

Philippe MARTEAU

Mici et fertilité ou grossesse

- - Connaître l'impact des MICI et de leur traitement sur la fertilité et la grossesse.
- - Connaître l'impact de la grossesse sur l'histoire naturelle des MICI.
- - Savoir quels traitements peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement

Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) & Fertilité ou Grossesse

Philippe Marteau ¹, Emmanuel Baranger ², Elisabeth Elefant ³

1,2 Pôle Pathologie digestive - Gynécologie obstétrique, Hôpital
Lariboisière, AP-HP

1 Département médico-chirurgical de pathologie digestive,

2 Service de gynécologie-obstétrique

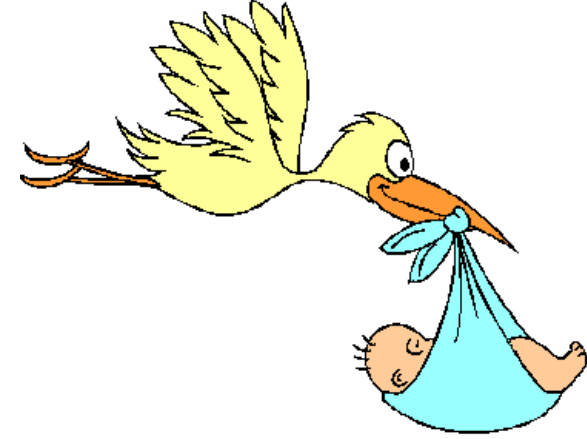
3 Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes, Hôpital Saint-
Antoine, AP-HP

MICI fertilité.. et grossesse : Objectifs fixés

1. IMPACT DES MICI ET LEURS TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE ET LA GROSSESSE ?
2. IMPACT DE LA GROSSESSE SUR L'HISTOIRE NATURELLE LES MICI ?
3. TRAITEMENTS POSSIBLES AU COURS DE LA GROSSESSE ET LE L'ALLAITEMENT



