



SITUATIONS PARTICULIÈRES DANS LES MICI : GROSSESSE

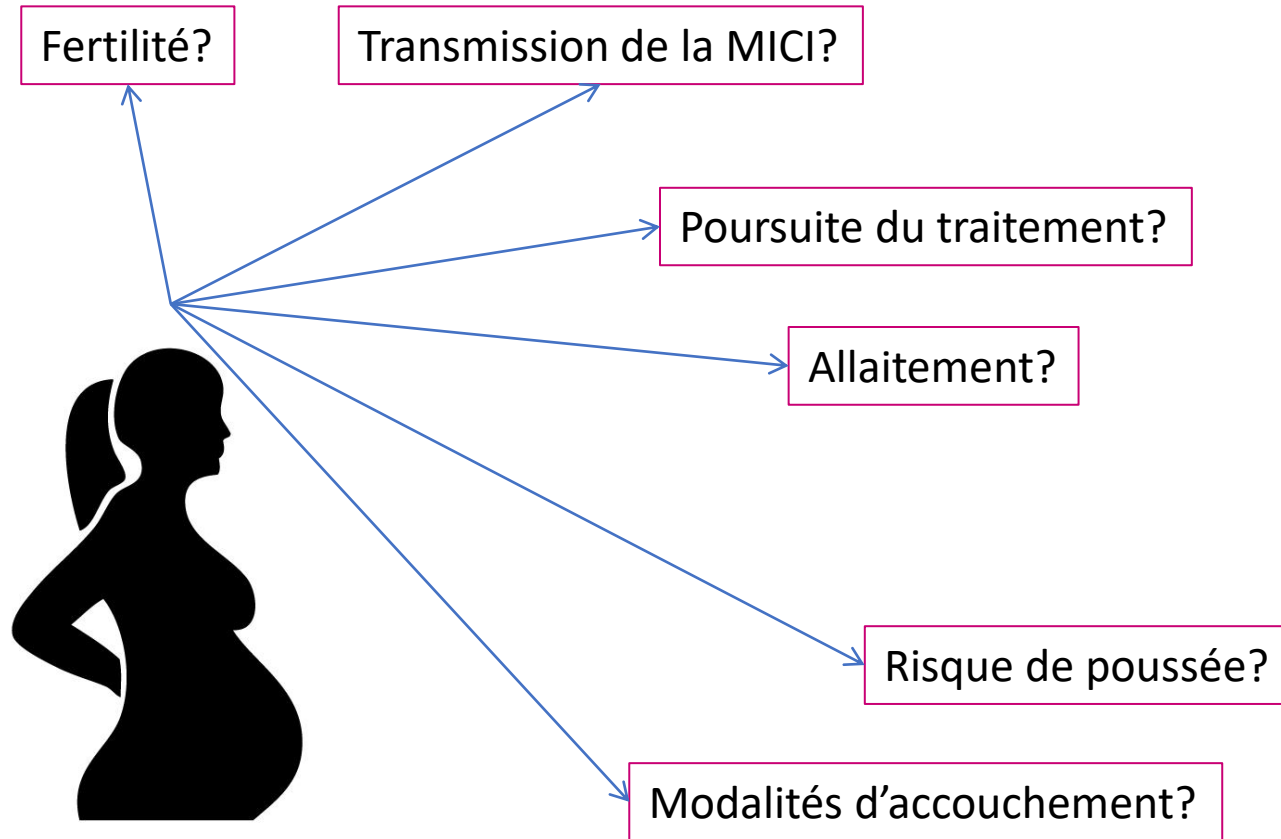
Maria NACHURY
CHU Lille

Samedi 18 mars 2023

LIENS D'INTERET

- Abbvie, Amgen, Arena, Biogen, CTMA, Celltrion, Ferring, Fresenius-Kabi, Janssen, Mayoli-Spindler, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Takeda, Viatris

Un projet de grossesse soulève de multiples interrogations



Un projet de grossesse soulève de multiples interrogations



Poursuite du traitement?

Allaitement?

