

JFHOD

2019
obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



GROSSESSE ET GESTION DES TRAITEMENTS

DR MARIA NACHURY
SERVICE DES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF
CHU LILLE

JFHOD

2019

obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS

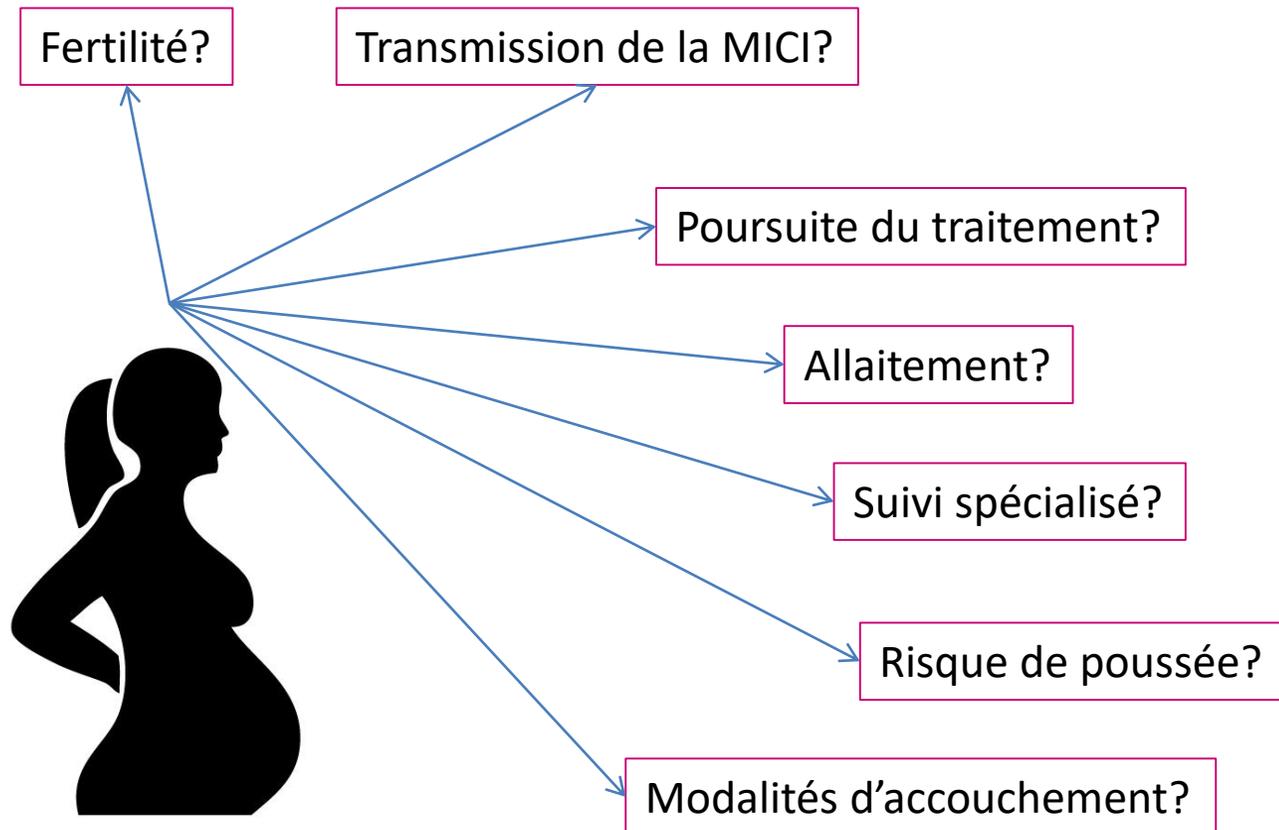


Liens d'intérêt

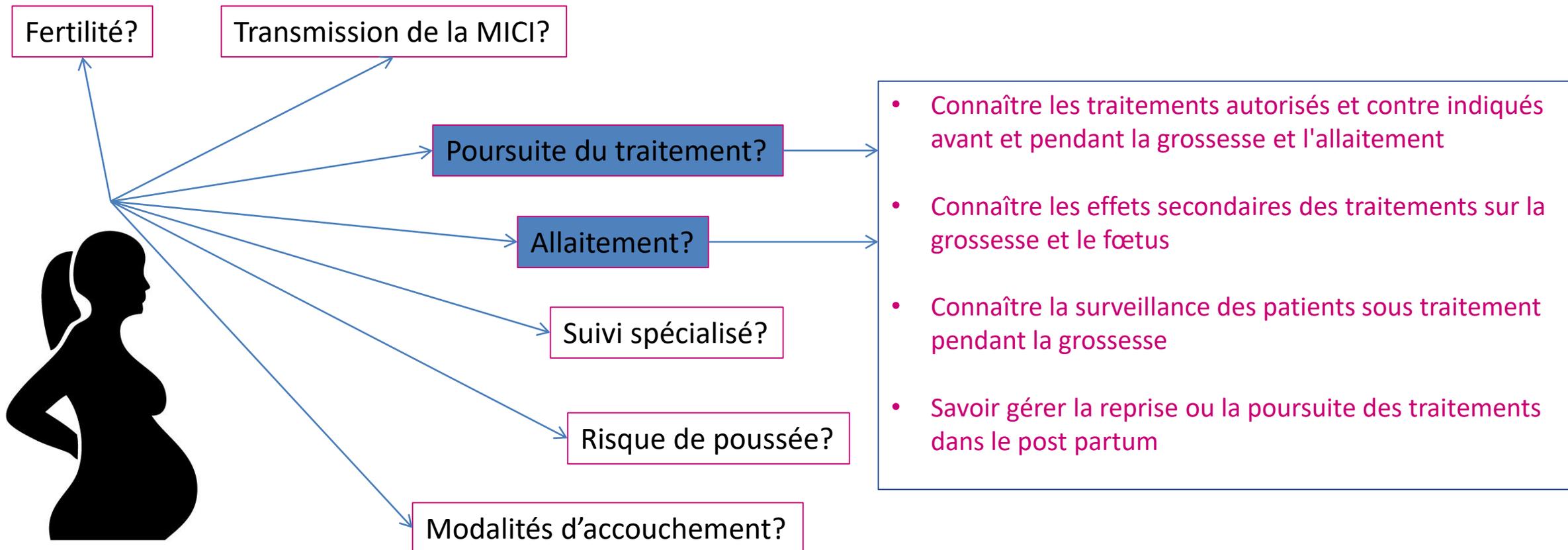
Abbvie, MSD, Takeda, Janssen, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Biogen, Mayoli