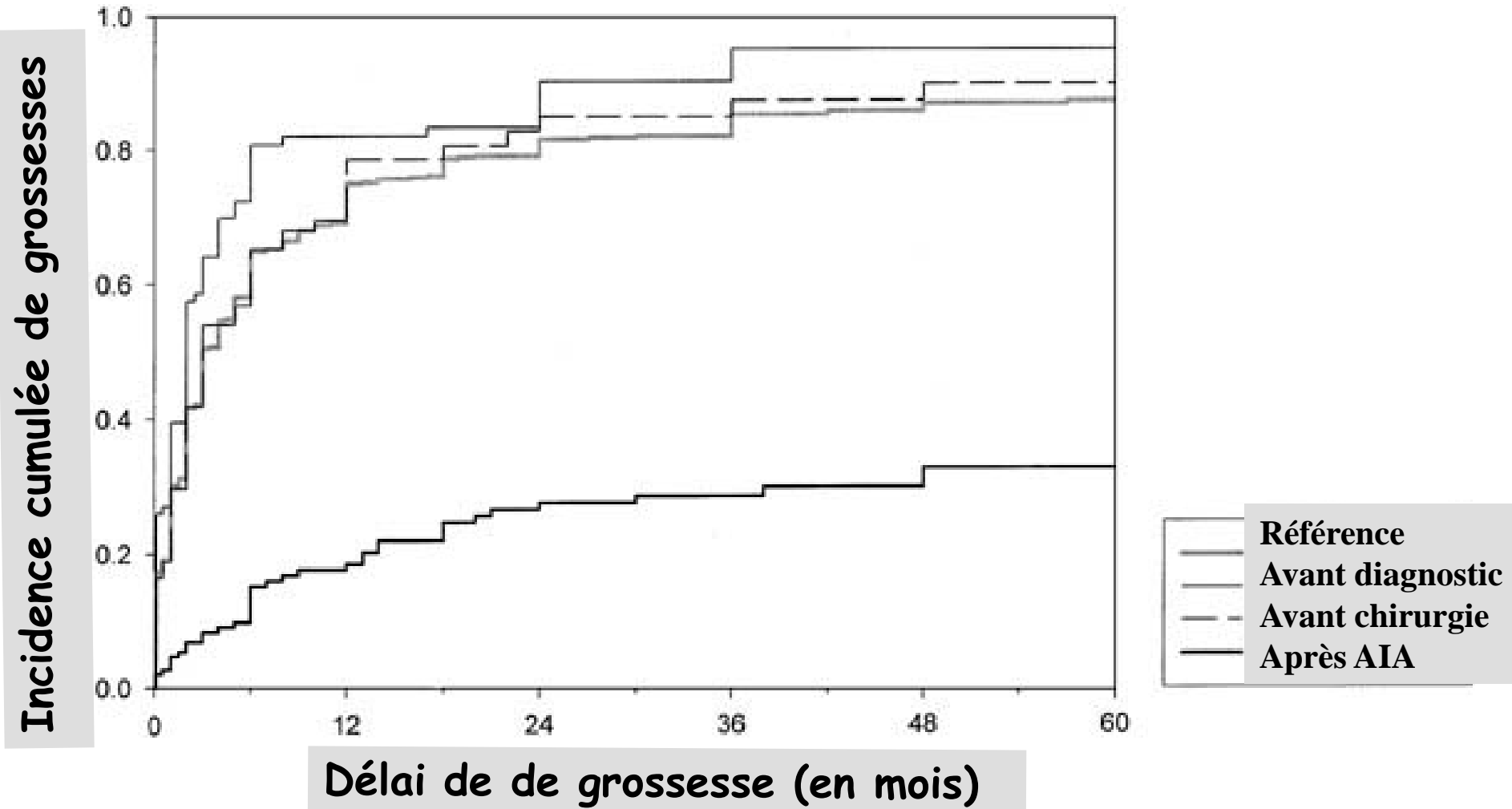
MICI et Fertilité féminine



- Fertilité normale ⁽¹⁾ (preuve B)
- Sauf (Niveau de preuve : C):
 - Après anastomose iléo-anale ⁽²⁾ et non iléo-rectale ⁽³⁾
 - Chez la femme avec MC active ou opérée du fait de :
 - Activité de la MC ⁽⁴⁾
 - Parfois rétrécissements des trompes (adhérences) ⁽⁴⁾
 - Peur, lésions périnéales, douleurs pendant les rapports, conseils de médecins ⁽⁵⁾

Anastomose iléo-anale : risque d'infertilité x 3^(1,2)

Recommandations France : en tenir compte⁽³⁾



1. Ording Olsen K, et al. Gastroenterology 2002 - 2. Waljee A et al. (meta-analyse) Gut 2006 – 3. Marteau P et al. Gastroenterol Clin Biol 2004

Effets des MICI sur la grossesse

Analyse de la littérature en 1995

	RCH	MC
Nombre de cas	1300	700
Bébés en pleine santé	85 %	85 % (N)
Anomalies congénitales	1 %	1 % (N)
Avortements spontanés	7 %	12 % (N)
Mort-nés	1 %	1 % (N)

--> globalement grossesses comme chez une femme non atteinte de MICI

1. Burakoff R et al. *Gastroenterol Clin North Am* 1995
Niveau de preuve : B

Effets des MICI sur la grossesse



Accouchements prématurés (1)

