



**HAL**  
open science

**La grossesse et les maladies inflammatoires chroniques  
de l'intestin : étude à partir des données du SNDS  
2010-2019**

Antoine Meyer

► **To cite this version:**

Antoine Meyer. La grossesse et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude à partir des données du SNDS 2010-2019. Hépatologie et Gastroentérologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR021 . tel-03917121

**HAL Id: tel-03917121**

**<https://theses.hal.science/tel-03917121v1>**

Submitted on 1 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La grossesse et les maladies  
inflammatoires chroniques de  
l'intestin : étude à partir des données  
du SNDS 2010-2019

*Pregnancy and inflammatory bowel diseases: a French  
nationwide study 2010-2019*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°570 Santé Publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie  
Unité de recherche : EPI-PHARE, Saint-Denis  
Réfèrent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay,  
le 21 octobre 2021, par**

**Antoine MEYER**

**Composition du Jury**

**Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**

Dr, HDR, Université Paris-Saclay

Présidente

**Christine DAMASE-MICHEL**

Dr, HDR, Université de Toulouse

Rapporteuse & Examinatrice

**Philippe MARTEAU**

Pr, Sorbonne-Université

Rapporteur & Examineur

**Fabrice CARRAT**

Pr, Sorbonne-Université

Examineur

**Xavier TRETON**

Pr, Sorbonne-Université

Examineur

**Direction de la thèse**

**Rosemary DRAY-SPIRA**

Dr, HDR, EPI-PHARE

Directrice de thèse

**Alain WEILL**

Dr, EPI-PHARE

Co-Directeur de thèse

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Sommaire des tableaux</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Sommaire des figures</b> .....	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Valorisations scientifiques</b> .....	<b>9</b>
5.1	Publications .....	9
5.2	Présentations en congrès .....	9
<b>6</b>	<b>Introduction générale</b> .....	<b>10</b>
<b>6.1</b>	<b>Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</b> .....	<b>10</b>
6.1.1	Épidémiologie .....	10
6.1.2	Physiopathologie.....	10
6.1.3	Symptômes des maladies inflammatoires chronique de l'intestin .....	11
6.1.4	Les traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	12
<b>6.2</b>	<b>Les grossesses en France</b> .....	<b>15</b>
<b>6.3</b>	<b>La grossesse et les MICI</b> .....	<b>15</b>
<b>6.4</b>	<b>La grossesse et les médicaments des MICI</b> .....	<b>16</b>
<b>6.5</b>	<b>Objectifs</b> .....	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>Méthodologie générale</b> .....	<b>22</b>
7.1	Le SNDS .....	22
7.2	La base de données nationale des grossesses constituée au GIS EPI-PHARE .....	23
<b>8</b>	<b>Étude 1 : Grossesse chez les femmes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin</b> .....	<b>27</b>
<b>8.1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>27</b>
<b>8.2</b>	<b>Méthodes</b> .....	<b>27</b>
8.2.1	Identification des MICI .....	27
8.2.2	Identification des grossesses .....	28
8.2.3	Critères de jugement .....	29
8.2.4	Caractéristiques des MICI et des grossesses.....	30
8.2.5	Analyses statistiques.....	32
<b>8.3</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>33</b>
8.3.1	Population d'étude .....	33
8.3.2	Caractéristiques maternelles au début de la grossesse .....	35
8.3.3	Caractéristiques et complications de grossesses .....	36
8.3.4	Complications de grossesses selon l'activité des MICI.....	41
8.3.5	Évolution de l'activité des MICI pendant la grossesse .....	44
<b>8.4</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>46</b>

<b>9</b>	<b><i>Étude 2 : Étude comparative en vie réelle des complications de la grossesse chez des patientes avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin traitées par des thiopurines ou des anti-TNF</i></b>	<b>49</b>
9.1	<b>Introduction</b>	<b>49</b>
9.2	<b>Méthodes</b>	<b>50</b>
9.2.1	Identification des MICI	50
9.2.2	Identification des grossesses	50
9.2.3	Population d'étude	51
9.2.4	Critères de jugement	51
9.2.5	Définition de l'exposition	52
9.2.6	Caractéristiques des MICI et des grossesses	52
9.2.7	Analyses statistiques	53
9.3	<b>Résultats</b>	<b>55</b>
9.3.1	Population d'étude	55
9.3.2	Caractéristiques maternelles au début de la grossesse	57
9.3.3	Exposition médicamenteuse pendant la grossesse	60
9.3.4	Complications de la grossesse selon l'exposition médicamenteuse	63
9.4	<b>Discussion</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b><i>Étude 3 : Risque d'infections graves chez les enfants nés de mères atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et exposées in utero aux thiopurines et/ou aux anti-TNF</i></b>	<b>72</b>
10.1	<b>Introduction</b>	<b>72</b>
10.2	<b>Méthodes</b>	<b>73</b>
10.2.1	Identification des MICI	73
10.2.2	Identification des grossesses	73
10.2.3	Population d'étude	73
10.2.4	Critères de jugement	74
10.2.5	Définition de l'exposition	77
10.2.6	Caractéristiques des MICI et des grossesses	78
10.2.7	Analyses statistiques	79
10.3	<b>Résultats</b>	<b>80</b>
10.3.1	Population d'étude	80
10.3.2	Caractéristiques maternelles et des grossesses	82
10.3.3	Infections graves	85
10.3.4	Infections graves par année de vie	85
10.3.5	Infections graves au cours de la première année de vie par site et type d'infection	87
10.4	<b>Discussion</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b><i>Discussion générale</i></b>	<b>94</b>
11.1	<b>Rappel des principaux résultats des trois études</b>	<b>94</b>
11.2	<b>Implications pratiques pour les femmes enceintes</b>	<b>95</b>
11.3	<b>Les questions restantes</b>	<b>96</b>
11.4	<b>Les essais randomisés et la pharmaco-épidémiologie</b>	<b>97</b>
11.4.1	Les essais randomisés	98
11.4.2	La pharmaco-épidémiologie	99
11.4.3	Essais randomisés ou pharmaco-épidémiologie ?	102
11.5	<b>Forces et limites</b>	<b>103</b>

11.6	Conclusions générales sur les grossesses & MICI .....	104
12	<i>Références</i> .....	106

# 1 Remerciements

Aux membres du jury : merci d'avoir accepté mon invitation et de votre présence à ma soutenance de thèse.

A mes directeurs de thèse, le Dr Rosemary Dray-Spira et le Dr Alain Weill. Le travail avec vous à EPI-PHARE est un plaisir pour moi. Vos expertises et vos conseils me sont très précieux, ils me permettent d'améliorer considérablement la qualité de mes travaux.

Merci au Pr Joël Coste, il a su rapidement voir mon intérêt pour la Santé Publique et m'aider à progresser. Il a été bienveillant avec moi. Sa présence a été pour moi un élément important dans la poursuite de mes études de Santé Publique. A Jérôme Drouin, datamanager, ses compétences, sa rapidité, sa gentillesse ont été des atouts précieux dans la réalisation de mes travaux sur le SNDS. Et bien sûr à mon directeur d'EPI-PHARE, le Pr Mahmoud Zureik et à tous mes autres collègues : Marion Taine, Moussa Laanani, Laura Semenzato, Emilie Sbidian, Anke Neumann.

A mon maître, le Pr Franck Carbonnel, qui a su voir mon intérêt pour les nombres et la Santé Publique dès mon internat de médecine. Je vous remercie d'avoir consacré beaucoup de temps d'une qualité inestimable à mon enseignement théorique et clinique.

A tous mes collègues de l'hôpital Bicêtre pour m'avoir libéré le temps nécessaire à la réalisation de cette thèse : Christophe Bellanger, Jules Berthaux, Rita Bou Farah, Isabelle Boytchev, Clémence Breton, Alice De Malet, Catherine Dong, Liza Kassouri, Lysiane Marthey, Thibaut Vaysse.

Je remercie mes parents de m'avoir soutenu et de m'avoir poussé au meilleur de moi-même pendant mes études, c'est grâce à ça que je suis médecin.

A Delphine : merci pour ton soutien au quotidien, pour ta présence, pour ton écoute, de croire en moi et pour me reconforter dans mes moments de doute. Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour et pour chaque instant avec toi.

Mes remerciements vont aussi à mes amis qui m'ont supporté lorsque je leur parlais de cette 2<sup>ème</sup> thèse alors qu'ils pensaient en avoir fini après ma thèse de médecine : Anne-Sophie, Arthur, Benjamin, Camille, Christophe, Chrystelle, Clémence, Diogo, Dorian, Eric, Flore A, Flore H, Julie, Marie-Lise, Mathilde, Maud, Maxime, Mélanie, Pavel, Romain, Thierry, Thomas H, Thomas R, Victor.

