

JFHOD

15-18 MARS
PARIS
2012



GROSSESSE ET MICI

Mariam SEIRAFI (Hôpitaux Universitaires de Genève)

Yoram BOUHNİK (CHU Beaujon)

JFHOD

15-18 MARS
PARIS
2012



Conflits d'intérêt: aucun

Introduction

- ▶ La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) affectent des femmes **en âge de procréer**

- ▶ **MC**: pic d'incidence **20-30 ans**

- ▶ **RCH**: incidence constante entre **20-60 ans**

- ▶ **→** Beaucoup de questions / d'inconnus ... menant parfois à réfréner un désir de grossesse



Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ Fertilité et MICI
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ Effet de la MICI sur la grossesse et le foetus
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Hérédité et MICI

- ▶ **L'histoire familiale** est le plus grand facteur de risque de transmission
- ▶ Risque de transmission : MC **5.2%**, RCH **1.6%**
- ▶ Si un parent atteint: risque pour la descendance: **2-4%**
- ▶ Si deux parents atteints: risque pour la descendance: **36%**

Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ **Fertilité et MICI**
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ Effet de la MICI sur le la grossesse et le foetus
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Fertilité et MICI

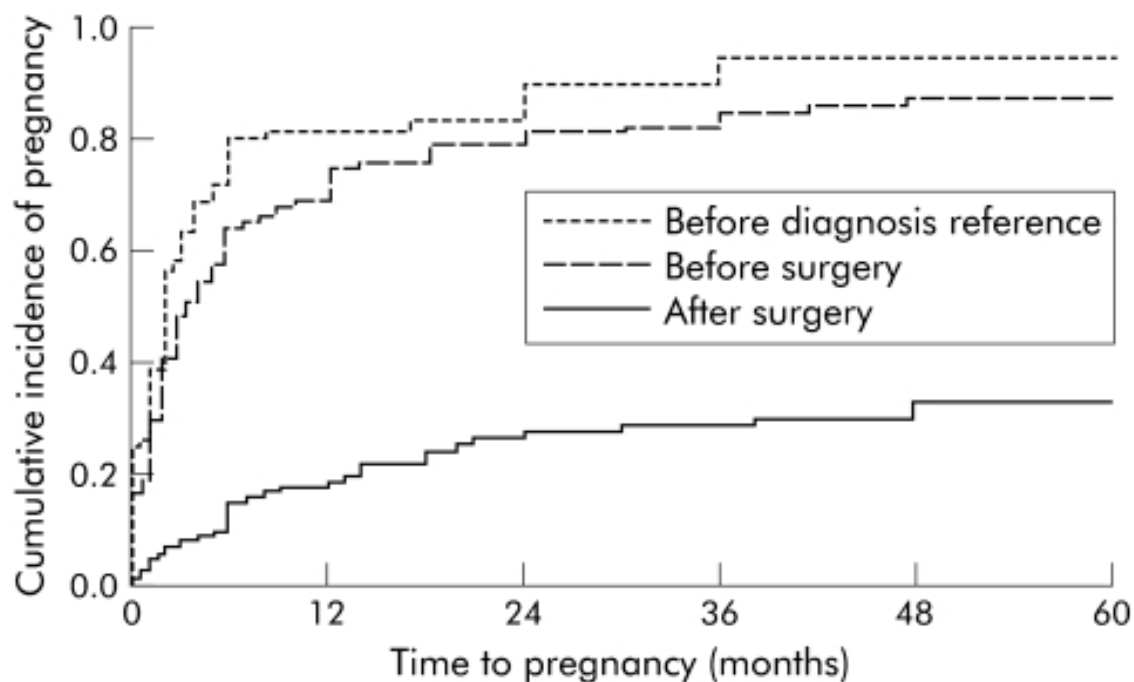
Les patientes avec maladie quiescente ont une fertilité similaire à la population générale

- ▶ Chez patientes en rémission, taux d'infertilité: **5-14%** (comparable à la pop.gén.)
- ▶ Quand la maladie est active: **baisse significative de la fertilité**
 - ▶ **Inflammation** au niveau de l'appareil tubo-ovarien
 - ▶ **Adhérences chirurgicales** au niveau de la région pelvienne
 - ▶ Aménorrhée secondaire
 - ▶ Troubles sexuels (dysfonction érectile, dyspareunie) lors de LAP



Fertilité et MICI

- ▶ Dans la RCH, en cas de **coloproctectomie avec AIA** : chute du ratio de fertilité (RF)