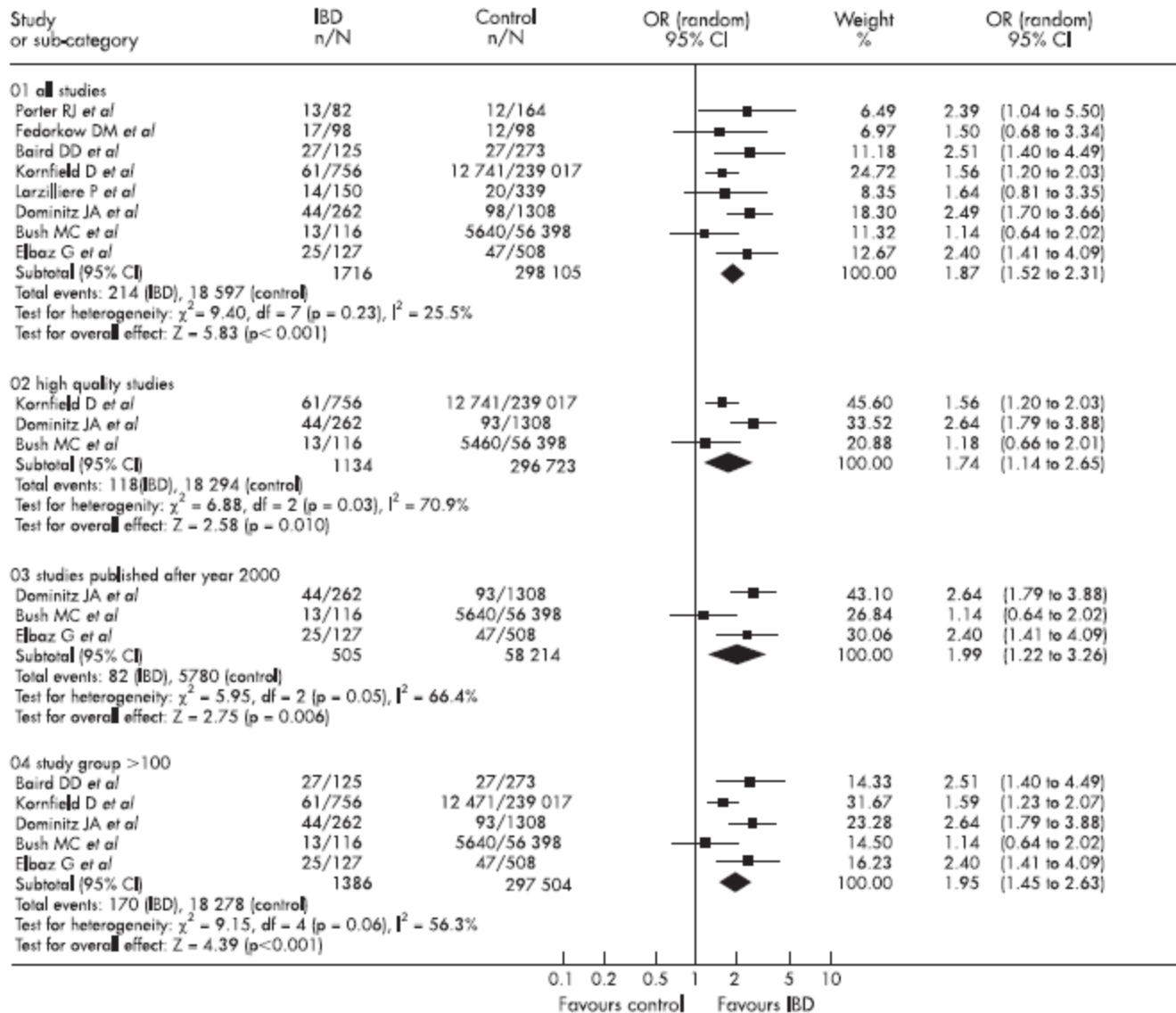
	RCH	MC
	n = 84	n = 177
Risque relatif	2,4	3,2

--> Risque de prématurité x 3 dans les MICI (environ 10%), même quiescentes (niveau de preuve : B)
! au 3^{ème} trimestre

Méta-analyse prématurité et MICI

(Cornish JA Gut 2007)

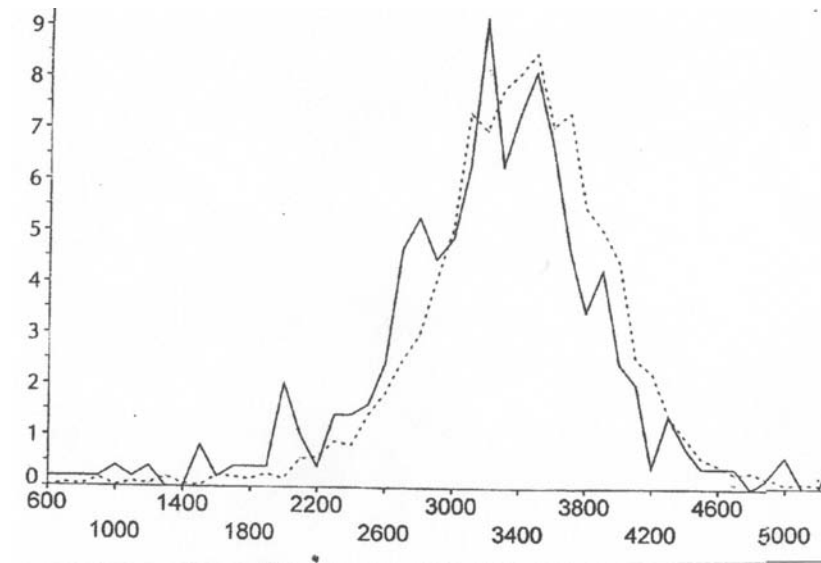
Review: Comparison of outcomes of pregnant inflammatory bowel disease (IBD) patients and non-inflammatory bowel disease
 Comparison: 02 prematurity
 Outcome: 07 IBD v control



M. Crohn : risque de prématurité et de petit poids

- Registre danois - 510 nouveau-nés de mère MC - 3018 contrôles
- prématurité : 7,3 % vs 4,8 % (Risque x 1,6)
- poids moyen de naissance : -185 g
- poids de naissance < 2500 g : 10,4 % vs 4,7 % (Risque x 2,4)

%



— Crohn
---- contrôles

Poids de naissance (g)