## 2 Sommaire des tableaux

Tableau 1. Recommandations d'utilisation des médicaments des MICI pendant la grossesse

Tableau 2. Algorithmes d'identification des grossesses

Tableau 3. Algorithmes d'identification des maladies

Tableau 4. Algorithmes d'identification des actes

Tableau 5. Algorithme d'identification du diabète

Tableau 6. Caractéristiques maternelles pour chaque grossesse dans les 6 mois avant la grossesse

Tableau 7. Caractéristiques des grossesses sans et avec maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Tableau 8. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse

Tableau 9. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse : analyses de sensibilité

Tableau 10. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'âge de la mère

Tableau 11. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon les revenus de la mère

Tableau 12. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'année de fin de la grossesse

Tableau 13. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'activité de la MICI

Tableau 14. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'activité de la MICI

Tableau 15. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon un antécédent d'hospitalisation pour MICI

Tableau 16. Activité MICI pendant la grossesse selon le type de MICI

Tableau 17. Caractéristiques maternelles pour chaque grossesse dans les 6 mois avant la grossesse

Tableau 18. Caractéristiques des grossesses avant et après pondération sur l'inverse du score de propension

Tableau 19. Délivrance de médicaments avant, pendant et après la grossesse

Tableau 20. Critères de jugement de grossesse

Tableau 21. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse

Tableau 22. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse par trimestre d'exposition

Tableau 23. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse : analyses de sensibilité

Tableau 24. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse par année de fin de la grossesse

Tableau 25. Infections graves chez l'enfant

Tableau 26. Infections graves chez l'enfant par type d'agent infectieux

Tableau 27. Infections opportunistes chez l'enfant

Tableau 28. Caractéristiques maternelles, de la MICI et de la grossesse pour chaque enfant

Tableau 29. Caractéristiques avant et après pondération sur l'inverse du score de propension

Tableau 30. Incidence d'infections graves par année jusqu'à 5ans

Tableau 31. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves par année dans les 5 années de vie

Tableau 32. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année de vie par trimestre d'exposition

Tableau 33. Incidence d'infections graves par localisation et type d'infection jusqu'à 1an

Tableau 34. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année de vie par localisation de l'infection

Tableau 35. Incidence d'infections graves par localisation jusqu'à 1an



### 3 Sommaire des figures

Figure 1. Diagramme de flux étude 1

Figure 2. Nombre de grossesse par an au cours du temps.

Figure 3. Activité de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin pendant la grossesse pour les grossesses avec accouchement.

Figure 4. Diagramme de flux étude 2

Figure 5. Différence standardisée maximale avant et après pondération par l'inverse du score de propension

Figure 6. Exposition médicamenteuse pendant la grossesse selon l'année de fin de grossesse

Figure 7. Délivrance des thiopurines et des anti-TNF avant, pendant et après la grossesse

Figure 8. Délivrance des thiopurines et des anti-TNF avant, pendant et après la grossesse selon l'année de fin de la grossesse

Figure 9. Diagramme de flux étude 3

Figure 10. Différence standardisée maximale avant et après pondération par l'inverse du score de propension

## 4 Abréviations

ALD : Affections de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CIM-10 : Classification internationale de maladies version 10

CMUc : Couverture Médicale Universelle complémentaire

DAS : Diagnostic associé

DCIR : Datamart de consommation inter-régimes

DP : Diagnostic principal

DR : Diagnostic relié

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OR : Odds ratio

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCH : Rectocolite hémorragique

SA : Semaines d'aménorrhée

SNDS : Système national des données de santé

SNIIRAM : Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie

TNF : Tumor necrosis factor

## 5 Valorisations scientifiques

De 2018 à 2021, j'ai exercé quatre jours par semaine en tant que chef de clinique de gastroentérologie à l'hôpital Bicêtre et un jour par semaine en tant que salarié de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et du laboratoire de recherche EPI-PHARE pour réaliser ma thèse de santé publique.

### 5.1 Publications

- **Meyer A** ; Drouin J ; Weill A ; Carbonnel F ; Dray-Spira R, Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010–2018, *Aliment Pharmacol Ther*, 2020
- **Meyer A** ; Drouin J ; Weill A ; Carbonnel F ; Dray-Spira R, Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: a French nationwide study 2010–2018, *Aliment Pharmacol Ther*, 2021
- **Meyer A** ; Taine M ; Drouin J ; Weill A ; Carbonnel F ; Dray-Spira R, Serious infections in children born to mothers with inflammatory bowel disease with in utero exposure to thiopurines and anti-TNF, *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 2021

### 5.2 Présentations en congrès

- **Meyer A** ; Drouin J ; Weill A ; Carbonnel F ; Dray-Spira R, Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010–2018 ; United European Gastroenterology Week, 11 oct 2020, **communication orale e-congrès**
- **Meyer A** ; Drouin J ; Weill A ; Carbonnel F ; Dray-Spira R, La grossesse chez les femmes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : une étude nationale française 2010-2018 ; Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, 18 mars 2021, **communication orale en plénière e-congrès**

## 6 Introduction générale

### 6.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

#### 6.1.1 Épidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent principalement la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (1,2). Les MICI sont des maladies des pays développés, en effet l'Amérique du Nord et l'Europe sont les zones de plus forte prévalence et incidence, alors qu'elles sont moins fréquentes dans l'hémisphère sud (3). On estime à 300 000 le nombre de patients atteints de MICI en France avec une prédominance pour la maladie de Crohn. Cependant, au niveau mondial, la RCH est la maladie inflammatoire chronique intestinale la plus fréquente. La prévalence est légèrement plus importante chez l'homme que chez la femme. Il existe deux pics d'incidence de MICI : le principal de 15 à 30 ans, puis le second de moindre importance de 50 à 70 ans, mais elles peuvent survenir à tout âge (3). Le diagnostic de la maladie repose sur l'examen clinique, l'endoscopie digestive et l'histologie des prélèvements digestifs.

#### 6.1.2 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques des MICI sont encore mal compris. Les MICI surviennent par dysrégulation immunitaire après exposition à des facteurs de risque environnementaux chez un sujet génétiquement prédisposé.

Il existe des prédispositions génétiques pour développer une RCH. En effet, parmi celles-ci, la plus importante est l'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de RCH (4). Il existe aussi des prédispositions génétiques pour la MC, même si elles sont moins importantes que pour la RCH. En effet, plusieurs gènes de susceptibilité de la MC ont été identifiés comme le gène NOD2, mais leur présence chez un individu donné, n'augmente que modestement son risque de développer la maladie. Il n'existe donc pas actuellement de test diagnostique (pré ou post-natal), basé sur la génétique (1).

Des facteurs environnementaux ont aussi été identifiés comme l'appendicectomie pour appendicite qui est protecteur de la RCH ou le tabac qui est protecteur de la RCH mais

un facteur de risque de la MC. Une association causale reste à prouver pour de nombreux facteurs environnementaux (1,2).

Il existe aussi une dérégulation de la flore microbienne intestinale (dysbiose) dans les MICI. Dans la MC, il y a moins de bactéries Bacteroides et de Firmicutes et une augmentation des Gammaproteobacteria et des Actinobacteria ; alors que dans la RCH, il y a une diminution de la biodiversité, moins de Firmicutes et plus de Gammaproteobacteria et d'Enterobacteriaceae. Cependant, il demeure incertain si la dysbiose est la cause ou la conséquence des MICI. Les modifications du microbiote sont le sujet de nombreux travaux de recherche. Dans la MC, cela ne s'est pas encore traduit par des possibilités thérapeutiques car les plupart des études visant à modifier le microbiote pour traiter la MC ont été des échecs (1). Les résultats des modifications du microbiote pour traiter la RCH sont contradictoires ; certaines ont montré une amélioration clinique et endoscopique après une transplantation fécale mais d'autres n'ont pas montré d'amélioration (2).

### 6.1.3 *Symptômes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*

Les principaux symptômes sont les douleurs abdominales, la diarrhée, le sang dans les selles et la perte de poids. L'histoire naturelle est variable selon les patients : poussées entrecoupées de rémissions, formes chroniques actives, poussées sévères puis longues périodes d'inactivité ou *vice versa*.