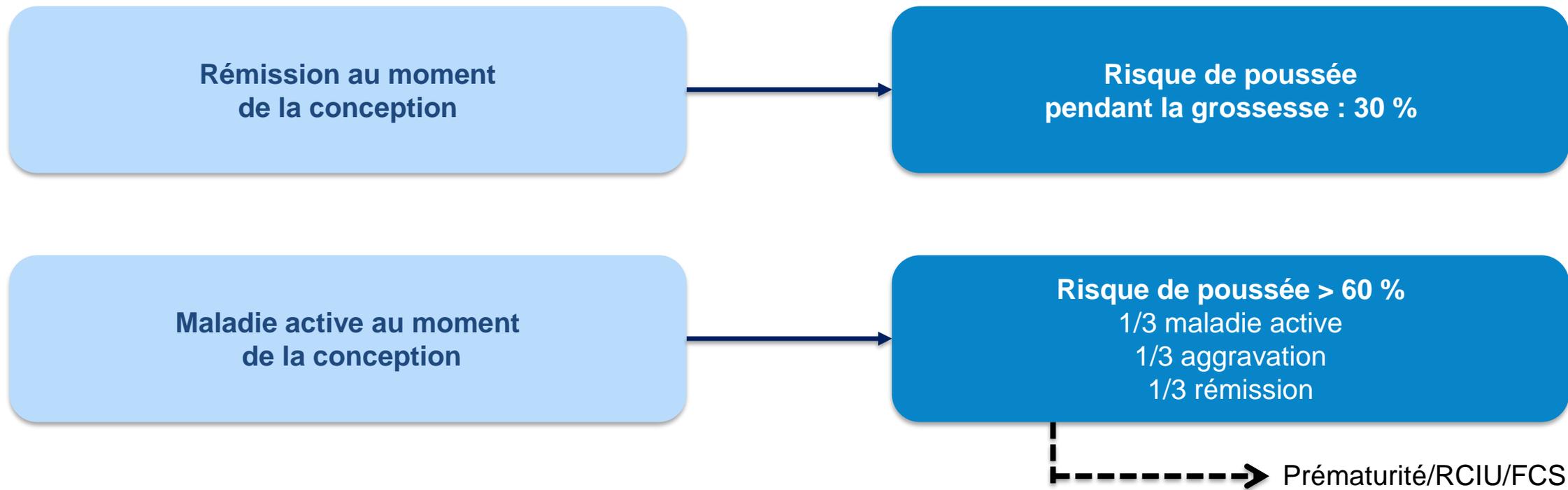


Un projet de grossesse soulève de multiples interrogations



Objectifs pédagogiques



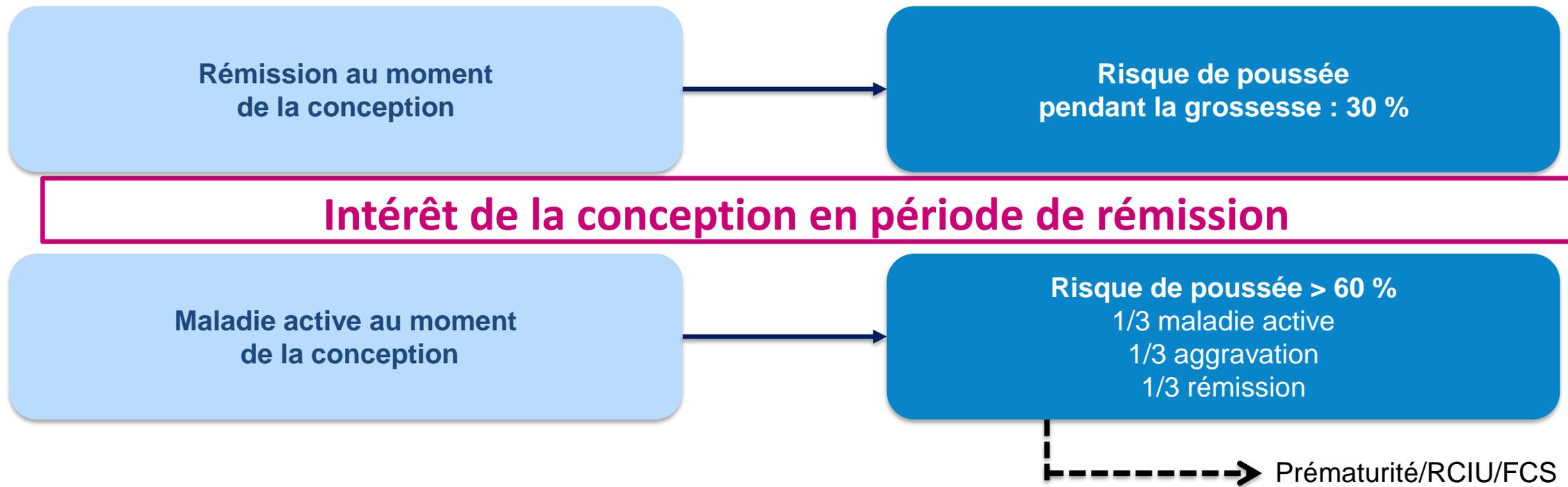


Statement 2. In women with IBD who are contemplating pregnancy, we recommend objective disease evaluation before conception to optimize disease management. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence.*



RCIU/FCS : retard de croissance intra-utérin/fausse couche spontanée.