- Connaître les traitements autorisés pendant la grossesse
- Connaître les effets secondaires des traitements sur la grossesse et le fœtus
- Savoir gérer la reprise ou la poursuite des traitements

Noémie, 27 ans

- Vient de se marier, antécédent de FCS il y a 5 mois
- Diagnostique de RCH de forme gauche, légère
- Questions de la patiente:
 - Peur de ne pas tomber enceinte: fertilité normale, sauf...
 - Infécondité volontaire (20%),
 - Crohn actif,
 - AIA par laparotomie
 - Peur de nouvelles FCS: x 2 si MICI active vs inactive
 - Peur de transmettre la maladie: risque faible
 - 2-3 % pour la maladie de Crohn (MC),
 - 0,5-1 % pour la RCH si un des parents est atteint
 - 30 % si les 2 parents sont atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

(1) Janneke van der Woude JCC 2015

(2) Kim JCC 2021



-
- On débute un traitement par 5ASA oral 4g/j et lavements 1g/j
 - Elle va mieux, arrêt progressif des lavements puis réduction des 5ASA à 3 g/j

 - 4 mois plus tard elle demande si elle peut interrompre sa contraception :
 - Oui, sans délai
 - Oui, après des examens de contrôle
 - Oui, avec arrêt des 5ASA
 - Oui, avec réduction des 5ASA à 2g/j
 - Non, la poussée est encore trop récente

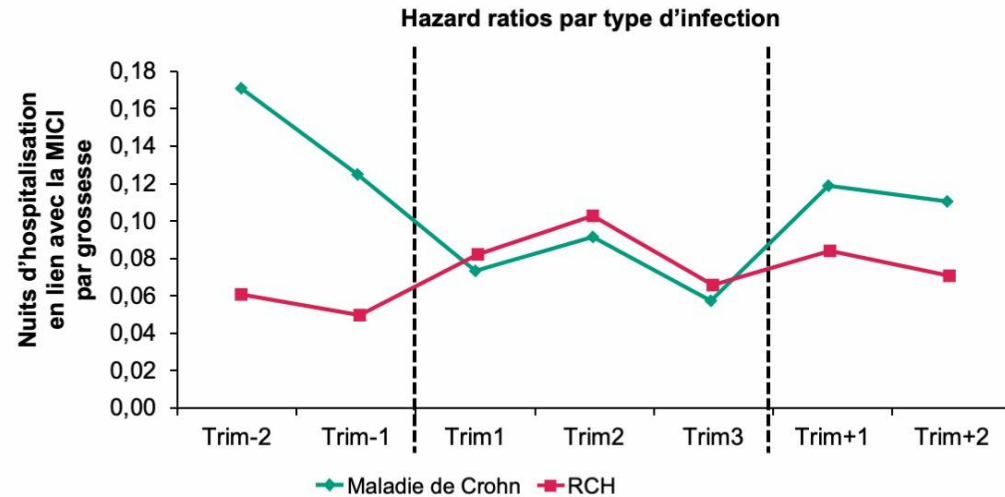
-
- On débute un traitement par 5ASA oral 4g/j et lavements 1g/j
 - Elle va mieux, arrêt progressif des lavements puis réduction des 5ASA à 3 g/j

 - 4 mois plus tard elle demande si elle peut interrompre sa contraception :
 - Oui, sans délai
 - Oui, après des examens de contrôle
 - Oui, avec arrêt des 5ASA
 - Oui, avec réduction des 5ASA à 2g/j
 - Non, la poussée est encore trop récente

 - On prévoit une mesure de calprotectine fécale et/ou une rectosigmoidoscopie avant de donner le feu vert pour la grossesse

Evolution de l'activité d'une MICI pendant et après la grossesse

Diminution de l'activité pendant la grossesse pour la maladie de Crohn, stabilité pour la RCH



Analyse rétrospective en population.

Système national de santé français. 2010-2018.

Etude Cas-témoins.

36.654 grossesses de patientes MICI (cas).

8.608.142 grossesses de patientes non MICI (témoins).

- **Maladie de Crohn : amélioration spontanée possible pouvant faire espérer une grossesse paisible même en cas d'activité minime en début de grossesse**
- **RCH : obtenir la rémission avant le début de la grossesse car peu d'espoir d'amélioration pendant la grossesse**

Sulfasalazine et 5-ASA

- Mésalamine/mésalazine
 - 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

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.