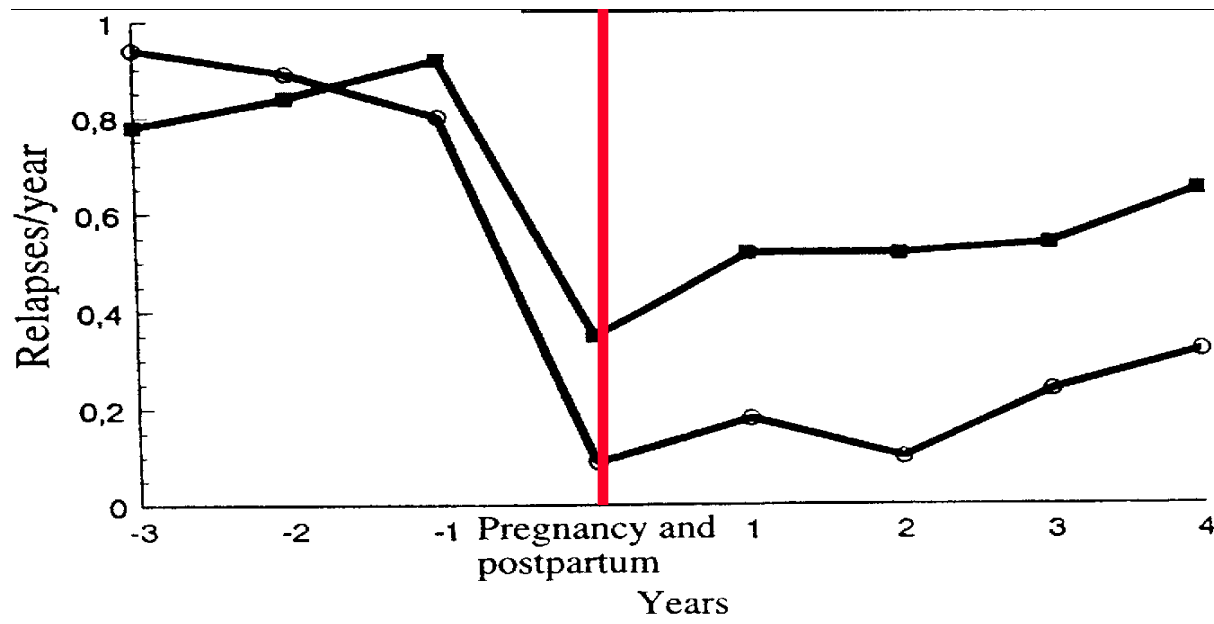
Effets de la grossesse sur les MICI

- MICI inactive au moment de la conception :
 - risque de poussée pendant la grossesse ou après accouchement : 25-33 % (idem sans grossesse)
 - risque surtout en début de grossesse ?
- MICI en poussée au moment de la conception :
 - 45 % aggravation - 25 % stables - 30 % amélioration
 - le pronostic de la maladie à distance est inchangé
- Ces données mériteraient d'être confortées et affinées...
tenir compte du tabac ++

La grossesse diminue-t-elle le risque évolutif de la MC ?



- 14 MC (17 grossesses) 17 RCH (19 grossesses)
- suivi 3 ans avant --> 3 ans après grossesse



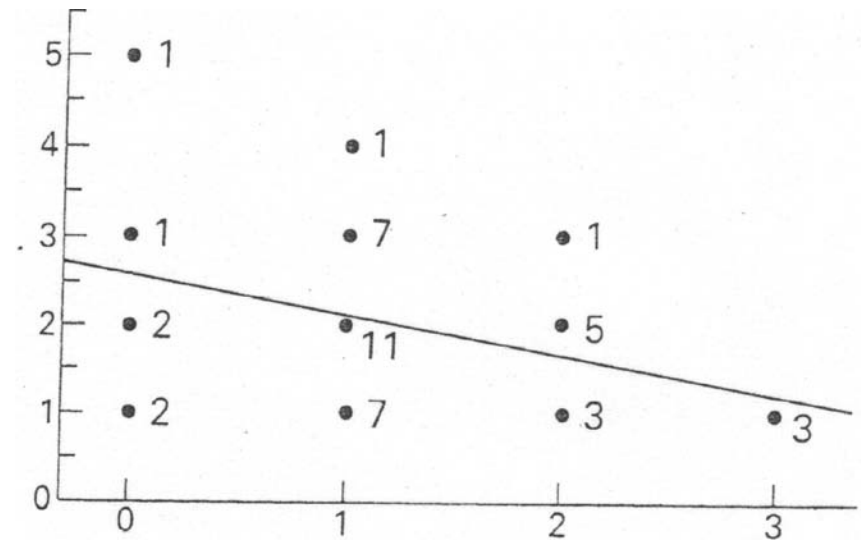
La grossesse diminue-t-elle le risque évolutif de la MC ?