Nielsen OH, et al. *Sand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
Nguyen GC, et al. *Gastroenterology* 2016;150(3):734-57.



Intérêt de la conception en période de rémission



Statement 2. In women with IBD who are contemplating pregnancy, we recommend objective disease evaluation before conception to optimize disease management. *GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence.*

RCIU/FCS : retard de croissance intra-utérin/fausse couche spontanée.

Nielsen OH, et al. *Sand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
Nguyen GC, et al. *Gastroenterology* 2016;150(3):734-57.

Prescription en cours de grossesse : 4 conduites à tenir dans les RCP

- **Utilisation possible ou envisageable**
 - fonction de la quantité et qualité des données humaines
 - et de la période concernée par les données
- **Utilisation à éviter par précaution**
 - données parcellaires mais pas d'élément inquiétant
- **Utilisation déconseillée**
 - suspicion (homme ou animal) à confirmer ou à infirmer

Ne sont pas des contre-indications

 <p>XXX + GROSSESSE = DANGER</p> <p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique</p>	 <p>XXX + GROSSESSE = INTERDIT</p> <p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Contre-indication

- **Utilisation contre-indiquée**
 - Risque prouvé chez l'homme
 - Si bénéfice maternel majeur sans alternative thérapeutique : jamais contre-indiqué en cours de grossesse

1- Sulfasalazine et 5-ASA

- Méسالamine/mésالazine
 - Innocuité de l'utilisation du 5-ASA pendant la grossesse
 - Y compris pour des doses supérieures à 3 g/jour
- Sulfasalazine (Salazopyrine©)
 - Nécessité d'une co-prescription d'acide folique (2 mg/j) avant la conception et pendant la grossesse
 - Chez l'homme, des cas d'oligospermie réversible sont décrits

Table 5. Adjusted ORs for the Risk of Major Congenital Anomalies in Children of Women With IBD Prescribed 5-aminosalicylates, Steroids, or Azathioprine in the First Trimester, Compared With Those of Women With IBD not Given That Drug (N = 1703)

	Major congenital anomalies		
	n	n/10,000	Adjusted OR ^a (95% CI)
5-aminosalicylates (n = 551)			
Any major congenital anomalies	13	236	0.82 (0.42–1.61)
Heart	4	73	0.66 (0.18–2.48)
Limb	2	36	1.40 (0.18–11.02)
Genital system	2	36	0.71 (0.15–3.35)
Corticosteroids (n = 209)			
Any major congenital anomalies	3	144	0.48 (0.15–1.50)
Heart	2	96	0.99 (0.22–4.39)
Limb	0	—	—
Genital system	1	48	0.91 (0.13–6.20)
Azathioprine/6-mercaptopurine^b (n = 149)			
Any major congenital anomalies	5	336	1.27 (0.48–3.39)
Heart	2	134	1.56 (0.29–8.26)
Limb	0	—	—
Genital system	2	134	3.37 (0.64–17.73)

^aORs were adjusted for maternal age in 3 categories: calendar year period of childbirth, Townsend Deprivation Index, and maternal smoking status.

^bThe results were similar after assessing women prescribed azathioprine 12 weeks before or after conception.

2- Corticostéroïdes

- *Prednisonne et prednisolone peuvent être utilisés sans restriction particulière pendant la grossesse*

- Le fœtus n'est exposé qu'à 10% de la dose maternelle
- Pas de sur risque d'anomalies congénitales, d'infections ou de retard de développement
- Sur-risque maternel de diabète gestationnel

- Peu de données publiées avec le budésonide

Table 5. Adjusted ORs for the Risk of Major Congenital Anomalies in Children of Women With IBD Prescribed 5-aminosalicylates, Steroids, or Azathioprine in the First Trimester, Compared With Those of Women With IBD not Given That Drug (N = 1703)

	Major congenital anomalies		
	n	n/10,000	Adjusted OR ^a (95% CI)
5-aminosalicylates (n = 551)			
Any major congenital anomalies	13	236	0.82 (0.42–1.61)
Heart	4	73	0.66 (0.18–2.48)
Limb	2	36	1.40 (0.18–11.02)
Genital system	2	36	0.71 (0.15–3.35)
Corticosteroids (n = 209)			
Any major congenital anomalies	3	144	0.48 (0.15–1.50)
Heart	2	96	0.99 (0.22–4.39)
Limb	0	—	—
Genital system	1	48	0.91 (0.13–6.20)
Azathioprine/6-mercaptopurine (n = 149)			
Any major congenital anomalies	5	336	1.27 (0.48–3.39)
Heart	2	134	1.56 (0.29–8.26)
Limb	0	—	—
Genital system	2	134	3.37 (0.64–17.73)

^aORs were adjusted for maternal age in 3 categories: calendar year period of childbirth, Townsend Deprivation Index, and maternal smoking status.

^bThe results were similar after assessing women prescribed azathioprine 12 weeks before or after conception.