-
- Elle rechute rapidement mais sans gravité, la reprise de 5ASA 4g/j et lavements est inefficace
 - On débute de l'azathioprine après une courte corticothérapie
 - Rémission clinique et endoscopique sous azathioprine

 - 6 mois plus tard elle est enceinte et vous contacte rapidement car elle s'inquiète des risques de l'azathioprine pour son enfant. Que proposez-vous?
 - Arrêt de l'azathioprine et reprise des 5ASA
 - Poursuite de l'azathioprine avec réduction de dose
 - Maintien de l'azathioprine à l'identique

-
- Elle rechute rapidement mais sans gravité, la reprise de 5ASA 4g/j et lavements est inefficace
 - On débute de l'azathioprine après une courte corticothérapie
 - Rémission clinique et endoscopique sous azathioprine

 - 6 mois plus tard elle est enceinte et vous contacte rapidement car elle s'inquiète des risques de l'azathioprine pour son enfant. Que proposez-vous?
 - Arrêt de l'azathioprine et reprise des 5ASA
 - Poursuite de l'azathioprine avec réduction de dose
 - **Maintien de l'azathioprine à l'identique**

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

-
- En fait elle suit les mauvais conseils de son entourage, elle arrête l'AZA et elle vous revoit en urgence, à 4 mois de grossesse, en poussée avec 6 selles/j non sanglantes et des douleurs abdominales d'intensité légère
 - Elle présente également une tuméfaction anale douloureuse apparue il y a 2 semaines
 - L'examen sous AG confirme la présence d'une fistule complexe qui est drainée par la pose d'un séton élastique non serré
 - Quel traitement proposez-vous?
 - Reprise des 5ASA
 - Nouvelle cure de corticoïdes et reprise de l'azathioprine
 - AntiTNF en monothérapie
 - AntiTNF en combothérapie

-
- En fait elle suit les mauvais conseils de son entourage, elle arrête l'AZA et elle vous revoit en urgence, à 4 mois de grossesse, en poussée avec 6 selles/j non sanglantes et des douleurs abdominales d'intensité légère
 - Elle présente également une tuméfaction anale douloureuse apparue il y a 2 semaines
 - L'examen sous AG confirme la présence d'une fistule complexe qui est drainée par la pose d'un séton élastique non serré
 - Quel traitement proposez-vous?
 - Reprise des 5ASA
 - Nouvelle cure de corticoïdes et reprise de l'azathioprine
 - AntiTNF en monothérapie
 - AntiTNF en combothérapie

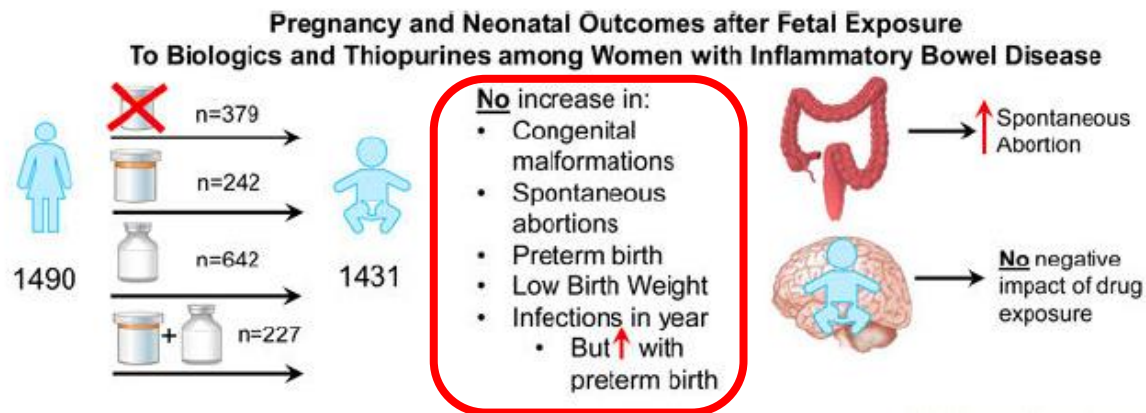
Corticostéroïdes

- Pas de sur risque d'anomalies congénitales, d'infections ou de retard de développement
- Résultats de l'étude prospective PIANO :
 - Stéroïdes IV : pas de risque d'infection ou de retard de développement ou d'anomalie congénitale. Après ajustement sur l'activité de la maladie: [risque de diabète gestationnel, HTA et de faible poids de naissance](#)
 - Prednisolone : pas de passage placentaire → aucun risque. Corticoïde de 1^{er} intention
- Budesonide :
 - Peu de données, pas de signal négatif