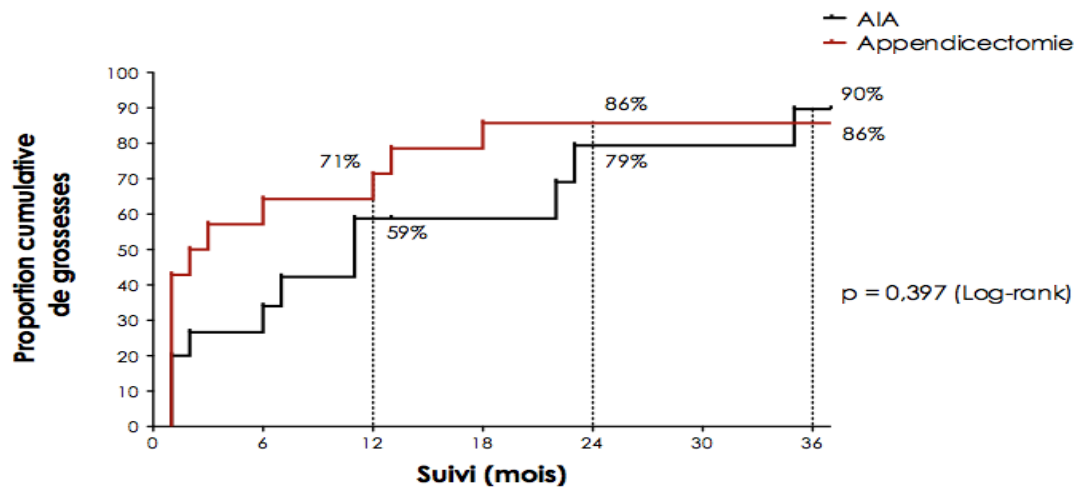


- Méta-analyse¹
RF: 1.01 → 0.20
($p < 0.001$)
- Tx d'infertilité² :
13.3% → 38.6%
après AIA ($p < 0.001$)

¹Olsen KO, Gastroenterology 2002- ²Johnson P, Dis Colon rectum 2004

Fertilité et MICI

- ▶ Infertilité mécanique: **réversible après FIV**
- ▶ Choix d'une AIA par **voie laparoscopique** = efficient ^{1,2}
- **Infertilité globale 27% (après laparotomie 43%-63%)**



¹Tiré de: **Laura Beyer Berjot.**
Impact de la laparoscopie sur la fertilité après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale chez femme: étude bi-centrique

Jfhod 2012

- ▶ **Chez l'homme:** AIA peut mener à:
 - ▶ Ejaculation rétrograde (≈ 10%)
 - ▶ Troubles érectiles (≈ 2%)



Préservation de sperme indiquée

Chez l'homme:

Methotrexate:

- Oligospermie (réversible après arrêt du traitement)
- Pas d'effet tératogène¹ observé auprès de la descendance

Sulfasalazine:

- Baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité
- Dose-dépendante
- Réversible après 6 mois d'arrêt

Thiopurines

- Pas de modification de la spermatogénèse²

¹ www.lecrat.org

²Teruel C et al. Gastroenterology 2009;136 (Suppl.1):559:

Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ Fertilité et MICI
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ Effet de la MICI sur la grossesse et le foetus
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Effect de la grossesse sur la MICI

- ▶ Si conception lorsque MICI quiescente, risque de poussée:
 - ❑ 34% pendant la grossesse vs 32% en dehors de la grossesse¹ (RCH et MC)

- ▶ Si conception en période d'activité:
 - ❑ 1/3 aggravation, 1/3 persistance poussée, 1/3 rémission

- ▶ Sensibiliser les patientes à ce risque et les convaincre **d'attendre une rémission avant la conception**

▶ ¹Nielsen OH, Scan J Gastroenterol 1983-1984

Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ Fertilité et MICI
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ **Effet de la MICI sur la grossesse et le foetus**
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Effet de la MICI sur la grossesse et l'évolution foetale

Les patientes avec une MICI, indépendamment de l'activité de la maladie, ont un **risque accru de complications de grossesse** ^{1,2,3}

Prématurité (<37 SA)

Petit poids de naissance (< 2500g)

Hypotrophie: < 10^e percentile de poids

Pertes foetales: fausses-couches, ITG

Effet de la MICI sur la grossesse et le fœtus



MICI quiescente: risque accru de complications de grossesse et pertes fœtales

MICI active: aggravation significative de ce risque

- ▶ Résection chirurgicale antérieure ou maladie iléale = facteurs prédictifs de complication¹

 Suivi concerté **pluridisciplinaire** (encadrement rapproché)



Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ Fertilité et MICI
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ Effet de la MICI sur la grossesse et le foetus
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Quand proposer une césarienne?