3- Antibiotiques

- Ciprofloxacine (Ciflox):
 - Utilisation possible quel que soit le terme
 - Toxicité articulaire si traitement du nouveau-né: allaitement contre-indiqué
- Metronidazole (Flagyl)
 - Utilisation possible quel que soit le terme

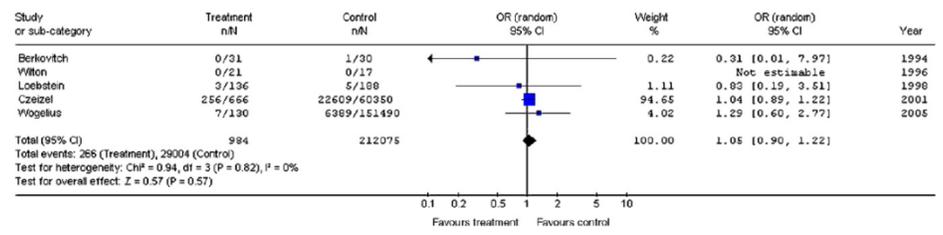


Fig. 1. Summation of studies reporting the rate of major malformations.

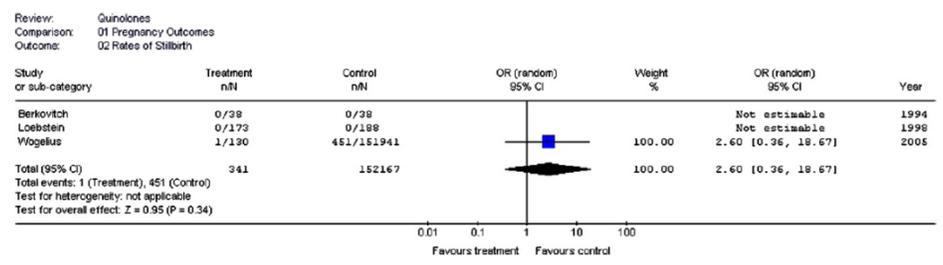


Fig. 2. Summation of studies reporting the rate of still births.

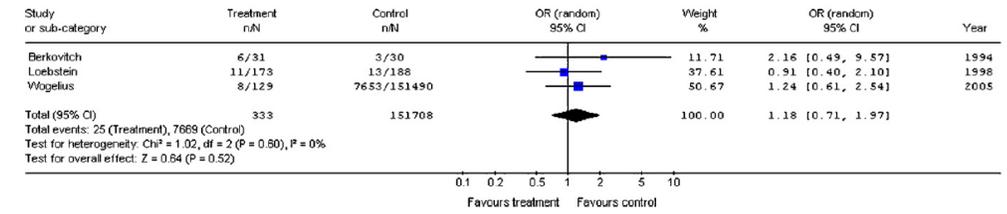


Fig. 3. Summation of studies reporting the rate of prematurity.

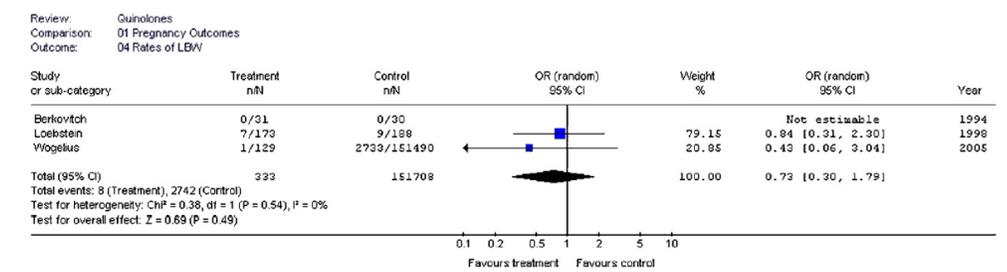


Fig. 4. Summation of studies reporting the rate of low birth weight.

4- Imurel et Purinethol

- 90% des spécialistes maintiennent le traitement au cours de la grossesse
- Les risques sont imperceptibles:
 - Pas d'anomalie du spermogramme
 - Pas plus de fausse-couches ou de malformations que dans la population générale
 - Pas de risque particulier (retard de développement ou anomalie immunologique) après 4 ans de suivi des enfants exposés
- En pratique:
 - Poursuite possible avant la conception et pendant la grossesse et l'allaitement
 - Pas d'adaptation de dose nécessaire
 - Suivi habituel du patient sous thiopurines
 - Pas de suivi spécifique de l'enfant

Table 3 Pregnancy and fetal outcomes according to drug exposure groups

Outcome	Group A (n=86)	Group B (n=84)	Group C (n=45)	p Value
Live births*	64.0% (53.9% to 74.1%)	66.6% (56.5% to 76.7%)	60.0% (45.7% to 74.3%)	NS‡
Prematurity*	21.8% (10.9% to 32.7%)	16.0% (6.4% to 25.6%)	14.8% (1.4% to 28.2%)	NSS
Birth weight †	3114 ± 654 (1495–4500)	3088 ± 645 (1250–4150)	3289 ± 465 (2300–4070)	NSS
Low birth weight <2500 g*	15.8% (6.3% to 25.3%)	13.8% (5.0% to 22.6%)	7.4% (0.0% to 17.3%)	NSS
No. of congenital abnormalities*	2 3.6% (0.0% to 8.5%)	4 7.1% (0.5% to 13.7%)	0 0.0% (0.0% to 0.0%)	NSS

Group A, women exposed to thiopurines; Group B, women receiving a drug other than thiopurines; Group C, women receiving no medication.