◆ **Corrélation inverse entre le nombre de résections chirurgicales et le nombre de grossesses (1)**

◆ **Les malades qui ont eu des enfants ont besoin par la suite de moins d'interventions chirurgicales**

Parité (nombre de grossesses)



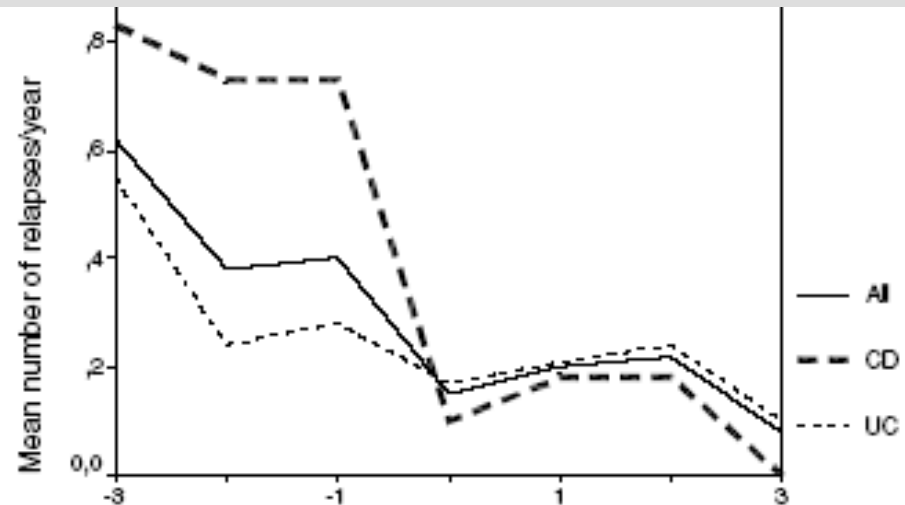
Nombre de résections intestinales

La grossesse modifie-t-elle le profil évolutif des MICI : étude européenne



- ◆ **Suivi d'une cohorte de 173 femmes RCH et 93 avec MC**
- ◆ **580 grossesses (403 avant MICI, 177 après diagnostic)**

Nombre moyen de rechutes par an



Grossesse – postpartum (années)

Traitements des MICI et foetus

2 médicaments sont contre-indiqués

- Thalidomide
- Méthotrexate

Autres médicaments

- Possibles mais voir leur justification et dose avec le médecin
- Sulfasalazine : prendre des vitamines « folates » en prévision et pendant la grossesse

Médicament tératogène ? ...

The screenshot shows a Microsoft Internet Explorer browser window with the following details:

- Title Bar:** médicament tératogène ? - Recherche Google - Microsoft Internet Explorer
- Address Bar:** http://www.google.fr/search?hl=fr&q=m%C3%A9dicament+t%C3%A9ratog%C3%A8ne+%3F&btnG=Rechercher&meta=
- Search Bar:** Google logo, search input field containing "médicament tératogène ?", and a "Rechercher" button.
- Navigation:** "Précédente", "Rechercher", "Favoris", "Média" buttons.
- Search Results:**
 - Web** Résultats 1 - 10 sur un total d'environ 56 900 pour médicament tératogène ? (0,18 secondes)
 - Result 1:** [Qu'est-ce qu'un médicament tératogène ?](#)
Un **médicament tératogène** est un **médicament** qui, pris par une femme enceinte, a des effets nocifs sur son bébé. L'un des exemples les plus sinistrement ...
[martinwinckler.com/article.php3?id_article=357](#) - 16k - [En cache](#) - [Pages similaires](#)
 - Result 2:** [CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la ...](#)
Un paragraphe allaitement dans certaines fiches **médicaments**. Dépakine® Dépakote® Dépamide® ... Pas d'effet **tératogène** à ce jour >> Plus d'info ...
[www.lecrat.org/](#) - 21k - [En cache](#) - [Pages similaires](#)
 - Result 3:** [Esculape : Site de Médecine Générale, information, formation ...](#)
Il convient d'arrêter le **médicament** dès que l'état de grossesse est connu ... à gérer les risques des **médicaments**. 8.1 Barbituriques. Risque **tératogène** ...
[www.esculape.com/gynecologie/grossesse_medicaments.html](#) - 30k - [En cache](#) - [Pages similaires](#)
 - Result 4:** [\[PDF\] Médicaments et Grossesse](#)
Format de fichier: PDF/Adobe Acrobat
et le risque **tératogène** de certaines molécules ne peuvent ... Pharmacocinétique des **médicaments** chez la femme enceinte ...
[w3med.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mod-transw/module11/item171/medicaments-grossesse.pdf](#) - [Pages similaires](#)
 - Result 5:** [ETRETINATE](#)
Médicament tératogène : Lancet 1989;1:8642-845-846. ALIMENTS Éviter les aliments

The taskbar at the bottom shows the Windows XP desktop with the "démarrer" button, several open applications (Micro..., 3 Micros..., PhM, 2 Micros..., médicame..., Adobe Re...), and the system clock showing 11:42.