AntiTNF

Cohorte prospective observationnelle PIANO

- Entre 2007 et 2019
- Etude multicentrique américaine
- patientes MICI **enceintes exposées aux thiopurines** (n=242), **aux biothérapies** (n=642) ou à une **combothérapie** (n=227) **vs non-exposées** (n=379)
- Comparaison du risque de malformations congénitales , avortements spontanés, prématurité, petits poids de naissance et infections néonatales)

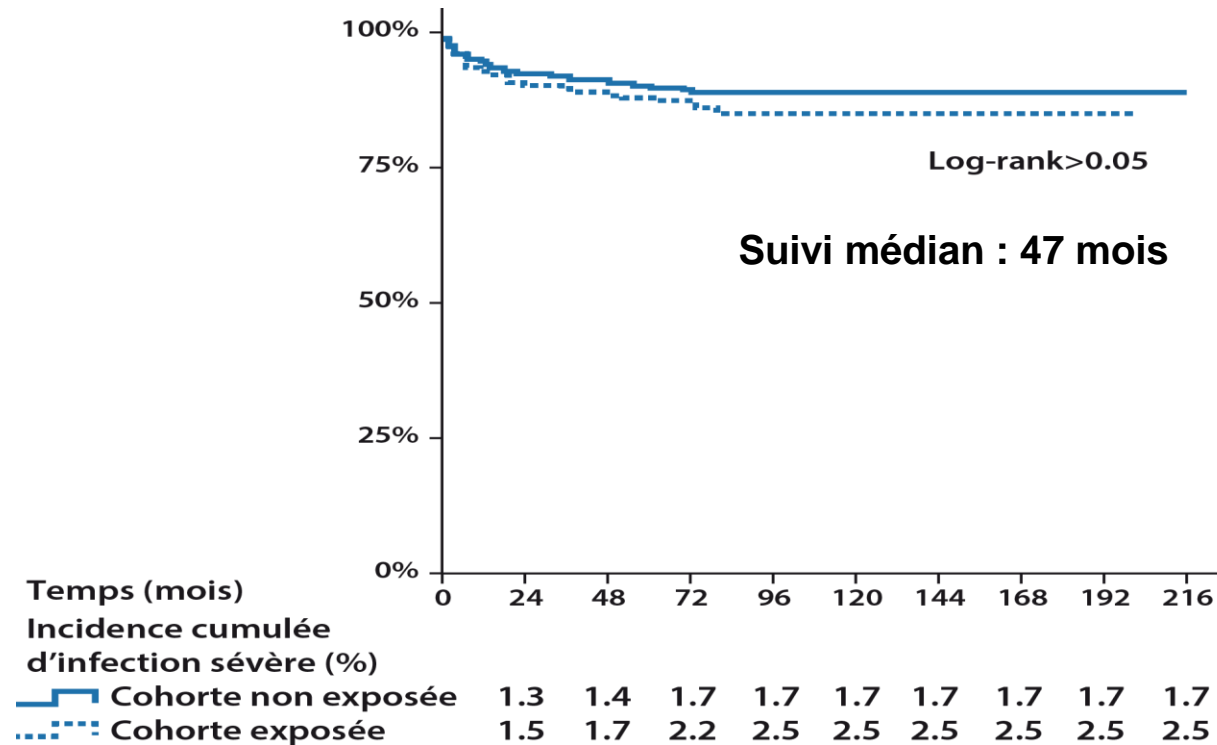


Activité de la maladie= seul facteur associé à un risque augmenté de fausse couche (HR 3.41, 95% CI 1.51–7.69)

Prématurité = seul facteur associé à un risque augmenté d'infections néonatales (OR 1.73, 95% CI 1.19–2.51).