Table 2 | TNO-AZL Preschool Children Quality of Life Questionnaire (TAPQOL) scores of study group (children exposed to intrauterine thiopurines) compared with reference scores

Domain	Study group (n = 30) Mean (s.d.)	Reference group (n = 340) Mean (s.d.)	Effects size (d)	P value
Stomach	87.2 (15.6)	91.8 (13.8)	0.3	0.08
Skin	87.2 (13.3)	91.7 (10.8)	0.4	0.03
Lung	97.0 (9.7)	93.6 (16.2)	0.2	0.3
Sleep	90.1 (14.5)	82.3 (17.3)	0.4	0.02
Appetite	92.8 (10.4)	84.6 (13.2)	0.6	0.001
Liveliness	97.2 (10.8)	98.0 (8.0)	0.1	0.6
Positive mood	97.8 (7.2)	98.7 (6.5)	0.2	0.5
Problem behaviour	73.6 (19.0)	67.7 (15.3)	0.4	0.05
Anxiety	78.9 (18.0)	77.8 (17.9)	0.03	0.9
Social	96.1 (9.5)	91.3 (15.3)	0.3	0.1
Motor	98.5 (4.8)	98.5 (4.4)	0.01	0.9
Communication	96.2 (6.7)	91.7 (9.9)	0.5	0.01

Coelho, Gut 2011

De Meij, APT 2013

5- Methotrexate

- Le Methotrexate entraine:
 - Malformations congénitales
 - Anomalies chromosomiques
 - Fausse-couches
- Il est contre-indiqué lors de la conception et au cours de la grossesse
- En cas de désir de grossesse, le MTX doit être interrompu
 - Au plus tard en même temps que la contraception chez la femme
 - 3 à 6 mois avant la conception chez l'homme
- Si une grossesse survient sous traitement:
 - Supplémentation en acide folique à forte dose
 - Discussion au cas par cas
- Allaitement possible en évitant les 24h suivant la prise



6- Ciclosporine et tacrolimus

- Après greffe de moelle ou d'organe solide: n > 400
 - Aucune augmentation du taux de malformations congénitales

- Au cours des MICI: n = 8

- Chez des patientes traitées pour une poussée sévère
- Aucune anomalie congénitale
- Augmentation du risque de prématurité et de faible poids de naissance, probablement liée à la sévérité de la maladie

- En pratique:

- En situation de colite aigue grave corticorésistante, utilisation possible en centre expert
- Très bonne alternative à la colectomie

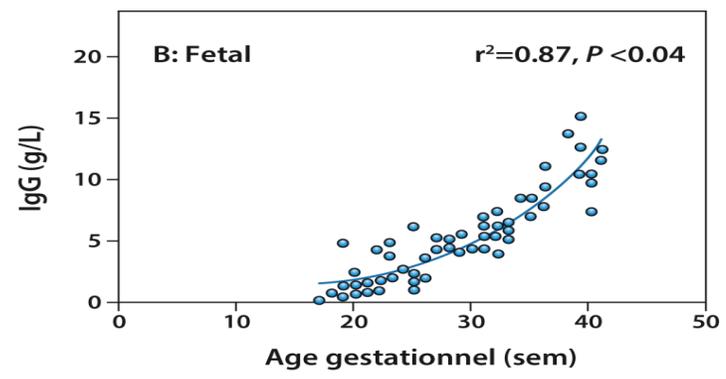
- Allaitement:

- Ciclosporine excrétée dans le lait maternel
- Peut être mesurée à des taux thérapeutiques chez les nouveau-nés allaités: utilisation déconseillée

Patient No.	Age	Term of Pregnancy	IV Steroids (Days)	IV Cyclosporine (Days)	Oral Cyclosporine (Days)	Clinical Response	Term of Delivery (WG)	Birth Weight	Malformative Syndrome	Mother's Side Effects	Colectomy
1	38	27	7	7	30	Yes	32 – Vaginal delivery	1820g	No	No	Yes, postdelivery
2	32	6	7	5	192	Yes	37	2600g	No	No	Yes, postdelivery
3	29	15	7	5	98	Yes	36	3000g	No	No	No
4	28	14	7	7	0	Yes	33 – Vaginal delivery	3340g	No	No	No
5	30	10	7	7	104	Yes	Fetal death at week 22	N/A	No	No	No
6	25	13	6	17	0	No	35 - Cesarean section	3160g	No	No	No, Crohn's disease
7	31	24	7	9	244	Yes	37 – Vaginal delivery	2710g	No	No	No
8	32	10	7	0	200	Yes	37 – Vaginal delivery	2920g	No	No	No