En général, la décision de recourir à une césarienne doit reposer sur des critères strictement obstétricaux

▶ Deux exceptions lors MICI:

1. LAP actives
2. AIA

 Indication à une césarienne

▶ Dans la MC, épisiotomie devrait être évitée autant que possible² (cas rapportés de LAP secondaires)

Objectifs pédagogiques

- ▶ Hérité et MICI
- ▶ Fertilité et MICI
- ▶ Effet de la grossesse sur la MICI
- ▶ Effet de la MICI sur la grossesse et le foetus
- ▶ Quand proposer une césarienne?
- ▶ Sécurité d'emploi des traitements pendant la grossesse et l'allaitement



Traitements des MICI pendant la grossesse et l'allaitement



Survenue d'une **poussée** en cours de grossesse: associée à **risque significativement accru de complications materno-foetales** (prématurité et petit poids de naissance)

L'induction et le maintien en rémission pendant la période péri-conceptionnelle et la grossesse = priorité absolue

Utiliser un **traitement approprié**, même si intensif



Traitements des MICI pendant la grossesse

TT	Profil de risque	Precautions	Allaitement
5-ASA	Sans risque jusqu'à 1,6-2g/j	<ul style="list-style-type: none"> >3g/j: US rénal du fœtus Sulfasalazine: suppl. en ac. folique 2g/j 	✓
Cortico.	Sans risque	<ul style="list-style-type: none"> Risque de malformation oro-faciale OR 3.35 (95% IC) (1er trimestre) Rupture prématurée des membranes et d'insuff. CS (fin de grossesse) 	✓
AZA/6-MP	Sans risque	<ul style="list-style-type: none"> Catégorie FDA: D Larges études rassurantes Cohorte  : pas d'⬆️ de risque 	(✓) Décaler de 6h
MTX	<u>Interdit</u> TERATOGENE	<ul style="list-style-type: none"> <u>Arrêt du traitement au moins 6 mois avant la conception</u> Méthode contraceptive fiable 	NON
Ciclo	Pas de données suffisantes	<ul style="list-style-type: none"> C/o transplantés: risque petit poids naissance et prématurité Série  (8 ptes): idem 	NON

Sécurité d'emploi des Anti-TNF pendant la grossesse?

- ❑ Recommandations ECCO 2010



Les anti-TNF α peuvent être utilisés pendant la grossesse, mais...

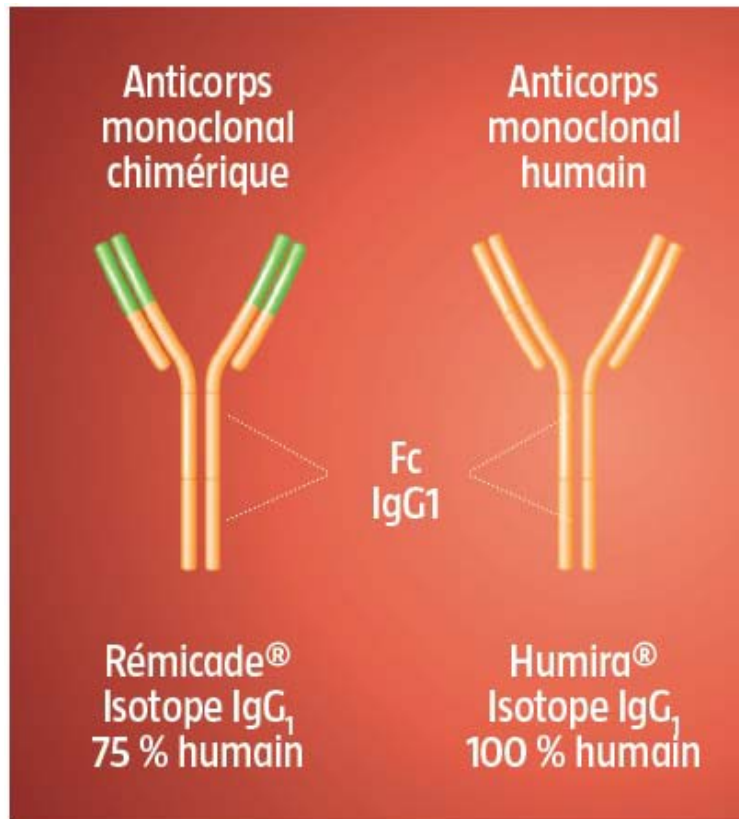
“... ils devraient être **interrompus pendant le dernier trimestre de grossesse** afin d'éviter un passage trans-placentaire”

Peu d'études ..