Médicament tératogène ? ... www.lecrat.org

CRAT
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

Le CRAT Le Site Contact Liens

MEDICAMENTS
VACCINS
DEPENDANCES
PATHOLOGIES
IMAGERIE
EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques pendant la grossesse et l'allaitement des médicaments, vaccins, radiations et dépendances : effets tératogènes ou malformatifs (malformations), effets néonataux, passage dans le lait ...

Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé.

Toutes les informations prévues ne sont pas encore en ligne. Si vous ne trouvez pas réponse à votre interrogation, nous vous invitons à **contacter le CRAT**.

Allaitement
Nouveauté !
>> Un paragraphe allaitement dans certaines fiches médicaments

Corticoïdes chez la femme enceinte
>> Voie orale, inhalée cutanée ...

Dépakine® Dépakote® Dépamide®
Tout faire pour éviter le valproate chez la femme enceinte
>> Plus d'info

Epilepsie et grossesse
>> Les antiépileptiques

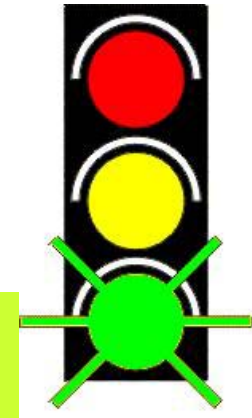
Migraine

**Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hopital Trousseau AP-HP www.lecrat.org**

METHOTREXATE

- Léthale pour le fœtus et malformations
- **Contre-indication formelle**
- ---> contraception
 - discussion d'avortement eugénique
 - arrêt au moins 2 cycles avant la grossesse
 - et supplémenter en acide folique avant la conception
- **350 grossesses femmes traitées antérieurement mais ayant arrêté le médicament: pas de sur-risque**

CIPROFLOXACINE et grossesse



- **ETAT DES CONNAISSANCES**
- **Aspect malformatif**
- Les données chez les femmes enceintes exposées à la ciprofloxacine au 1er trimestre de la grossesse sont **nombreuses et rassurantes**.
- **Toxicité articulaire**
- Une atteinte des cartilages articulaires a été mise en évidence chez de jeunes animaux et chez l'enfant traités directement en post-natal par certaines quinolones (toxicité juvénile).
- **Cette toxicité n'est pas retrouvée chez l'animal exposé in utero et aucun cas n'a été décrit à ce jour chez des enfants de mères traitées par des quinolones pendant la grossesse.**

CORTICOÏDES au cours de la grossesse

Adresse <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3>

copernic

Recherche Web

Recherche PC: Contacts



Fils RSS

IMPRIMER

La prednisone est inactive. Elle doit être activée dans le foie en **prednisolone**.

ETAT DES CONNAISSANCES

• Aspect malformatif

- Les données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelles que soient la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes (les publications sont nombreuses et le recul est important). Quelques études ont soulevé la possibilité d'une faible augmentation des fentes faciales avec les corticoïdes par voie générale mais leurs résultats ne peuvent être retenus en raison de nombreux biais méthodologiques.

• Aspect fœtal et néonatal

- La prednisolone synthétisée dans le foie maternel à partir de la prednisone est métabolisée dans le placenta en prednisone inactive.
- Des retards de croissance intra utérins et des petits poids de naissance ont été signalés chez des enfants de mère traitée au long cours par corticoïdes par voie générale dans le cadre de pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...). Le rôle propre de la maladie ne peut être exclu.
- Un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est possible en théorie avec tous les corticoïdes administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse. Cependant, le retentissement sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement d'entretien par prednisone en cours de grossesse.