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)



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

-
- L'amélioration est très rapide après 2 perfusions d'infliximab
 - Elle s'inquiète à nouveau des risques du traitement pour son enfant
 - Que proposez-vous?
 - Arrêt au 2ème trimestre
 - Arrêt au 3ème trimestre
 - Poursuite de l'infliximab pendant toute la grossesse

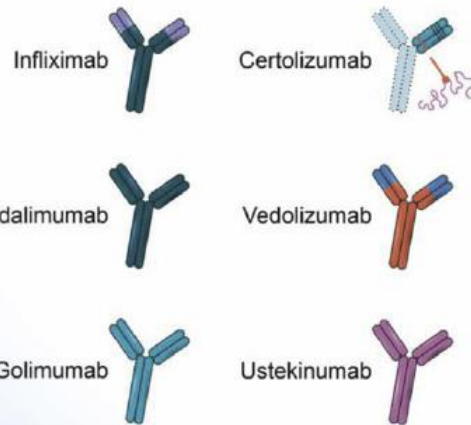
-
- L'amélioration est très rapide après 2 perfusions d'infliximab
 - Elle s'inquiète à nouveau des risques du traitement pour son enfant
 - Que proposez-vous?
 - Arrêt au 2ème trimestre
 - Arrêt au 3ème trimestre
 - Poursuite de l'infliximab pendant toute la grossesse

48 études – 6900 patientes

Biologics and safety in IBD pregnancies

Study group

Women on biologics:

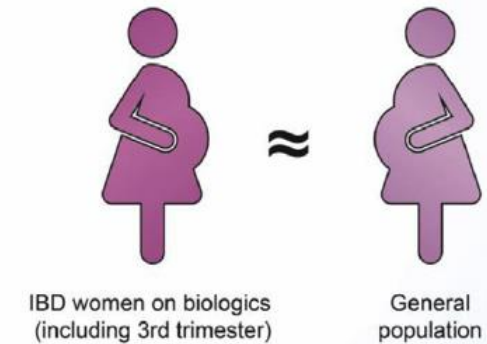


Studies included

Outcome	Studies	Participants	Pooled prevalence	
			Biologics	General population
Early pregnancy loss	37	4410	8 %	14 %
Preterm birth	32	3466	9 %	11 %
Stillbirth	25	4143	0 %	2 %
Low birth weight	23	1943	8 %	6 %
Congenital malformation	44	5176	1 %	3 %

Findings

Adverse pregnancy outcomes:



Clinical Gastroenterology and Hepatology

Continued TNF inhibitor use during the third trimester was not associated with risk of preterm birth, low birth weight or congenital malformations

AntiTNF: consensus ECCO 2022



European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation

Statement 18

Patients on thiopurine monotherapy can continue treatment throughout pregnancy [EL5].
When thiopurines are used as combination therapy with biologics, thiopurine discontinuation may be considered on an individual basis if the patient is in long-term remission [EL5]. Demonstration of adequate serum anti-TNF levels may be helpful in this setting [EL5]

Statement 19

For women with active disease just before or during pregnancy, or with disease that is difficult to control, continuation of anti-TNF [EL3] or non-TNF biologics [EL5] throughout pregnancy is recommended. The last dose of anti-TNF in the third trimester should be timed in accordance with the presumed due date to reduce foetal exposure [EL5]

Statement 20

For women in remission, discontinuing anti-TNF prior to the third trimester is not recommended, as it may increase the risk of relapse [EL3] and lead to unfavourable pregnancy outcomes [EL3]. However, if a pregnant patient in long-term remission wishes to discontinue anti-TNF prior to the third trimester, resumption of anti-TNF shortly after delivery is recommended [EL5]