La RCH et la MC ont des points communs et des différences. La RCH est caractérisée par une inflammation de la muqueuse colique qui débute au bas rectum et qui peut s'étendre de manière continue jusqu'au caecum. On distingue trois degrés d'extension de la maladie : rectite isolée, colite gauche (ne dépassant pas l'angle colique gauche) et pancolite (en amont de l'angle gauche). La MC est caractérisée par une inflammation de toute la paroi intestinale et peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus. La maladie peut intéresser plusieurs segments du tube digestif et siège le plus souvent sur le côlon, sur la partie terminale de l'intestin grêle (iléon) et de la partie interne de l'anus (lésions anopérinéales). Il existe plusieurs phénotypes de la MC : une atteinte inflammatoire avec des ulcérations de la muqueuse, une atteinte sténosante avec un épaissement de la paroi et un rétrécissement du diamètre de l'intestin, et une atteinte fistulisante avec des fistules qui traversent la paroi intestinale et font communiquer anormalement des organes entre eux.

Les MICI ou leurs traitements sont à l'origine d'hospitalisations, d'interventions chirurgicales, de cancers de l'intestin (5), de lymphomes (6) et surtout d'une importante altération de la qualité de vie (7). Cependant, dans les pays occidentaux, les patients atteints d'une MICI n'ont pas un taux de mortalité différent de celui de la population générale (8).

#### *6.1.4 Les traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*

Il n'y a pas de traitement curatif des MICI. Les médicaments actuels ont pour objectif de diminuer l'inflammation intestinale et d'obtenir une cicatrisation endoscopique pour réduire le risque de chirurgie, de dégâts intestinaux, de cancer colorectal et de handicap. Ces médicaments permettent de contrôler la maladie chez la majorité des patients. Toutefois, l'arrêt de ces médicaments entraîne une reprise de la maladie, plus ou moins rapidement selon le profil évolutif de la maladie, le temps passé en rémission et la profondeur de celle-ci (1,2).

Le traitement médical des MICI repose sur les corticoïdes, les salicylés, les immunosuppresseurs, et les biothérapies (1,2). Le choix du traitement est guidé par la gravité et l'étendue de la maladie. Les corticoïdes sont indiqués dans les poussées de MICI. Une partie des patients deviennent cortico-dépendants. Obtenir la rémission de la maladie sans corticoïdes est un des objectifs du traitement car les corticoïdes ne sont pas efficaces pour maintenir la rémission et leurs effets indésirables au long cours sont importants (ostéoporose, diabète, hypertension, infections...). En cas de maladie iléale ou iléocolique droite, il est préférable d'utiliser le budésonide – un corticoïde d'action locale – qui limite les effets secondaires systémiques.

Les salicylés sont utilisés dans les poussées minimales à modérées de la RCH mais ne sont pas efficaces dans la MC. Ils peuvent être administrés par voie orale, par lavements ou en suppositoires. Les patients avec une atteinte rectale seule doivent être traités par des suppositoires seuls car ils agissent directement au site de l'inflammation et sont plus efficaces que la voie orale. Les patients avec une atteinte ne dépassant pas l'angle colique gauche reçoivent des lavements plutôt que des suppositoires pour atteindre toute la muqueuse malade. Chez les patients avec une atteinte colique gauche ou pancolique, les salicylés oraux sont utilisés en combinaison avec les salicylés en suppositoires ou en lavement. Quand les salicylés sont efficaces pour traiter la poussée, ils doivent être poursuivis en traitement

d'entretien pour maintenir la rémission. Les salicylés ont un très bon profil de tolérance avec principalement un rare risque de néphropathie tubulo-interstitielle qui nécessite une surveillance rénale.

Les immunosuppresseurs sont utilisés depuis 1970 pour traiter les formes modérées à sévères, notamment en cas de corticodépendance. Les immunosuppresseurs incluent les thiopurines (azathioprine et mercaptopurine) et le méthotrexate qui sont utilisés par voie orale. Ces traitements ne sont pas des traitements de la poussée car leur délai d'action est long, de quelques semaines à quelques mois. Ces médicaments sont associés à un surrisque de cancer (lymphomes (9) et cancers de la peau) et d'infection graves (10).

Les biothérapies comprennent les anti-TNF, le vedolizumab et l'ustekinumab. Les biothérapies sont des médicaments biologiques : ce sont des anticorps. Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux dirigés contre une protéine de l'inflammation, le « tumor necrosis factor » (TNF). Ils se comportent comme un récepteur soluble du TNF et diminuent ainsi le taux de TNF sérique, ce qui va permettre de diminuer l'inflammation. Le premier médicament de cette classe à avoir obtenu l'AMM en France, en 1999, pour cette indication est l'infliximab (Remicade®). Il est administré par voie intraveineuse, le plus souvent lors d'une séance d'hôpital de jour ou, plus rarement, lors d'une hospitalisation conventionnelle. Les trois premières administrations du médicament sont rapprochées, c'est le traitement d'induction (semaine 0, semaine 2, semaine 6) puis elles sont réalisées toutes les 8 semaines, c'est le traitement d'entretien. Les autres anti-TNF sont l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab qui sont administrés par voie sous-cutanée à domicile toutes les 2 à 4 semaines. Les anti-TNF sont efficaces en traitement d'induction et d'entretien dans les formes modérées à sévères de RCH et de MC. Les anti-TNF ont représenté un progrès important dans la prise en charge des patients atteints de MICI (11,12). La tolérance générale des anti-TNF est bonne mais ils exposent à un risque d'infections graves (10), notamment de tuberculoses ou d'infections opportunistes. D'autres effets indésirables liés à l'immunodépression peuvent survenir de manière plus rare, dont des risques de cancers (9).

D'autres biothérapies plus récentes sont utilisées dans les MICI : le vedolizumab depuis 2014 et l'ustekinumab depuis 2016. Elles sont réservées, en France, aux patients atteints de MICI réfractaires aux anti-TNF. Le vedolizumab est un anticorps dirigé contre l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  et empêche ainsi la domiciliation digestive des lymphocytes. Ainsi, il a une activité anti-inflammatoire sélective de l'intestin. Le vedolizumab est efficace en traitement d'induction et

d'entretien des MICI. Il est administré par voie intraveineuse lors d'une séance d'hôpital de jour ou d'une hospitalisation conventionnelle. Les trois premières administrations du médicament sont rapprochées, c'est le traitement d'induction (semaine 0, semaine 2, semaine 6) puis elles sont réalisées toutes les 8 semaines, c'est le traitement d'entretien. Son profil de tolérance est très bon avec un surrisque seulement modéré d'infections digestives et de la sphère oto-rhino-laryngée. L'ustekinumab est un anticorps dirigé contre p40, la sous unité commune aux interleukines 12 et 23, qui sont des protéines pro-inflammatoires. L'ustekinumab est efficace en traitement d'induction et d'entretien des MICI. La première dose est administrée par voie intraveineuse lors d'une séance en hôpital de jour ou en hospitalisation conventionnelle puis les injections suivantes sont réalisées par voie sous-cutanée à domicile toutes les 8 semaines. Son profil de tolérance est très bon, il n'y a pas d'effets indésirables graves ayant été démontrés à ce stade.

Le dernier médicament apparu pour les MICI est le tofacitinib, en 2019. Il est aussi réservé aux patients en échec d'un traitement conventionnel (d'un immunosupresseur ou d'un anti-TNF). Il s'agit d'un inhibiteur des janus kinase (JAK) 1 et 3 (un type de tyrosine kinase). Les JAK interviennent dans les syndromes inflammatoires par l'intermédiaire de la production de multiples cytokines, dont plusieurs interleukines. L'inhibition des JAK entraîne donc des modifications de la réponse inflammatoire et immunologique. Ce médicament est administré par voie orale deux fois par jour. Il n'est pas efficace dans la MC mais il a démontré son efficacité dans le RCH en induction et en entretien pour les formes modérées à sévères (13). Son profil de tolérance est probablement moins bon que les autres médicaments utilisés dans les MICI (14). Les effets secondaires les plus fréquents sont bénins comme les rhinopharyngites, les arthralgies et les maux de tête. Mais le tofacitinib est aussi associé à des effets indésirables sévères comme les infections graves incluant des pneumopathies, des infections à virus herpes ou à *Clostridium difficile*. Plus récemment, le médicament a été suspecté d'être à l'origine de phlébites, d'embolies pulmonaires et de décès (15). Ces effets indésirables font que le médicament est réservé aux patients avec une MICI sévère, situation où le bénéfice attendu du traitement est important.