CORTICOÏDES au cours de la grossesse

- Prednisone et prednisolone
- traversent peu le placenta par rapport autres corticoïdes
- **MICI : pas d'augmentation des risques par rapport à la population générale**
- **Surveillance de la mère : faire attention à**
 - intolérance au glucose,
 - hypertension artérielle

Sulfasalazine ou 5-ASA et grossesse

- Risque accru de déficit en folates avec la sulfasalazine : supplémenter avant la conception (1)
- **Séries importantes : pas de modification du risque naturel avec la sulfasalazine et le 5-ASA jusqu'à 2,4 g/j (2)**
- Fortes doses ?
 - 1 cas de néphrotoxicité
 - Très peu d'informations 37 malades (3,4)
 - Les éviter ou surveiller écho reins du fœtus

1- Mogadam et al. *Gastroenterology* 1981;80:72-

2- Diav-Citrin et al. *Gastroenterology* 1998;114:23- Niveau de preuve : B

3- Marteau P. et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 -

4- Marteau P et al. *Am J Gastroenterol* 2005

Azathioprine « état des connaissances »

- CRAT : Mise à jour : 31 mai 2006
- **Toxicologie préclinique**
- L'azathioprine est mutagène in vivo et in vitro. Des anomalies chromosomiques transitoires ont été observées sur des lymphocytes circulants de femelles gestantes traitées et de leur fœtus.
- L'azathioprine est carcinogène sur les tests expérimentaux.
- L'azathioprine est tératogène chez l'animal.
- **Fertilité**
- Les données publiées sont peu nombreuses, mais l'azathioprine ne semble pas avoir d'effet délétère sur la fertilité des patientes traitées.
- **Aspect malformatif**
- **Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont très nombreuses et ne mettent pas en évidence d'augmentation des malformations**

Azathioprine « MICI »

Etude rétrospective de cohorte - 79 femmes et 76 hommes (total 325 grossesses) MICI + analogues des purines

- au moment de la conception
 - pendant la grossesse
 - ou contrôles : malades ayant pris ces médicaments avant la conception mais les ayant stoppé
 - malades n'ayant pris ces médicaments qu'après conception ou grossesse
- Comparaison des risques entre les 4 groupes
 - Résultats : **pas d'augmentation des risques (RR = 0,85)** (d'avortement, mort-nés, prématurité, malformations, infections, néoplasies)

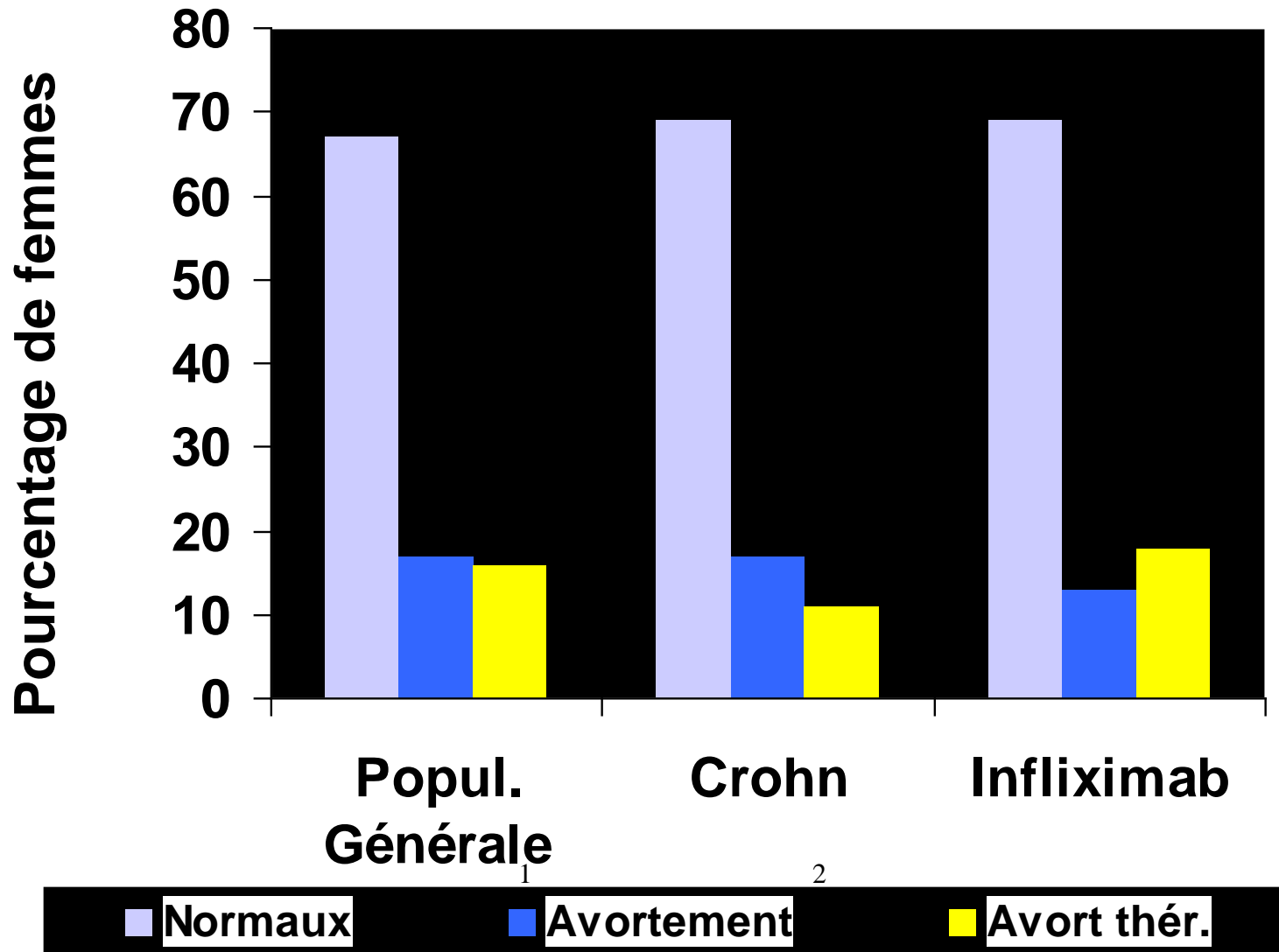
Azathioprine « En Pratique »