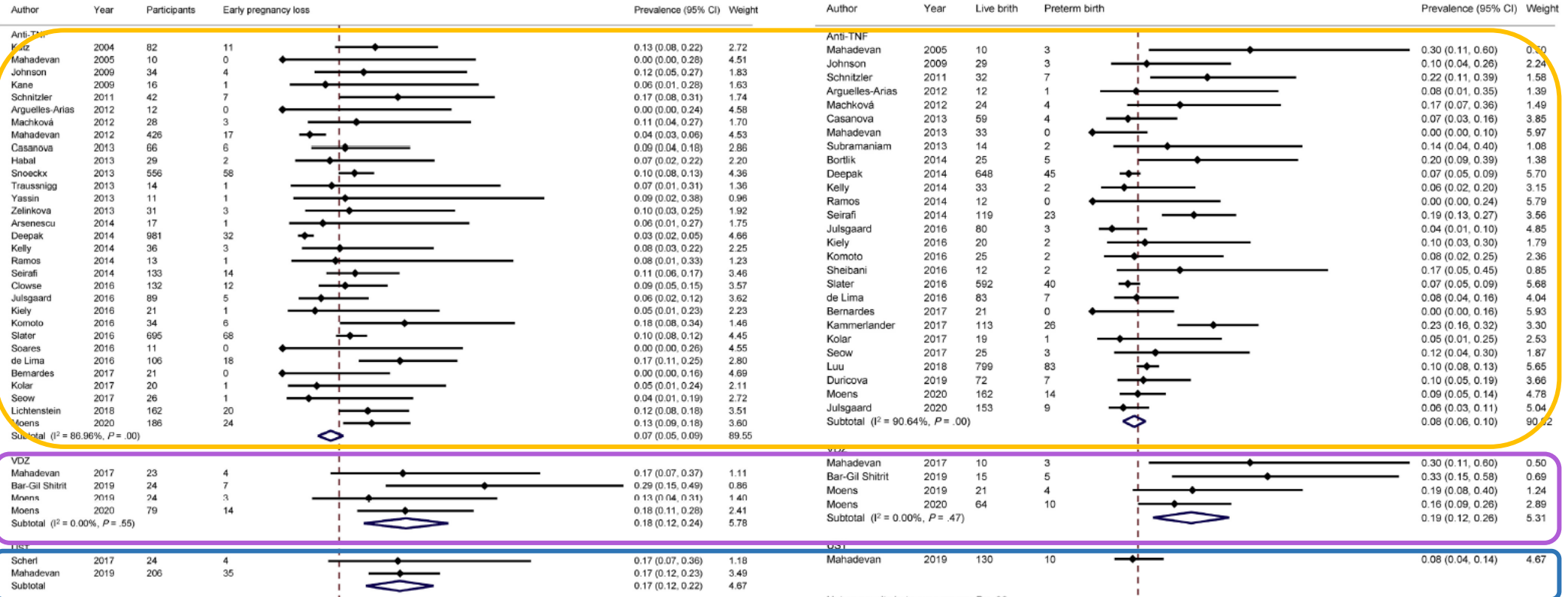
Statement 21

For women in remission treated with non-TNF biologic agents [ustekinumab, vedolizumab], an individualised decision on discontinuing treatment should be made, considering the risk of relapse and the limited data on the consequences of fetal exposure [EL5]

Autres biothérapies

Fausse-couche

Prématurité



Les traitements interdits

	Conception	Grossesse
Salicylés	Risque faible	Risque faible
Corticoïdes	Risque faible	A limiter
Thiopurines	Risque faible	Risque faible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception
Anti-TNF	Risque faible	Risque faible
UST, VDZ	Risque faible	Risque faible mais données limitées
JAKi	Contre-indiqué, arrêt 1 mois avant conception	Contre-indiqué

-
- L'infliximab est poursuivi
 - La patiente est asymptomatique sur le plan digestif et la fistule anale est inactive (pas de douleur ni d'écoulement)
 - Vous la revoyez au 3ème trimestre de grossesse avec un courrier de son obstétricien pour valider les modalités d'accouchement
 - Que conseillez-vous?
 - Accouchement par voie basse
 - Accouchement par césarienne programmée

-
- L'infliximab est poursuivi
 - La patiente est asymptomatique sur le plan digestif et la fistule anale est inactive (pas de douleur ni d'écoulement)
 - Vous la revoyez au 3ème trimestre de grossesse avec un courrier de son obstétricien pour valider les modalités d'accouchement
 - Que conseillez-vous?
 - Accouchement par voie basse
 - **Accouchement par césarienne programmée**