Niveau de preuve limité..



Anti-TNF α : infliximab (IFX) - adalimumab (ADA)



❑ Traversent activement le placenta via récepteurs foetaux spécifiques (FcRns)

❑ Transport actif à partir de la fin du 1er trimestre (faible passage)

❑ Intensification à partir de la fin du 2ème trimestre (S30) : important passage trans-placentaire

➔ Indication théorique à suspendre le traitement à S30

Adalimumab (ADA): passage foeto-placentaire

Patiente	Délai entre dernière injection et accouchement (j)	Mère ($\mu\text{g/ml}$)	Sang de cordon ($\mu\text{g/ml}$)	Nouveau-né ($\mu\text{g/ml}$)	Nouveau-né au cours du premier suivi ($\mu\text{g/ml}$)	Nouveau-né au cours du secondsuivi ($\mu\text{g/ml}$)
1	7	6,25	9,72	6,55	-	-
2	56	1,84	5,72	6,35	1,94 (6 sem.)	
3	7	3,94	4,65	-		
4	42	0	0,158	-		
5	35	2,2	4,32	4,41	1,93 (4 sem.)	0,934 (8 sem.)
6	42	3,21	4,74	4,87	1,31 (7 sem.)	
7	42	3,36	8,94	8,09	3,24 (4 sem.)	0,53 (11 sem.)
8	1	16,1	19,7	17,7		



▶ délai moyen: 4 sem.


❑ Poussée de la MICI chez 2 patientes sur 8 (25 %)

Infliximab (IFX) - Adalimumab (ADA)

▶ étude de cas:

Zelinkova Z et al. **High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy.**

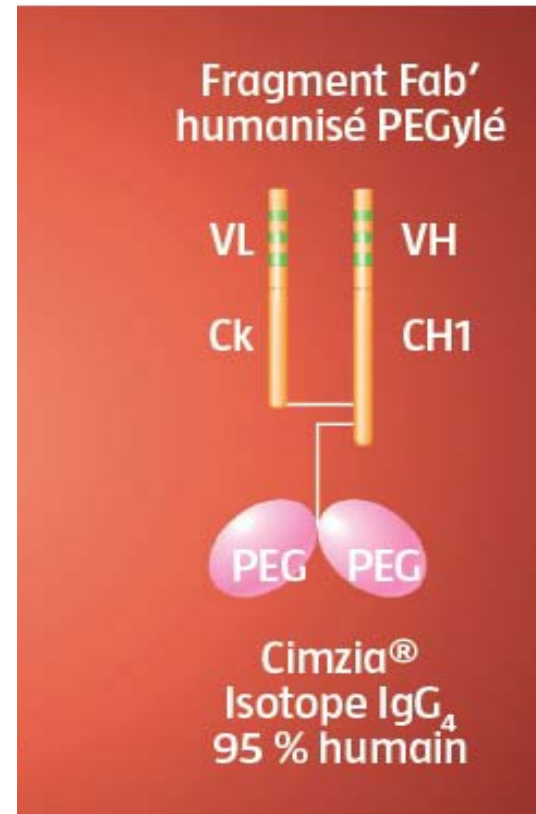
Aliment Pharmacol Ther 2011

- ❑ Détection de doses thérapeutiques d'IFX chez le N-né quand le traitement était interrompu à S26 (concentrations plus élevées que chez la mère!)
 - ❑ IFX and ADA sont **déTECTABLE** chez le N-né pendant plusieurs mois après la naissance
 - ❑  Vaccination avec **virus vivants ou atténués** (rotavirus, varicelle, BCG): **interdite !!**
 - ❑ Attendre **au minimum 6 mois** avant vaccination ou jusqu'à disparition des anticorps chez le N-né
-



Certolizumab (CTZ)

- ❑ Fragment PEGylé Fab' d'un anticorps humanisé monoclonal
- ❑ **Ne passe pas activement le placenta**
- ❑ Diffusion passive (négligeable)
- ❑ Pas d'indication théorique à interrompre le traitement pendant le 3^{ème} trimestre
- ❑ Récemment introduit **⇒** peu de données