6- Anti-TNF: infliximab, adalimumab, golimumab

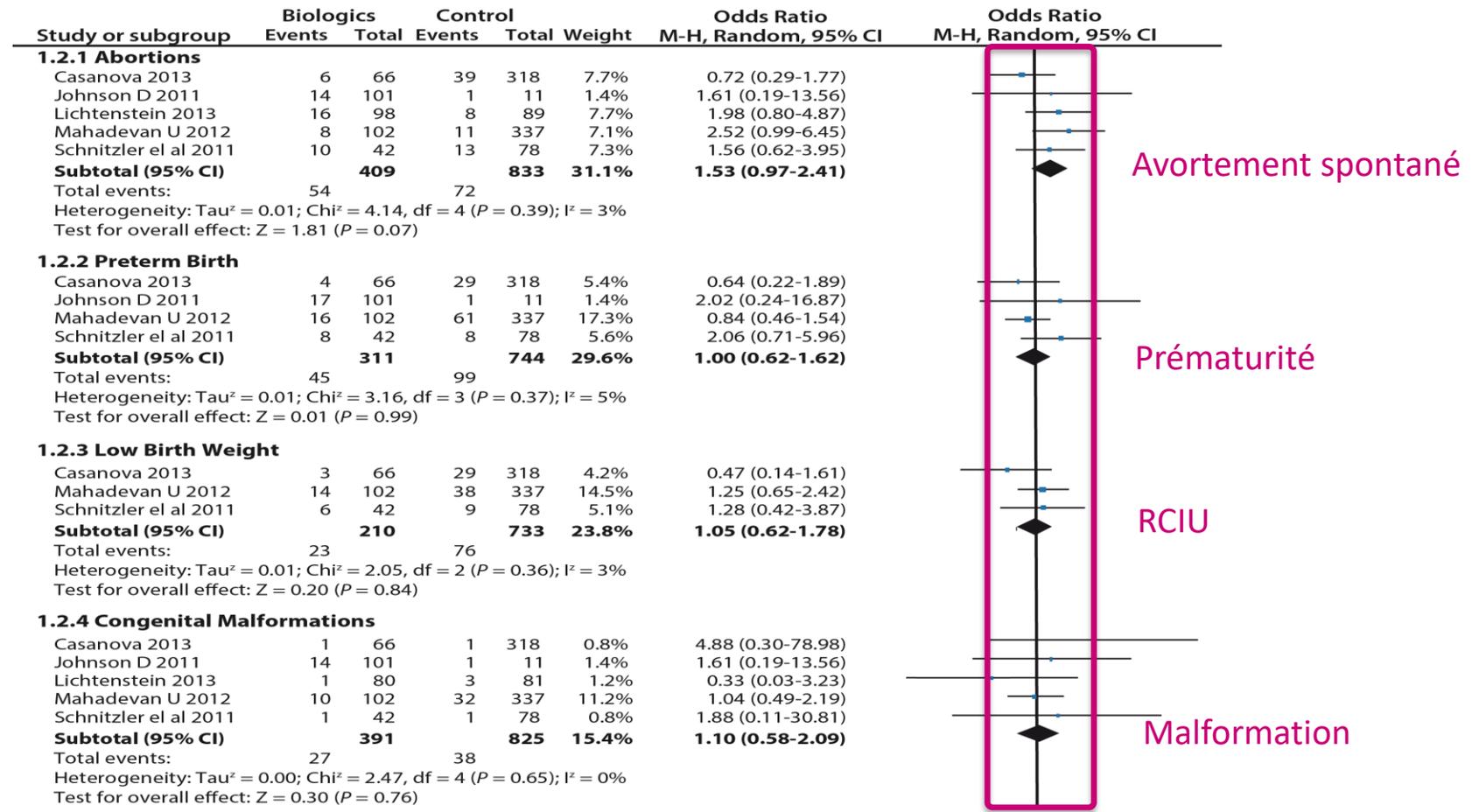
- Transfert placentaire:
 - Débute à la fin du 1^{er} trimestre = après la phase d'organogenèse
 - Maximal après la 30^{ème} semaine d'aménorrhée



- Concentration plasmatique similaire voire supérieure à celle de la mère
- Médicament détectable jusqu'à 6-12 mois

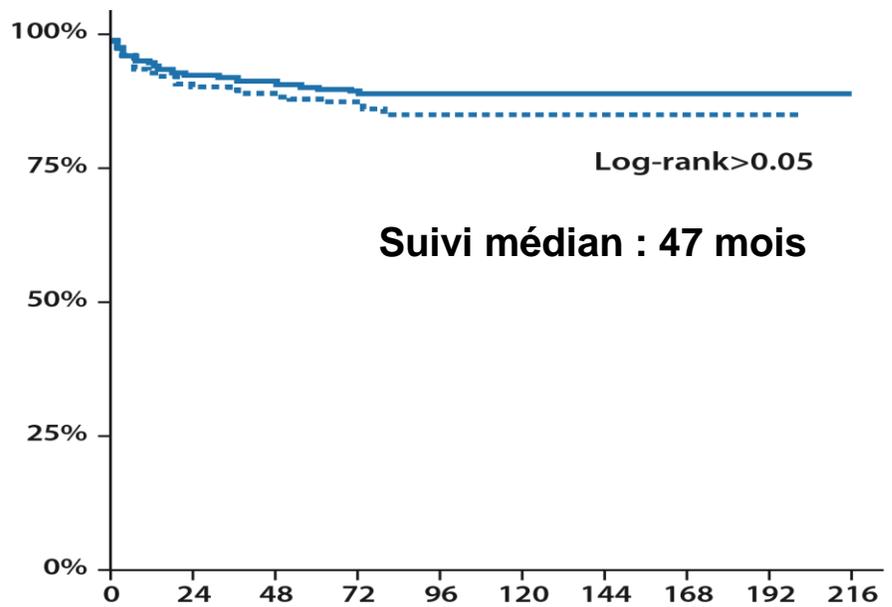
Time dose to birth, days	IFX, µg/mL at birth			Ratio cord/mother, %	Month IFX undetectable
	Mom	Cord	Infant		
14	40 (6 wk)	—	39.5 (6 wk)	—	7
30	15.1	—	25.3	—	5
2	1.4	2.0	2.9 (2 wk)	143	2
14	19.2	26.5	23.6	138	7
91	3.8	3.3	4.2	87	2
15	4.8	8.8	8.7	183	3
55	14.5	20.5	28.2	141	4
46	16.5	26.5	27.5	160	5
35	2.2	8.4	10.6	381	4
77	4.1	13.6	4.7 (4 wk)	332	—
74	5.1	20.4	8.4 (4 wk)	400	4

Anti-TNF: risques obstétricaux



Anti-TNFs: risque infectieux chez le nouveau-né

- **Cohorte 1**
 - Exposition aux anti-TNFs pendant la grossesse (n=388)
- **Cohorte 2** _____
 - Absence d'exposition aux anti-TNFs ou IS (n=453)



Temps (mois)	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216
Incidence cumulée d'infection sévère (%)										
— Cohorte non exposée		1.3	1.4	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
..... Cohorte exposée		1.5	1.7	2.2	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

Seul signal négatif:
plus d'infections dans la 1^{ère} année
lorsque la mère recevait une
combothérapie

Anti-TNFs: quand arrêter?