## 6.2 Les grossesses en France

Il y a environ un million de grossesse par an en France incluant 700 000 accouchements (naissances vivantes et mort-nés). Parmi les grossesses avec accouchement, 1,2% sont gémellaires, 73,9%, 26,0% et 0,1% se terminent respectivement dans des établissements de santé publics, privés et en ville. Les principales issues de grossesse défavorables sont : une césarienne (20,0% des accouchements), un mort-né (0,5%), une naissance prématurée (5,5% avant 37 semaines d'aménorrhée et 1,2% avant 32 semaines d'aménorrhée), un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (>10<sup>ème</sup> percentile) ou un gros poids de naissance pour l'âge gestationnel (>90<sup>ème</sup> percentile) (16,17). Les principaux facteurs de risque de prématurité sont entre autres : l'antécédent de prématurité, le diabète, l'âge (<17ans ou >35ans), un indice de masse corporelle <18,5, l'assistance médicale à la procréation, le tabac, l'alcool et les grossesses gémellaires.

## 6.3 La grossesse et les MICI

La moitié des personnes atteintes de MICI sont des femmes dont l'âge médian au diagnostic est de 30 ans. Les grossesses chez les malades atteintes de MICI sont donc fréquentes. Il n'a pas été montré de surrisque d'infertilité chez les patientes atteintes d'une MICI (18) sauf dans une seule situation : celles qui ont eu une colectomie totale avec une anastomose iléo-anale ont un risque d'infertilité multiplié par 3. En revanche, la fécondation in vitro a un excellent taux de réussite chez ces patientes (18).

La méta-analyse de Cornish J et col. publiée en 2006, incluant 12 études et 3907 grossesses (la plus importante incluait 1531 grossesses) a montré que les MICI étaient associées à plus de complications pendant la grossesse notamment : prématurité (accouchement avant 37SA), petit poids de naissance (moins de 2500g), malformations congénitales et césariennes (19). Plusieurs études ont étudié les répercussions de l'activité de la MICI sur la grossesse (18). Elles ont montré qu'une MICI non contrôlée pendant la grossesse était particulièrement à risque de prématurité, de petit poids de naissance et de mort-nés. De plus, il a été montré qu'une MICI non contrôlée avant la grossesse était prédictive d'une MICI non contrôlée pendant la grossesse. C'est pourquoi il est aujourd'hui recommandé d'obtenir une rémission de la maladie avant de débuter une grossesse (18,20).

Le mode d'accouchement doit être décidé principalement en fonction de considérations gynécologiques et non en fonction de la MICI seulement. Cependant, il existe deux situations particulières pour lesquelles il faut privilégier la programmation d'une césarienne plutôt que d'un accouchement par voie basse pour les patientes avec MICI. Tout d'abord, chez les patientes qui ont eu une colectomie totale avec une anastomose iléo-anale pour réduire le risque de lésion du sphincter anal et ensuite chez les patientes avec une maladie ano-périnéale active pour diminuer le risque de lésions ano-périnéales (18).

#### 6.4 La grossesse et les médicaments des MICI

Comme détaillé ci-dessus, une MICI non contrôlée étant associée à plus de complications pendant la grossesse, il est recommandé d'obtenir la rémission de la maladie avant la grossesse. Les médicaments doivent être poursuivis pendant la grossesse pour éviter une rechute de la maladie tout au long de celle-ci. Cependant, certains médicaments des MICI ont des effets indésirables sur la grossesse et nécessitent une évaluation du bénéfice/risque avant leur utilisation. Il existe des recommandations européennes (20) et américaines (18) en cas de grossesse chez les patientes MICI qui recommandent globalement de poursuivre ces médicaments pendant la grossesse, à l'exception du méthotrexate qui a effet tératogène largement démontré. Le tableau 1 présente ces recommandations.

**Tableau 1. Recommandations d'utilisation des médicaments des MICI pendant la grossesse**

	Recommandations européennes ECCO		Recommandations américaines
	1 <sup>ère</sup> en 2010 (21)	2 <sup>ème</sup> en 2015 (20)	2016 (18)
Corticoïdes	Ok	Ok	Ok
Budésonide	Probablement ok	Ok	Ok
Salicylés	Ok	Ok	Ok
Salazopyrine	Ok	Ok	Ok
Ciclosporine	Probablement ok	Probablement ok	Probablement ok
Méthotrexate	Contre-indication formelle	Contre-indication formelle	Contre-indication formelle
Thiopurines	Ok	Ok	Ok
Infliximab	Probablement ok	Ok, discuter arrêt S24-S26 (en SA)	Ok
Adalimumab	Probablement ok	Ok, discuter arrêt S24-S26 (en SA)	Ok
Golimumab	N'existait pas	Ok, discuter arrêt S24-S26 (en SA)	Ok
Certolizumab	Probablement ok	Ok, discuter arrêt S24-S26 (en SA)	Ok
Vedolizumab	N'existait pas	N'existait pas	N'existait pas
Ustekinumab	N'existait pas	N'existait pas	N'existait pas
Tofacitinib	N'existait pas	N'existait pas	N'existait pas

Deux études originales et uniques, mêmes si elles ont inclus de faibles effectifs, se sont intéressées aux craintes des patientes MICI autour de la grossesse. La première étude a été menée en 2012 par Selinger CP et col. auprès de 145 femmes australiennes atteintes de MICI. Elle a révélé qu'un quart d'entre elles estimait qu'il était plus important de supporter les symptômes de la MICI que d'exposer le fœtus aux médicaments des MICI, un tiers estimait que tous les médicaments contre les MICI étaient nocifs pour les enfants à naître, près de la moitié s'inquiétait de l'infertilité et trois-quarts s'inquiétaient de transmettre leurs MICI à leurs enfants. Une connaissance moindre des MICI était significativement associée à des affirmations telles que : « les médicaments devraient être arrêtés avant la conception » ou « les femmes enceintes devraient éviter tous les médicaments pour les MICI » (22). La seconde étude, américaine, de Fairchild A et col. a montré en 2017 que parmi 230 patientes MICI, elles seraient prêtes à accepter un risque de 2% de malformations congénitales, de 5% de morts fœtales et de 15% de prématurité pour éviter une poussée de la maladie pendant la grossesse (23). Ces deux études illustrent bien à la fois la nécessité de continuer la thérapeutique médicamenteuse des MICI pendant la grossesse mais aussi la crainte des femmes par rapport à leurs effets indésirables, notamment pour l'enfant à naître.

Les salicylés passent le placenta. Une méta-analyse publiée en 2008 par Rahimi R et col. portant sur 2200 femmes avec MICI a montré que les salicylés n'étaient pas associés à

plus de malformations congénitales, de mort-nés, d'avortements et de prématurité (24). Les salicylés ayant un excellent profil de tolérance, il est recommandé de les poursuivre pendant toute la grossesse (18). Cependant, il est conseillé de ne pas utiliser les formulations de salicylés qui contiennent du phtalate de dibutyle (en France, le Rowasa® jusqu'en 2013). En effet, les données sur le phtalate de dibutyle chez l'animal ont montré qu'il pouvait inhiber le développement *in utero* et en particulier le développement du système nerveux central (25,26). Des données chez l'homme montrent un surrisque d'allergie, d'asthme, d'altération du développement neurologique, de prématurité, de microcéphalie et de troubles endocriniens (26,27). C'est la raison pour laquelle, depuis 2014 en France, le Rowasa® a une nouvelle formulation avec des excipients sans phtalates. Par ailleurs, une étude qui a stratifié l'utilisation du salicylés en fonction de la dose utilisée a montré que le risque d'accouchement prématuré était significativement augmenté uniquement avec des doses élevées de salicylés ( $\geq 3$  g/jour) par rapport à des doses plus faibles ( $< 3$  g/jour) (28). Cependant, il est difficile d'évaluer la toxicité des médicaments des MICI pendant la grossesse, car la majorité des études peuvent avoir l'activité de la maladie comme biais de confusion. Ainsi, il est recommandé de poursuivre les salicylés pendant la grossesse car leurs bénéfices sur le contrôle la MICI est supérieur aux hypothétiques risques de ces médicaments sur la grossesse (18,20).