Certolizumab (CTZ): faible passage transplacentaire

Utilisation du CTZ 400 mg/ 4 sem. pendant toute la grossesse (sauf T1 pour la patiente 1) chez 2 patientes avec une MC

	Intervalle entre dernière dose et naissance (semaines)	Mère à la naissance (µg/ml)	Cordon ombilical à la naissance (µ/ml)	Nouveau-né à la naissance (µg/ml)	Complications à la naissance /terme/poids naissance
Patiente 1	2	18,8	1,65 (8,8 %)	Non fait	Aucune/ 37 semaines 2 700 g
Patiente 2	< 1	59,57	0,94 (1,6 %)	1,02 (1,7 %)	Aucune/ 38 semaines/1 956 g

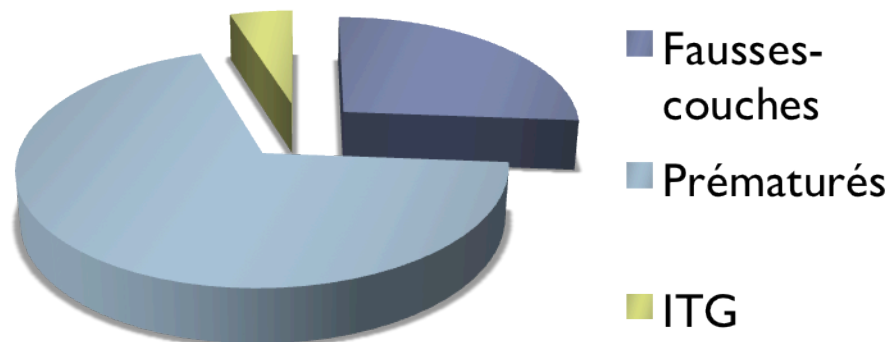
- ❑ Pas d'issue de grossesse défavorable rapportée
- ❑ **Conclusion** : faut-il préférer le CTZ aux autres anti-TNF en cours de grossesse et durant l'allaitement ?

IFX-ADA-CTZ: complications materno-foetales

Seirafi M, ..., Bouhnik Y (Getaid). **Anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study from the GETAID.** UEGW 2011 (Gut 2011;60 (Suppl. 3) A34)

- **137 grossesses directement exposées aux anti-TNF** (IFX 64%, ADA 32%, CTZ 4%), **118 naissances** vivantes
- Anti-TNF poursuivis **jusqu' à terme: 21%**
Interruption préventive ≤ S30: 72%

Grossesses compliquées:
33% (8% sévères)



Cohortes historiques de patientes MICI enceintes sans anti-TNF

Complications néo-natales: 20% (1†)

IFX-ADA-CTZ: Facteurs de risque de complications materno-foetales

- ❑ FR indépendants de **complications sévères de grossesse**:
 - **Tabagisme actif** (p=0.002)

- ❑ FR indépendants de **complications non sévères de grossesse**:
 - **Phénotype B2** (p=0.002)
 - **Complication de grossesse antérieure** (p=0.005)
 - **Survenue d'une poussée** (p=0.001)

- ❑ FR indépendant de **complications foetales**:
 - **Durée de la MICI >10 ans** (p=0.007)



Anti-TNF: que proposer en pratique?

- ▶ Arrêt IFX et ADA à 30 SA **si et seulement si** rémission clinique et biologique, sinon poursuite
- ▶ CTZ: peut être poursuivi jusqu'à terme
- ▶ Allaitement: pas de CI
- ▶ CAVEAT: **vaccins vivants ou atténués interdits** jusqu'au moins l'âge de 6 mois



Les 6 points forts



- ❶ Anastomose iléo-anale au cours de la RCH : diminution de la fertilité
- ❷ Une MICI même quiescente est un facteur de risque de complications (prématurité, petit poids de naissance, hypotrophie foétale)
- ❸ Une MICI active justifie d'attendre une période de rémission avant d'envisager une grossesse
- ❹ Les lésions anopérinéales actives ou séquellaires sévères et l'anastomose iléoanale sont des indications de césarienne
- ❺ Le methotrexate et le thalidomide sont strictement contre-indiqués pendant la grossesse
- ❻ Si un anti-TNF a été poursuivi au-delà du 3e trimestre de la grossesse, l'enfant ne doit pas recevoir de vaccin vivant avant au moins l'âge de 6 mois