

Titre: ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES) : a randomised controlled trial.

Auteurs: Chappell LC et coll **Source:** Lancet 1 aout 2019. Doi.org/10.1016/So140-6736(19)31270-X

Type d'étude : Randomisée, contrôlée à double aveugle, multicentrique (33), 23/12/2015 à 7/8/2018

Pays: Angleterre et Pays de Galles

Buts : Étudier les issues périnatales sous traitement par acide ursodéoxycholique (URSO) dans la cholestase intrahépatique de grossesse.

Méthodologie: Cholestase définie par prurit et acides biliaires (AB) > à la normale locale (le plus souvent 14 µmol/L). Randomisation 1/1 selon le centre, l'AG, le nombre de fœtus et le niveau maximum d'AB, mais avec 'minimisation'. Dose de départ d'URSO 500mg bid. Possibilité d'augmenter jusqu'à 2000mg ou de diminuer à 500mg die selon le clinicien. La prise en charge après randomisation (compris dosage des AB, médication, surveillance, induction, etc.) entièrement laissée au MD traitant.

Issue primaire: Issue composite : MIU ou décès postnatal jusqu'à 7 jours de vie ou prématurité ou admission à l'unité néonatale (pas forcément soins intensifs) >4h. **Issues secondaires :** AB, ALT, intensité du prurit (échelle sur 100; une différence de 30 étant le minimum pour parler de changement), DG, induction, pertes sanguines à l'accouchement, mode d'accouchement, poids de naissance du BB, méconium, Apgar, Ph du cordon, nombre de nuits à l'unité néonatale, couts, effets secondaires.

Critères d'inclusions : âge ≥18 ans, âge gestationnel (AG) 20-40.6 sem, grossesse unique ou gémellaire.

Critères d'exclusions : fœtus avec malformation congénitale, accouchement prévu dans les 48h, incapable de donner un consentement, ou allergie à l'URSO ou composantes du placebo.

Analyses : Analyse par intention de traiter. Calcul de puissance basé sur 40% de l'issue composite dans le groupe placebo et 27% dans le groupe URSO. Ajustement pour les paramètres utilisés dans la randomisation.

Résultats: 304 femmes sous URSO (322 BB) et 300 femmes sous placebo (318 BB).

Population à majorité caucasienne, jeune, et multipare. À la randomisation 10% ≥ 37 semaines, **76% avec des AB <40 µmol/L**, 50% avec antécédent personnel de cholestase, 48% déjà sous traitement de cholestase (mais 5% sous URSO).

Issue primaire : **23% sous URSO vs 27% sous placebo** (RCa 0.85, IC 95% 0.62-1.15), avec prématurité 17% vs 20% et admission à l'unité néonatale 14% vs 17%. 1 perte fœtale sous URSO et 2 sous placebo. Pas de différence si le taux d'AB de départ (<>40 µmol ou <>100 µmol/L).

Paramètres démontrant une différence **statistiquement significative:** Prurit moins intense sous URSO mais non considéré valable cliniquement (49.5 vs 56.9), ALT moins élevé sous URSO, AB **plus** élevés sous URSO (diminution dans les 2 groupes mais moins sous URSO), accouchement spontané moins élevé sous URSO, pertes sanguines à l'accouchement moins élevées sous URSO. Pas de différence concernant les effets secondaires et les raisons de l'arrêt des pilules (8% vs 10%).

Discussion des auteurs : Le fait que les AB diminuent sous placebo peut s'expliquer par le fait de la présence d'une autre maladie, ou l'évolution naturelle de la maladie chez certaines femmes. Le fait que les AB ne diminuent pas sous URSO peut s'expliquer par le fait que l'URSO est un AB et il est inclue dans les AB mesurés.

Forces : étude pragmatique, population représentative des femmes atteinte de cholestase, multicentrique, protocole rigoureux, taille de l'échantillon atteinte dans les temps voulus. Peu de biais de sélection, de performance, de détection. **Limitations :** incidence de l'issue primaire inférieure à ce qui avait été calculé : mais peu probable qu'une augmentation de la taille de l'échantillon ait donné des résultats différents car la différence entre les groupes n'est pas assez significative pour justifier un prolongement de l'étude et les femmes avec un dosage d'AB >40 µmol ne démontrent pas de diminution de l'issue primaire. **Conclusion des auteurs :** **L'URSO n'est pas efficace et son utilisation devrait être reconsidérée.** Le seul traitement efficace est l'accouchement.

Discussion du groupe : Une étude qui ébranle **nos croyances** et qui nous fait discuter! Elle s'adresse principalement aux femmes avec un niveau d'AB <40 μmol . L'étude est faussée par **le manque de puissance**. Il aurait fallu qu'ils doublent le nombre de patientes avec un taux d'AB <40 μmol pour avoir une différence statistiquement significative. Le protocole de suivi aurait pu être plus rigoureux. Nous sommes étonnés que l'URSO ne diminue pas le taux d'AB, le prurit et le bien être des femmes. Certaines d'entre nous pensent que l'URSO est efficace chez certaines femmes et pas chez d'autres, peu importe le niveau d'AB (qui n'est pas relié à l'intensité du prurit).

Conclusions : Cet article va probablement faire diminuer la prescription d'URSO. Par contre, nous n'avons pas décidé de le rayer de notre pharmacopée et nous continuerons de l'utiliser pour certaines femmes (ex : AP de diminution du prurit avec l'URSO, AP de MIU, etc.).