jour
  
- **Anesthésie, réanimation** :
  - Type d'analgésie à discuter avec l'équipe d'anesthésie en fonction des anomalies biologiques et de l'urgence (+/- TAP bloc)
  - Surveillance rapprochée des constantes
  - Maintien hémodynamique stable : remplissage vasculaire +/- amines vasopressives
  - Correction des troubles osmolaires (hypoglycémie)
  - Arrêt des traitements à métabolisme hépatique
  - Réanimation (correction des troubles de coagulation, transfusion (65%), dialyse, échanges plasmatiques, intubation, ventilation)
  - Surveillance HTIC : si signes HTIC = monitoring PIC
  - Risque accru d'HPP
  - Rarement transplantation hépatique

<b>PROTOCOLE</b>	<b>Page : 14 / 8</b>
<b>PDV – CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE (CIG)</b>	<b>Indexation : PDV-PRO-049</b> <b>Version : 2</b> Date d'application : 15/01/2013

## VII. EVOLUTION EN POST-PARTUM

### \* *Evolution*

- Évolution rapidement favorable : normalisation du bilan hépatique et rénale dans les semaines suivant la naissance  
→ bilan biologique à réaliser une fois par semaine dans le post-partum jusqu'à normalisation, Allaitement non contre-indiqué

### \* *Grossesses ultérieures*

- Peu d'étude sur la récurrence lors des prochaines grossesses car faible prévalence
- Suivi médecin
- Suivi biologique une fois par semaine pour dépister au plus tôt l'apparition d'un SHAG