Concernant les grossesses exposées aux thiopurines, une méta-analyse publiée en 2013 par Akbari M et col. incluant 3045 femmes a révélé un risque accru de naissance prématurée sans néanmoins d'augmentation du risque de mort-nés ou de petits poids de naissance. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Bröms G et col. publiée en 2014 incluant 3053 grossesses avec MICI avec toutefois seulement 421 patients exposées aux thiopurines (29,30). Les thiopurines traversent le placenta mais sont retrouvées en concentration plus faible chez l'enfant que chez la mère. Chez le lapin et la souris, les thiopurines sont tératogènes, provoquant des malformations squelettiques et viscérales à des posologies proches de celles utilisées chez l'homme. Cependant, chez l'homme, les études à grands effectifs n'ont pas retrouvé de risque de malformations congénitales (29,31–39) à l'exception d'une méta-analyse de Mozaffari S et col. publiée en 2015 portant sur 312 grossesses avec MICI (40). Comme les thiopurines sont associées chez l'adulte à plus d'infections graves (10), la question du risque d'infections graves chez l'enfant est posée. L'étude PIANO publiée en mars 2021 incluant 1490 grossesses n'a pas trouvé de surrisque

d'infection avec les thiopurines pendant la grossesse (41). D'autres études n'ont pas non plus trouvé d'association entre le risque d'infections graves et les thiopurines (39,42–44). Les recommandations proposent donc de poursuivre les thiopurines pendant la grossesse car leur bénéfice est supérieur à leur risque (18).

Concernant les grossesses exposées aux anti-TNF, une méta-analyse de Shihab Z et col. publiée en 2016 et incluant 1242 femmes enceintes a montré que les anti-TNF n'augmentaient pas le risque de grossesses compliquées chez les femmes atteintes de MICI (45). L'étude de Bröms G et col. publiée en 2019 portant sur 10 426 grossesses au Danemark, en Finlande et en Suède a révélé un risque accru de naissance prématurée et de petit poids pour l'âge gestationnel avec les anti-TNF, mais ce risque n'était plus significatif après ajustement pour l'activité de la maladie (46). L'étude de Luu M et col. publiée en 2018 et portant sur 11 275 grossesses en France a montré une augmentation des complications et des infections maternelles chez les mères exposées aux anti-TNF (47). Les anti-TNF traversent le placenta, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et sont retrouvés en concentration plus forte chez l'enfant que chez la mère (31,48,49). Comme il a été démontré que ces médicaments augmentent le risque d'infections graves chez l'adulte (10), la question du risque d'infections graves chez l'enfant à naître est également soulevée. L'étude PIANO publiée en 2021 et incluant 1490 grossesses n'a pas trouvé de surrisque d'infection avec les anti-TNF pendant la grossesse (41). Cependant, cette étude a été limitée à un an de suivi et s'est appuyée sur un effectif de patientes relativement faible, notamment pour le sous-groupe des patientes utilisant la combinaison des thiopurines et des anti-TNF (n=227). Récemment, une étude publiée en 2018 et portant sur 5633 enfants en France n'a pas montré un taux accru d'infections graves après exposition *in utero* aux anti-TNF (47). Toutefois, deux limites de cette étude peuvent être soulevées. Tout d'abord, les résultats sont limités à la première année de vie des enfants. De plus, cette étude n'a pas comparé les différents traitements des MICI entre eux (thiopurines en monothérapie, anti-TNF en monothérapie, l'association des deux, ou aucun de ces médicaments) mais seulement l'exposition ou non aux anti-TNF *in utero*. Les recommandations américaines proposent de poursuivre les anti-TNF pendant la grossesse car leur bénéfice est supérieur à leur risque (18). En revanche, les dernières recommandations européennes proposent d'arrêter si possible les anti-TNF au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse pour limiter le passage de ce médicament au fœtus (20). Les anti-TNF traversant le placenta et

pouvant être présents dans le sang fœtal jusqu'à 1 an de vie, il est recommandé de différer les vaccins vivants après la 1<sup>ère</sup> année de vie (18,20).

Chez les patients ayant une MICI sévère, il est parfois nécessaire d'associer les anti-TNF et les thiopurines, c'est une combothérapie. L'étude de Julsgaard M et col. qui a porté sur 80 grossesses a retrouvé un surrisque de la combothérapie avec la multiplication par trois du risque d'infections infantiles, par rapport à la monothérapie par anti-TNF (48). En revanche, d'autres études avec de plus grands effectifs n'ont pas constaté cette augmentation avec la combothérapie (41)(50).

## 6.5 Objectifs

La problématique de la grossesse chez les patientes atteintes d'une MICI est fréquente pour le gastroentérologue. En effet, les MICI sont des maladies non rares (0,5% de la population française) et concernent pour moitié des femmes qui ont le plus souvent entre 20 et 40 ans. Cependant, la plupart des études publiées à ce jour pour répondre à cette problématique présentent plusieurs limites notables :

- Elles ont été réalisées avant l'ère de l'utilisation massive des biothérapies, c'est-à-dire avant cette dernière décennie.
- Elles incluent des effectifs insuffisants (le plus souvent quelques centaines de grossesses, quelques milliers pour les plus importantes d'entre elles) pour étudier des évènements rares comme les naissances de grands prématurés (1% des grossesses) ou les mort-nés (0,5% des grossesses).
- Elles incluent des effectifs également insuffisants pour étudier des expositions rares comme la combothérapie anti-TNF et thiopurines (quelques pourcents des grossesses).
- Elles ne comparent pas les différents traitements des MICI entre eux (thiopurines en monothérapie, anti-TNF en monothérapie, combothérapie et aucun de ces médicaments) mais seulement l'exposition ou non aux thiopurines ou aux anti-TNF *in utero*
- Le suivi des enfants exposés *in utero* est le plus souvent limité à 1 an. Un suivi plus prolongé permettrait notamment de différencier l'effet immunosuppresseurs des anti-TNF (présents dans le sang des nourrissons jusqu'à 1an de vie), d'anomalies du

développement du système immunitaire dus aux médicaments qui perdurerait plusieurs années après.

Notre objectif général était donc d'évaluer les complications de la grossesse chez les patientes atteintes de MICI et leurs enfants avec des données actualisées (2010-2019) à l'échelle de l'ensemble de la population française. Ainsi, nos objectifs étaient :

- Évaluer l'issue des grossesses chez les femmes atteintes de MICI par comparaison à celles qui sont indemnes d'une MICI ;
- Évaluer l'évolution de l'activité des MICI pendant la grossesse ;
- Évaluer les conséquences sur l'issue de la grossesse (mort-né, prématurité, poids pour l'âge gestationnel, accouchement par césarienne) d'une exposition aux thiopurines et/ou aux anti-TNF pendant la grossesse chez les femmes atteintes de MICI.
- Évaluer le risque d'infection grave dans les cinq premières années de vie chez les enfants exposés *in utero* aux thiopurines et/ou aux anti-TNF utilisés pour le traitement d'une MICI maternelle.

## 7 Méthodologie générale

### 7.1 Le SNDS

En France, le législateur a souhaité en 1999 que les régimes d'Assurance Maladie développent un système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) avec quatre objectifs : améliorer la qualité des soins, contribuer à une meilleure gestion de l'assurance maladie, contribuer à une meilleure gestion des politiques de santé et transmettre aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leur activité, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions, et afin de mieux connaître et évaluer le recours aux soins et les dépenses de santé des assurés. Le SNIIRAM a continué à évoluer mais aussi à s'étendre en intégrant le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et les causes de décès pour devenir le socle du système national des données de santé (SNDS) (51).

Le SNDS est un système informationnel collectant les données individualisées et anonymes de l'intégralité des remboursements de dépenses de santé des secteurs publics ou privés pour les sujets affiliés à l'un des régimes obligatoires de l'assurance maladie, soit près de 99% des résidents français (environ 66 millions de personnes). Un identifiant anonymisé unique permet de suivre une personne dans le système de soins quel que soit son régime de sécurité sociale. En effet, le SNDS regroupe les données du régime général de sécurité sociale (87% de la population française), le régime des indépendants (6%) (fusionné depuis 2018 avec le RG), le régime des agriculteurs (5%) et d'autres petits régimes (2%). Les maladies et symptômes sont identifiés selon la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes version 10 (CIM-10). Les actes médicaux sont codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM). Les données hospitalières du PMSI comportent les informations médicales associées à un séjour hospitalier (diagnostics d'hospitalisation, actes médicaux, médicaments en sus du GHS administrés en milieu hospitalier comme l'infliximab,...). Les diagnostics d'hospitalisation sont codés par un diagnostic principal (DP) qui peut être associé à un diagnostic relié (DR) et des diagnostics associés (DAS). Le DR est par exemple utilisé quand un patient est hospitalisé pour l'administration d'un traitement comme une biothérapie. Ces données hospitalières du PMSI étant tarifante pour le patient et pour l'hôpital, plusieurs contrôles de qualité y sont effectués permettant d'améliorer la qualité de



ces données. Les patients ayant une maladie chronique bénéficient d'une prise en charge à 100% de leurs frais de santé au titre d'une affection de longue durée (ALD). L'ALD est enregistrée avec un code CIM-10 (trois premiers caractères le plus souvent) et une date de début de validité. Le SNDS contient également des données socio-démographiques : date de naissance et de décès le cas échéant, sexe, ville de résidence. Les personnes à faible revenus (inférieurs à 8800€/an pour une personne seule et inférieurs à 13 100€/an pour un couple en 2018) ont une affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) qui permet la gratuité des soins de santé remboursables. Un indice de défavorisation sociale indiquant le niveau socio-économique de la commune de résidence du patient est aussi disponible (52). Cependant, de nombreuses informations sont aussi manquantes dans le SNDS : les données cliniques, notamment le poids, la consommation d'alcool et de tabac, les constantes, l'examen physique, les résultats de biologie ou d'imagerie et l'utilisation de médicaments non remboursés.