Voie d'accouchement

Collaboration obstétricien / gastroentérologue

- La césarienne est une chirurgie abdominale avec des risques de: MVTE, des problèmes de cicatrisation des plaies et un risque accru de morbi-mortalité materno-fetale
- Orienter vers une césarienne SI:
 - Lésions périnéales actives +++ au moment de l'accouchement (fistules/abcès anorectaux, des fistules rectovaginales, des fissures anales ou une sténose anale): augmentent le risque de déchirure périnéale sévère
 - AIA (relative)
 - Incontinence pré existante
 - La stomie n'est pas une contre-indication à l'accouchement par voie basse
 - La césarienne n'augmente pas le risque de MICI pour la descendance
- Discussion avec la patiente +++
- Reprise possible de la biothérapie 24h après un accouchement par voie basse et 48h après une césarienne

-
- Elle souhaite allaiter, est-ce compatible avec la poursuite de l'infliximab?
 - Oui
 - Non, et on contre-indique l'allaitement
 - Non, et on suspend le traitement pendant la période d'allaitement

-
- Elle souhaite allaiter, est-ce compatible avec la poursuite de l'infliximab?
 - Oui
 - Non, et on contre-indique l'allaitement
 - Non, et on suspend le traitement pendant la période d'allaitement

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)	

Les traitements interdits

	Conception	Grossesse	Allaitement
Salicylés	Risque faible	Risque faible	Risque faible
Corticoïdes	Risque faible	A limiter	Risque faible
Thiopurines	Risque faible	Risque faible	Risque faible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception	Contre-indiqué
Anti-TNF	Risque faible	Risque faible	Risque faible
UST, VDZ	Risque faible	Risque faible mais données limitées	Risque faible
JAKi	Contre-indiqué, arrêt 1 mois avant conception	Contre-indiqué	Contre-indiqué

-
- Pour finir, la patiente vous demande si son enfant pourra être vacciné selon le schéma recommandé par son pédiatre:
 - Oui, avec tous types de vaccins
 - Oui, mais pas de vaccin vivant avant 6 mois
 - Oui, mais pas de vaccin vivant avant 12 mois

-
- Pour finir, la patiente vous demande si son enfant pourra être vacciné selon le schéma recommandé par son pédiatre:
 - Oui, avec tous types de vaccins
 - Oui, mais pas de vaccin vivant avant 6 mois
 - Oui, mais pas de vaccin vivant avant 12 mois

Surveillance de l'enfant après exposition aux anti TNF

- Les anti-TNF peuvent être détectés chez les nourrissons après la naissance:
 - IFX: 7 mois / ADA: 4 mois, aucun au delà de 12 mois
 - Ustekinumab: 9 sem (6-19sem)
 - Vedolizumab: 2,5 mois, aucun au delà de 6 mois

- Quel risque infectieux pour le nouveau-né?
 - Aucune infection grave ou non grave
 - RR= 2.7 chez les enfants exposés à une combothérapie vs antiTNF monothérapie
 - Jusqu'à 12 mois de suivi

Vaccination de l'enfant après exposition aux biothérapies

- Respect du calendrier vaccinal
- En cas d'exposition in utero à une biothérapie: contre-indication aux vaccins vivants jusqu'aux 12 mois de vie:
 - BCG
 - Rotavirus
 - ROR
 - Varicelle
 - Fièvre jaune

POINTS FORTS

- Il est souhaitable d'obtenir la rémission avant la conception pour limiter le risque de poussée pendant la grossesse, les complications obstétricales et néo-natales.
- Il est possible de poursuivre les antiTNF et thiopurines pendant toute la durée de la grossesse pour éviter les rechutes, en informant les patientes du risque faible de la plupart de ces traitements.
- En cas de lésions ano-périnéales actives, les modalités de l'accouchement doivent être discutées avec l'obstétricien
- S'il a été interrompu, le traitement doit être repris rapidement dans le post-partum.
- L'allaitement est possible chez une patiente sous biothérapie ou thiopurine