ECCO Statement 4F

Timing of the last dose of the anti-TNF drug should consider both maternal disease activity and drug placental transfer. **When considered appropriate** by the clinician and the patient, to limit the transport of the anti-TNF to fetus, **the anti-TNF drug should be discontinued around gestational week 24–26** [EL3]



Statement 10A. In pregnant women with IBD on anti-tumor necrosis factor (TNF) maintenance therapy, we recommend continuation of anti-TNF therapy. GRADE: Strong recommendation, very low-quality evidence.

Statement 10B. In **select pregnant women at low risk for a relapse of IBD who have a compelling reason to discontinue anti-TNF therapy** to minimize fetal exposure, **we suggest administering the last dose at 22 to 24 weeks' gestation**. GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence.

Anti-TNF: vaccination chez l'enfant



ECCO Statement 4E

Since detectable levels of anti-TNF in the offspring are present in the first 6 months at least, live vaccines should be avoided in this period [EL5]. Current vaccination strategies with non-live vaccines do not differ from those for infants unexposed in utero to anti-TNF agents [EL4]

Anti-TNF: allaitement

- Détection des antiTNF à taux très faibles
- Risque infectieux et développement similaire aux enfants non allaités ou allaités par des mères non traitées
- Allaitement autorisé**

Table 5. Effect of Drug Exposure on Infant Growth, Development, and Infection Among Breastfed Infants

Outcome (infant age)	Overall n = 620	Unexposed n = 208	thiopurines n = 102	antiTNF n = 243	combotherapie n = 67	P value
Duration breastfed, mean (SD)	7.4 (4.2)	7.2 (4.2)	7.3 (4.1)	7.4 (4.2)	7.2 (4.4)	.9788
Milestone scores (12 mo), mean (SD)	87 (10)	87 (11)	87 (9)	88 (9)	88 (9)	.5491
NICU stay, (12 mo), n (%)						
No	552 (89)	191 (92)	93 (91)	212 (8)	56 (84)	.3141
Yes	68 (11)	17 (8)	9 (9)	31 (13)	11 (16)	
Infection, any (4 mo), n (%)						
No	533 (86)	182 (88)	93 (92)	201 (83)	57 (87)	.4869
Yes	84 (14)	26 (13)	8 (8)	41 (17)	9 (14)	
Infection, any (9 mo), n (%)						
No	384 (68)	126 (68)	64 (70)	153 (67)	41 (68)	.8555
Yes	179 (32)	58 (32)	28 (30)	74 (33)	19 (32)	
Infection, any (12 mo), n (%)						
No	376 (61)	114 (55)	68 (67)	153 (63)	41 (61)	>.99
Yes	244 (39)	94 (45)	34 (33)	90 (37)	26 (39)	
Infection, no OM (4 mo), n (%)						
No	569 (92)	193 (93)	98 (97)	215 (89)	63 (95)	.6564
Yes	48 (8)	15 (7)	3 (3)	27 (11)	3 (5)	
Infection, no OM (9 mo), n (%)						
No	487 (87)	163 (89)	84 (91)	188 (83)	52 (87)	.4654
Yes	76 (13)	21 (11)	8 (9)	39 (17)	8 (13)	
Infection, no OM (12 mo), n (%)						
No	495 (80)	160 (77)	86 (84)	197 (81)	52 (78)	.9198
Yes	125 (20)	48 (23)	16 (16)	46 (19)	15 (22)	

7- Anti-intégrines: vedolizumab

- Anticorps monoclonal IgG1, passage transplacentaire attendu similaire à celui des anti-TNF

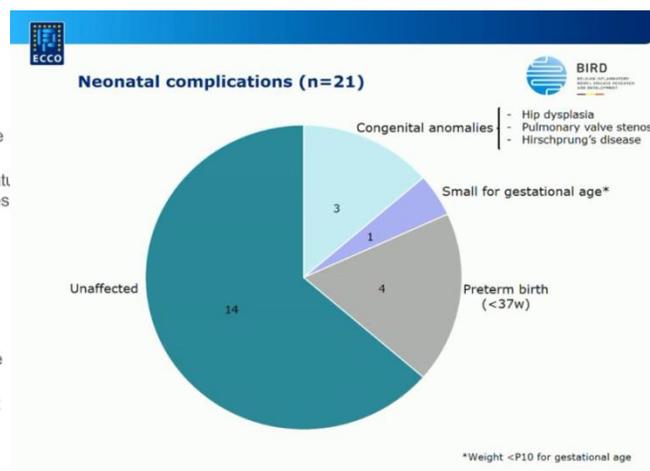
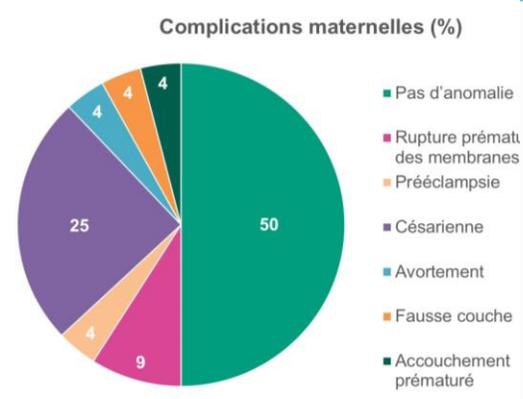
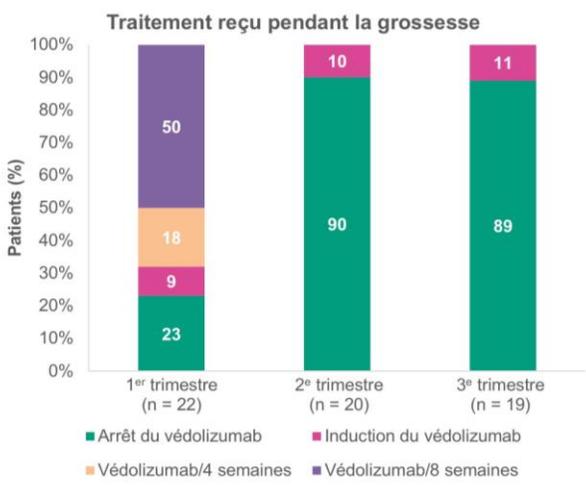
- Pas d'interruption nécessaire avant la conception