Les données du SNDS sont disponibles pour la période depuis 2006 à la fois pour le PMSI (données hospitalières) et le SNIIRAM (données de ville). Néanmoins, du fait d'une montée en charge progressive au sein des différents régimes de sécurité sociale français, les données de 2006-2008 concernent principalement le régime général (environ 87% de la population française). C'est à partir de l'année 2009 que les données disponibles incluent tous les régimes de sécurité sociale (>99% de la population française) et sont complètes (51). Pour utiliser ces données complètes depuis 2009, nous avons donc inclus dans ce travail de thèse les grossesses se terminant entre 2010 et 2018 (qui ont donc débuté à partir de 2009).

## 7.2 La base de données nationale des grossesses constituée au GIS EPI-PHARE

Un algorithme permettant d'identifier les grossesses en France et de chaîner les données de soins des mères (notamment les expositions médicamenteuses pendant la grossesse) à celles de leur(s) enfant(s) à partir du SNDS a été développé en 2016 et utilisé par notre équipe, initialement pour mesurer les effets périnataux du diabète gestationnel (53) et pour quantifier l'utilisation et les risques de l'exposition à l'acide valproïque *in utero* (17,54–56) parmi les femmes affiliées au régime général de sécurité sociale.

J'ai par la suite adapté cet algorithme pour identifier toutes les grossesses en France de 2010 à 2019 quel que soit le régime de sécurité sociale. Mon travail a d'abord consisté à revoir tous les codes CIM-10/CCAM utilisés, et à réévaluer leur pertinence épidémiologique. En effet, je suis à la fois clinicien gastroentérologue qui code mes actes réalisés et les hospitalisations de mes patients, mais aussi épidémiologiste qui exploite ces codages à des fins de recherche. Ainsi, c'est avec un sens de clinicien, l'avis auprès d'experts du SNDS concernant la grossesse (comme le Dr Annie Serfaty, ancienne DIM travaillant à l'ARS), et la comparaison avec les effectifs publiés par d'autres sources de données (INSEE, Santé Publique France par exemple) que j'ai pu améliorer cet algorithme. J'ai mis à jour ces codes CIM-10/CCAM pour les années récentes qui ont été ajoutées à cette base de données. Nous avons aussi ajouté à cette base de données les accouchements en ville par des sages-femmes et les informations concernant une assistance médicale à la procréation avant la grossesse. Ces évolutions de la base de données des grossesses ont été faites avec l'aide d'un datamanager, M. Jérôme Drouin.

Cet algorithme identifie les grossesses par le séjour d'hospitalisation de fin de grossesse ou par les actes de fin de grossesse réalisés en ville. Sont enregistrés dans le SNDS l'âge gestationnel et le type de fin de grossesse : naissance vivante, naissance d'un enfant mort-né, interruption thérapeutique de grossesse après 22 semaines d'aménorrhée, interruption thérapeutique/volontaire de grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée, fausses couches, grossesses extra-utérines et les autres produits anormaux de la conception (moles hydatiformes et non hydatiformes et les œufs clairs). A partir de la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel, on peut reconstituer la date de début de grossesse. Lors d'un séjour avec accouchement, il est aussi renseigné dans le PMSI le poids de naissance. Cet algorithme est détaillé dans le tableau 2. Par convention internationale, on exprimera la durée des grossesses en semaines d'aménorrhée (SA) correspondant à la durée entre la date des dernières règles et la fin de la grossesse. Pour retrouver la durée réelle de la grossesse, il faudra y retrancher 14 jours correspondant à la durée habituelle entre les dernières règles et la fécondation de l'ovocyte.

Deux méthodes permettent de chaîner la mère et ses enfants. Tout d'abord un identifiant unique est créé dans le PMSI lors du séjour d'accouchement pour la mère et l'enfant, pour toutes les grossesses avec accouchement se terminant après 22 semaines d'aménorrhée. Cet identifiant unique est créé depuis 2011 pour les établissements publics et

étendu depuis 2012 aux établissements privés. En 2012, le taux de chainage entre les grossesses et leurs enfants était de 81%. Ce pourcentage a augmenté progressivement jusqu'à 90% en 2019. Pour pallier ce chainage incomplet, en particulier dans les années les plus anciennes de cette base de données, un algorithme d'identification dit de « reconstitution de la cellule familiale » a été développé et utilisé par notre équipe. Cet algorithme permet de compléter les chainages qui n'ont pas été réalisés par l'identifiant unique. Cet algorithme retrouve les enfants car même s'ils ont un identifiant unique, ils ont aussi un numéro d'assuré social qui passe par celui de leurs parents ouvrant droit. Ainsi, le taux de chainage final mère-enfant sur notre base de données est d'environ 95% quelle que soit l'année.

La base grossesse obtenue à partir des données du SNDS inclut toutes les grossesses qui se sont terminées en France entre 2010 et 2018, de femmes âgées entre 12 à 55 ans et contient : les dates de début et de fin de grossesse, l'utilisation d'une assistance médicale à la procréation, l'issue de la grossesse, le mode d'accouchement (par césarienne ou par voie basse), l'âge de la mère, son affiliation à la CMUc, son salaire (estimé à partir du salaire de la mère pendant les trois mois précédant le congé maternité), et sa commune de résidence avec son indice de défavorisation sociale. Cette base de données des grossesses est jointe avec une base de données des enfants sur la même période incluant : le sexe, le poids de naissance, et la présence de jumeaux. Pour des raisons juridiques tenant à la nature des données du SNDS, ces bases dites « grossesse et « enfants » ne peuvent pas à ce jour être partagées avec d'autres organismes ou équipes.

**Tableau 2. Algorithmes d'identification des grossesses**

Diagnostic	Algorithme d'identification
<b>Naissances vivantes</b>	
A l'hôpital	[DP/DR/DA : Z37, Z3900 OU DP : O601, O602, O603, O609, O68, O69, O70, O74, O750, O751, O755, O756, O757, O758, O759, O80, O81, O82, O83, O84 OU acte d'accouchement : CCAM : JQGA002, JQGA003, JQGA004, JQGA005, JQGD001, JQGD002, JQGD003, JQGD004, JQGD005, JQGD007, JQGD008, JQGD010, JQGD012, JQGD013] SANS diagnostic de mort-né OU interruption thérapeutique de grossesse ≥22 semaines d'aménorrhées
En dehors de l'hôpital	CCAM : JQGD001, JQGD002, JQGD003, JQGD004, JQGD005, JQGD007, JQGD008, JQGD010, JQGD012, JQGD013 par une sage-femme OU Acte externe 118, 130, 112, 136, 124.8, 151.2 par une sage-femme
<b>Mort-nés*</b>	
	[Avant mars 2011 : DA : Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 SANS DP O28, O35, O98, O99 Après mars 2011 inclus : DA : Z3710, Z3730, Z3740, Z3760, Z3770 OU DP : O364] SANS [DP O04/O06 OU CCAM JNJD001, JNJD002, JNJP001]
<b>Interruption thérapeutique de grossesse†</b>	
≥22 semaines d'aménorrhée	Avant mars 2011 : DA : Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 SANS DP O28, O35, O98, O99 Après mars 2011 inclus : DA : Z3710, Z3730, Z3740, Z3760, Z3770 OU DP : O04, O06 OU CCAM : JNJD001, JNJD002, JNJP001
<22 semaines d'aménorrhée	[DP O04, O05, O06 OU CCAM : JNJD001, JNJD002, JNJP001 SANS DP O00, O01, O02, O03] SANS DP/DR/DA Z640
<b>Interruption volontaire de grossesse‡</b>	
A l'hôpital	[DP O04, O05, O06 OU CCAM : JNJD001, JNJD002, JNJP001 SANS DP O00, O01, O02, O03] ET DP/DR/DA Z640
En dehors de l'hôpital	CCAM : JNJP001 OU Acte externe 1981, 2411, 2415, 2416, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 3329
<b>Fausse couche spontanée§</b>	DP : O03
<b>Grossesse extra-utérine</b>	DP : O00 OU CCAM : JJFA001, JJFC001, JJJA002, JJJC002, JJJL001, JJPA001, JJPC001, JQGA001
<b>Autres produits anormaux de la conception : môle hydatiforme et non hydatiforme et ovule clair</b>	DP : O01, O02
<b>Hospitalisation en lien avec la grossesse</b>	GHM : 14
<p><i>En l'absence de précision, les codes sont des CIM-10. *Mort-nés : accouchement d'un fœtus mort après 22 semaines d'aménorrhée.</i>  <i>†Interruption thérapeutique de grossesse : interruption de grossesse pour des raisons de santé maternelle ou de maladie fœtale. ‡Interruption volontaire de grossesse : interruption de grossesse à la demande de la femme pour des raisons autres que la santé maternelle ou de maladie fœtale, possible jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée en France. §Fausse couche spontanée : mort d'un fœtus avant 22 semaines d'aménorrhée.</i>  <i>CCAM : Classification commune des actes médicaux. CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision. DP : Diagnostic principal. DR : Diagnostic relié. DA : Diagnostic associé. DP/DR/DA sont des diagnostics d'hospitalisation et DP/DR sont les diagnostics justifiant l'hospitalisation.</i></p>	