- **En prévision d'une grossesse**
- Si après avis du prescripteur, l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, elle pourra être poursuivie.
- **Traiter une femme enceinte**
- Si après avis du prescripteur, l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.
- Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront en être avertis (cf. "[Etat des connaissances](#)").

Azathioprine « En Pratique »

- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
- **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif
- En cas de traitement au moment de la conception, **la réalisation d'une amniocentèse n'est pas justifiée** compte tenu du recul clinique (cf. "**Etat des connaissances**").
- Réévaluer le bien fondé de la poursuite du traitement :
- Si après avis du prescripteur, l'interruption de l'azathioprine est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel, **le maintien du traitement est possible quel que soit le terme de la grossesse.**
- En cas de poursuite de l'azathioprine, un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.
- **Les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront en être avertis**

Grossesse et Anti-TNF α



Médicaments des MICI et lactation



On sait peu de choses... sauf quand cela ne va pas..
il faudrait en savoir plus

Autorisé ? Risque

Ciprofloxacine

Non

cartilages

Immunosuppresseurs

Non

immunosuppression,
infections, risque

théorique de tumeurs

Corticoïdes

±

5-ASA

±

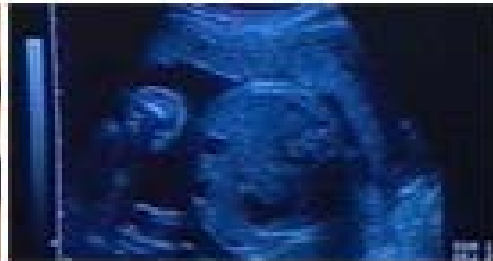
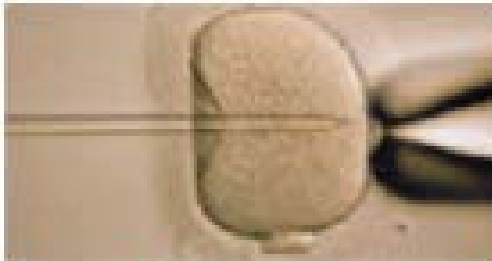
? diarrhée

MICI et grossesse - Messages 1

- Globalement assez peu de problèmes
 - > 75% des grossesses sont «normales»
 - Activité de la maladie = facteur le plus important
 - Pas de grossesse démarrée en poussée (si possible)
 - Rassurer
 - Contre-indications : méthotrexate - thalidomide
- Echanges gastro-entérologue - obstétricien
- Prématurité 7-10%
 - Surveiller pendant le 3^{ème} trimestre
- Renseignements sur les médicaments et autres agents
 - www.lecrat.org

MICI et grossesse - Messages 2

- Affiner les connaissances ...
Recherche



Merçi

Ce qu'il faut retenir



- La fertilité des femmes est fortement diminuée après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale
- Les risques de prématurité et d'hypotrophie sont significativement augmentés au cours des MICI
- Le risque de malformation n'est pas modifié
- L'activité de la MICI au moment de la conception augmente le risque d'activité persistante pendant la grossesse
- Les médicaments des MICI peuvent pratiquement tous être employés chez une femme enceinte sauf le méthotrèxate et le thalidomide
- Des informations actualisées sur médicaments et grossesse sont disponibles sur le site: www.lecrat.org
- Les analogues des purines n'induisent pas d'augmentation perceptibles des risques



FMC
HGE