- **Données encore limitées: utilisation non recommandée** au cours de la grossesse et de l'allaitement



Résultats

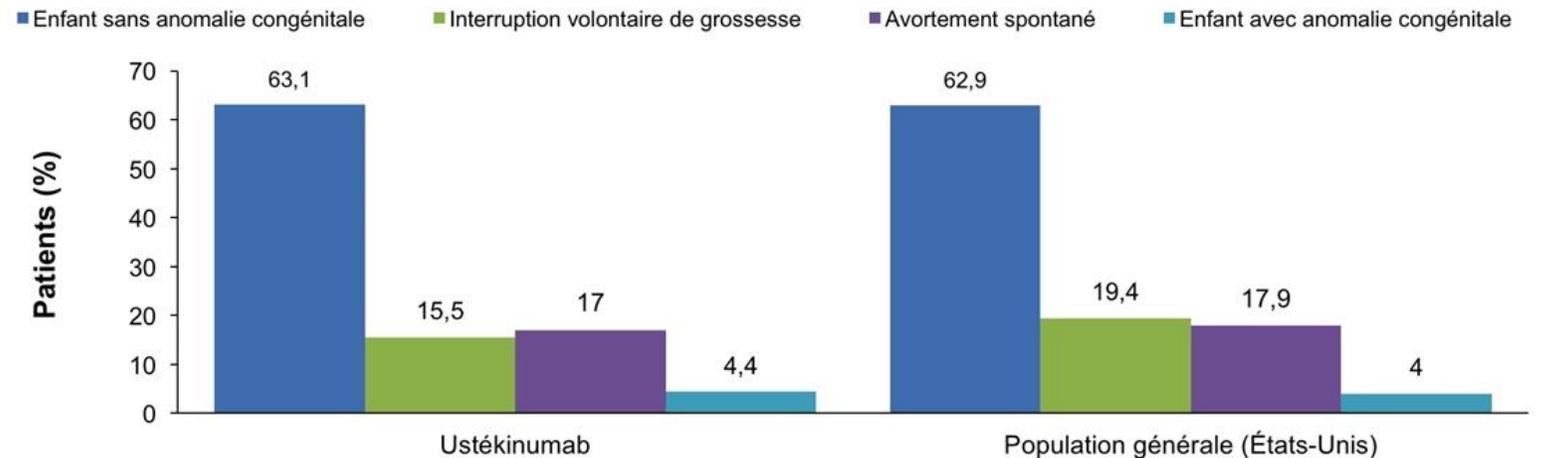
- Accouchement à 39 SA en moyenne
- 3 anomalies congénitales, 4 prématurés, 1 enfant hypotrophe



8- Anti-IL12/IL23: ustekinumab

- Anticorps monoclonal IgG1, utilisé depuis plusieurs années pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique
- Comme pour le VDZ, la poursuite du traitement par UST au cours de la grossesse ne peut pas être recommandée actuellement, mais son interruption n'est pas nécessaire avant la conception

- 206 cas décrits : 164 psoriasis, 6 rhumatismes psoriasiques et 36 maladies de Crohn





En résumé: conception

Utilisation des traitements pendant la conception		
	Chez l'homme	Chez la femme
Mesalamine	Possible	Possible
Salazopyrine	Possible	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible	Possible
Thiopurines	Possible	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt 3-6 mois avant	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception
Infliximab	Possible	Possible
Adalimumab	Possible	Possible
Golimumab	Possible	Possible
Vedolizumab	Possible	Possible
Ustekinumab	Possible	Possible

En résumé: grossesse

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Mesalamine	Possible (< 2-3 g/j)
Salazopyrine	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué
Infliximab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Adalimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Golimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Vedolizumab	Données insuffisantes, discuter au cas par cas
Ustekinumab	Données insuffisantes, discuter au cas par cas



En résumé: allaitement

Utilisation des traitements pendant l'allaitement	
Mesalamine	Possible
Salazopyrine	Possible
Corticoïdes	Possible (> 50 mg/jour: 4h entre la prise du traitement et la tétée)
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Ne pas allaiter pendant les 24h suivant la prise
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Données insuffisantes, discuter au cas par cas
Ustekinumab	Données insuffisantes, discuter au cas par cas

Où trouver des informations sur médicaments et grossesse/allaitement ?

- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
 - Information téléphonique réservée au corps médical
 - Tel – Fax : **01 43 41 26 22** (du lundi au vendredi)
 - Site internet accès libre et gratuit
 - www.lecrat.org
 - Hôpital Armand Trousseau. Paris.



Points forts

- Les corticoïdes sont le traitement de première ligne en cas de poussée pendant la grossesse
- Seul le méthotrexate est formellement contre-indiqué pendant la grossesse
- Lorsque la MICI est bien contrôlée, un arrêt du traitement par anticorps anti-TNF peut être envisagé à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse ; si la poursuite du traitement est nécessaire, une monothérapie sera privilégiée
- Les thiopurines et les anticorps anti-TNF peuvent être poursuivis pendant l'allaitement
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours des 6 premiers mois de vie chez les enfants ayant été exposés aux anticorps anti-TNF in utero