## 8 Étude 1 : Grossesse chez les femmes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

### 8.1 Introduction

Le retentissement des MICI sur le déroulement de la grossesse a fait l'objet de plusieurs études et de deux recommandations internationales (18,20). La grossesse chez les femmes atteintes de MICI semble être associée à un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et d'accouchement par césarienne. La majorité (30,57–61) des études, mais pas la totalité (36,62–64), a montré que les femmes atteintes d'une MICI active pendant la grossesse présentaient plus de complications que celles qui étaient en rémission. L'ampleur de cette augmentation semble être importante. Une étude suédoise en vie réelle de Bröms G et col. a retrouvé des rapports de cotes (OR) de 2 à 3 pour les naissances prématurées et un petit poids de naissance, et un risque presque cinq fois plus élevé de mort-nés chez les femmes atteintes d'une MICI active par comparaison aux femmes indemnes de MICI (30). Toutefois, ces conclusions sont principalement fondées sur des études incluant de faibles effectifs et réalisées avant l'ère de l'utilisation massive des biothérapies en France.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'issue des grossesses chez les femmes atteintes de MICI comparée à celles indemnes d'une MICI, ainsi que de mesurer l'évolution de l'activité des MICI pendant la grossesse, en France, entre 2010 et 2018.

### 8.2 Méthodes

#### 8.2.1 *Identification des MICI*

Cette étude a été conçue comme une étude de cohorte en vie réelle. Tous les patients avec un diagnostic de MICI incidents ou prévalents ont été identifiés dans le SNDS. Une personne était considérée comme atteinte d'une MICI lorsqu'elle bénéficiait d'une ALD pour cette pathologie ou avait eu deux hospitalisations avec un diagnostic de MICI ou une hospitalisation avec un diagnostic de MICI mais avec au moins une délivrance de médicaments spécifiques des MICI avant le 31 décembre 2018 (65,66) (Tableau 3). Les médicaments spécifiques des MICI incluaient : les salicylés, le budésônide, le méthotrexate, les thiopurines, les anti-TNF, le vedolizumab et l'ustekinumab. Comme les corticoïdes sont largement prescrits

pour d'autres indications que les MICI, nous ne les avons pas inclus dans la définition des médicaments spécifiques des MICI.

**Tableau 3. Algorithmes d'identification des maladies**

Diagnostic	Algorithme d'identification (codes CIM-10)
<b>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :</b> Maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique	Un de éléments suivants : - Affection de longue durée : K50/K51 - 2 hospitalisations pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin (voir ci-dessous) - 1 hospitalisation pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin ET au moins une délivrance d'un médicament des MICI en dehors des corticoïdes.
<b>Hospitalisation pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin</b>	DP/DR/DA : K50/K51. Si K50/K51 en DA, il faut une complication des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (voir ci-dessous) en DP.
<b>Complications des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</b>	
Gastroentérite ou colite non infectieuse	DP : K528, K529
Syndrome occlusif	DP : K56
Pathologies ano-rectales	DP : K60, K61, K624, K625
Ulcère, abcès, fistule ou perforation intestinale	DP : K630, K631, K632, K633, K650
Hémorragie digestive	DP : K922
Stomie digestive	DP : K914
<b>Médicaments des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</b>	Salicylés (ATC A07EB01, A07EC01-A07EC03), budésonide (ATC A07EA06), méthotrexate (ATC L01BA01, L04AX03), thiopurines (ATC L01BB02, L04AX01), anti-TNF (ATC L04AB02-L04AB06), vedolizumab (ATC L04AA33) et ustekinumab (ATC L04AC05)
<b>Autres indications des anti-TNF</b>	
Polyarthrite rhumatoïde	DP/DR ou affection de longue durée : M05, M06
Polyarthrite juvénile	DP/DR ou affection de longue durée : M08, M09
Arthropathies psoriasiques	DP/DR ou affection de longue durée : M07
Spondylarthrite ankylosante	DP/DR ou affection de longue durée : M45
Psoriasis	DP/DR ou affection de longue durée : L40
Uvéite, sclérite	DP/DR ou affection de longue durée : H15, H20, H30, H221, H441
Sarcoïdose	DP/DR ou affection de longue durée : D86
<i>CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision. DP : Diagnostic principal. DR : Diagnostic relié. DA : Diagnostic associé. DP/DR/DA sont des diagnostics d'hospitalisation et DP/DR sont les diagnostics justifiant l'hospitalisation. TNF : tumor necrosis factor.</i>	

### 8.2.2 Identification des grossesses

Nous avons utilisé l'algorithme détaillé ci-dessus et dans le Tableau 2 pour identifier les grossesses se terminant entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018 parmi l'ensemble des femmes âgées de 15 à 49 ans en France. La date de fin de la grossesse était la date d'accouchement ou d'interruption de la grossesse ou, lorsqu'elle était manquante, la date d'admission à l'hôpital du séjour de fin de grossesse. La date de début de grossesse a été calculée à partir de la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel, ou, lorsqu'il était manquant, de la date des dernières règles entrée par le médecin à la fin de la grossesse (67). Les informations sur la durée de la grossesse étaient disponibles pour toutes les grossesses se terminant par une naissance vivante, un mort-né ou une interruption thérapeutique de

grossesse après 22 semaines d'aménorrhée (SA). Pour les autres interruptions de grossesse et les grossesses extra-utérines, la durée de la grossesse était inconnue pour 27,1 % des grossesses. Pour ces durées de grossesse manquantes, une imputation par la médiane a été réalisée en utilisant les grossesses ayant la même issue de grossesse et une durée de grossesse connue.

Parmi toutes les grossesses identifiées en France, les femmes atteintes d'une MICI diagnostiquée avant la fin de la grossesse ont été incluses dans la cohorte des grossesses avec MICI et les femmes sans MICI ont été incluses dans la cohorte des grossesses sans MICI. Par conséquent, dans la cohorte des grossesses avec MICI, le diagnostic de MICI peut avoir été fait avant ou pendant la grossesse. Les grossesses avec une MICI diagnostiquée après la fin de la grossesse ont été exclues. Lorsqu'une femme avait plusieurs grossesses pendant la période d'étude, chaque grossesse était incluse. Les grossesses de femmes qui n'avaient pas de remboursement dans le SNDS dans les 2 années précédant la grossesse ont été exclues ; en effet, ces femmes pouvaient vivre hors de France ou alors leurs données de remboursement n'étaient pas disponibles dans le SNDS (moins de 1 % de la population française).

### *8.2.3 Critères de jugement*

Les issues des grossesses ont été regroupées en six catégories : les accouchements, les interruptions thérapeutiques de grossesse après 22 SA, les interruptions volontaires/thérapeutiques de grossesse avant 22 SA, les fausses couches spontanées (mort d'un fœtus avant 22 SA), les grossesses extra-utérines et les autres grossesses (môles hydatiformes ou non hydatiformes et ovules clairs). Avant 22 SA, il est impossible de distinguer de façon univoque et fiable les interruptions volontaires des interruptions thérapeutiques à partir du SNDS. Les accouchements comprennent les naissances vivantes et les mort-nés (accouchement d'un fœtus mort après 22 SA). Les critères de jugement de grossesse comprenaient également la prématurité (les naissances de prématurés et de grands prématurés survenaient respectivement avant 37SA et 32SA), le poids à la naissance (un poids inférieur à 2,5 kg et supérieur à 4,0 kg étaient respectivement considérés comme un petit et gros poids de naissance), le poids de naissance pour l'âge gestationnel (un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile et supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile calculé dans la cohorte nationale de grossesse par âge gestationnel étaient respectivement considérés comme petit et gros pour

l'âge gestationnel), le type d'accouchement (césarienne ou voie basse) et les hospitalisations en lien avec la grossesse. Le poids de naissance était disponible pour 77,9 % des grossesses avec accouchement. Les hospitalisations en lien avec la grossesse comprenaient les hospitalisations pendant la grossesse pour une complication de la grossesse, à l'exception de l'hospitalisation pour la fin de la grossesse.

Les MICI actives étaient définies par au moins une délivrance orale/rectale de corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines et/ou de biothérapie (délivrance sans délivrance au cours des six mois précédents), une hospitalisation ou une chirurgie pour MICI. L'activité des MICI a été mesurée pendant sept trimestres : 2 trimestres avant le début de la grossesse (T-2 : -182 à -92 jours du début de la grossesse; T-1 : -91 à -1 jour du début de la grossesse), chaque trimestre de la grossesse (T1 : de la fécondation à 90 jours de grossesse ; T2 : 91 à 181 jours de grossesse ; T3 : 182 jours de grossesse à l'accouchement -1) et 2 trimestres après la fin de la grossesse (T+1 : de l'accouchement à 91 jours après ; T+2 : de 92 à 182 jours après l'accouchement). Le jour de l'accouchement a été inclus dans le trimestre suivant la fin de la grossesse (T+1), car la prise de médicaments peut avoir eu lieu après l'accouchement. La dose cumulée de corticoïdes par voie orale et le nombre cumulé de nuits d'hospitalisation ont été calculés pour chaque trimestre.

#### *8.2.4 Caractéristiques des MICI et des grossesses*

Les caractéristiques maternelles au début de la grossesse comprenaient : l'âge, l'affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (gratuité des soins de santé pour les personnes à faible revenu) et les revenus calculés à partir du salaire de la mère pendant les trois mois précédant le congé maternité. Les revenus étaient disponibles au régime général d'assurance maladie, c'est-à-dire pour 87,9 % des grossesses avec accouchement. Les revenus n'étaient pas disponibles pour les grossesses de femmes affiliées au régime agricole ou au régime social indépendant. La gestité était définie comme le nombre de fois où la femme avait été enceinte pendant la période d'étude. L'assistance médicale à la procréation a été définie par l'un des actes suivants réalisés au cours des deux mois précédant la grossesse : stimulation ovarienne, prélèvement d'ovocytes, insémination artificielle ou fécondation *in vitro*. L'établissement sanitaire de l'accouchement ou de tout autre issue de



grossesse incluait : les hôpitaux universitaires, les hôpitaux généraux, les hôpitaux privés auxquels s'ajoutaient quelques accouchements hors établissement sanitaire.

Les MICI ont été classées en MC ou RCH ; dans le cas d'hospitalisations multiples liées à la fois à la MC et à la RCH, le diagnostic de MICI le plus récent avant la grossesse a été conservé. Le temps écoulé depuis la première ALD pour MICI, la première hospitalisation pour MICI ou depuis la première prise de médicaments spécifique des MICI a été utilisé pour définir la durée d'évolution de la MICI. Parmi les autres caractéristiques des MICI, nous avons inclus les hospitalisations pour MICI, les chirurgies pour MICI (comprenant les chirurgies du côlon/de l'intestin grêle et des abcès ou fistules ano-périnéales), les endoscopies (comprenant les coloscopies, les endoscopie digestives hautes et les vidéocapsules endoscopiques du grêle), les imageries (comprenant les scanners abdominopelvien, les imagerie par résonance magnétique abdominopelvien et les échographies anales) (Tableau 4), l'exposition aux corticoïdes et l'activité des MICI au cours des 6 mois précédant la grossesse. Nous avons aussi identifié les pathologies avant la grossesse constituant une indication potentielle d'anti-TNF autre que les MICI (Tableau 3).

**Tableau 4. Algorithmes d'identification des actes**

Acte	Codes CCAM (Classification commune des actes médicaux)
<b>Chirurgie pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin</b>	
Chirurgie du grêle/colon	
Colectomie	HHFA002, HHFA004-HHFA006, HHFA008-HHFA010, HHFA014, HHFA017, HHFA018, HHFA021-HHFA024, HHFA026, HHFA028-HHFA031, HHFC040, HHFC296
Résection du rectum	HJFA001, HJFA002, HJFA004-HJFA007, HJFA011, HJFA012, HJFA014, HJFA017, HJFA019, HJFC023, HJFC031
Résection de l'intestin grêle	HGFA001, HGFA003-HGFA005, HGFA007, HGFA013, HGFC014, HGFC016, HGFC021
Stricturoplastie du grêle	HGAA003, HGAC010
Nouvelle stomie digestive	HGCA001, HGCA005, HGCA008, HGCC003, HGCC015, HGCC026, HHCA002, HHCA003, HHCC007, HHCC011
Traitement des abcès et fistules anorectales ou rectovaginales	HJFA013, HJJA001, HJPA001, HJSA001, HKPA001, HKPA002, HKPA004-HKPA008
<b>Endoscopie digestive</b>	
Endoscopie digestive haute	HEQE002, HEQE003, HEQE005
Endoscopie digestive basse	HJQE001-HHQE005, HHAE001, HHFE001, HHFE002, HHFE004, HHFE005, HHFE006
Vidéocapsule endoscopique	HGQD002
<b>Imagerie digestive</b>	
Scanner abdomino-pelvien	ZCQH001, ZCQH002, ZCQK004, ZCQK005
Imagerie par résonance magnétique abdomino-pelvienne	ZCQJ004, ZCQJ005, ZCQN001, ZCQN002
Échographie endoanale	HJQJ003

### 8.2.5 Analyses statistiques

L'unité d'analyse était la grossesse, c'est-à-dire que toutes les grossesses d'une patiente étaient incluses dans les analyses. Nous avons d'abord décrit les caractéristiques de la mère et des MICI au début de la grossesse dans la cohorte des grossesses avec MICI : médiane et écart interquartile (IQR) pour les variables quantitatives, et effectifs et proportions pour les variables binaires et qualitatives. Pour comparer les grossesses avec MICI et les grossesses sans MICI, nous avons utilisé des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives et des tests du chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives.

Afin de comparer l'issue des grossesses avec accouchement entre celles avec MICI et les celles indemnes de MICI, nous avons réalisé des modèles de régression logistique multivariés destinés à estimer les rapports de cotes ajustés (aOR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les variables incluses dans les modèles multivariés étaient des facteurs de confusion potentiels et ont été incluses comme variables non dépendantes du temps : l'âge au début de la grossesse, les revenus financiers de la mère (aucun, <2000€/mois, ≥2000€/mois ou régime agricole/indépendant), affiliation à la CMUc, année de fin de grossesse (divisé en trois périodes : 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 décembre 2012, 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2015 et 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018), la gestité, le lieu de fin de grossesse et l'assistance médicale à la procréation. Il n'y avait pas de valeur manquante pour les covariables entrées dans les modèles multivariés. Comme dans les modèles multivariés complets, toutes les variables étaient significatives au seuil  $p < 0,05$ , toutes les variables ont été retenues dans les modèles multivariés finaux.

Les mêmes modèles ont également été réalisés dans plusieurs sous-groupes des grossesses avec MICI comparés aux grossesses sans MICI : patientes atteintes de MC ou de RCH, MICI active ou non au cours des 6 mois précédant la grossesse, MICI active ou non pendant la grossesse, parmi les femmes n'ayant jamais été hospitalisées ou ayant été hospitalisées au moins une fois pour MICI depuis le diagnostic de la MICI. Comme les observations n'étaient pas indépendantes pour les femmes ayant eu plusieurs grossesses pendant la période d'étude, nous avons effectué deux analyses de sensibilité : en incluant uniquement les premières grossesses et en calculant un modèle de régression logistique marginale multivariés à l'aide d'équations d'estimation généralisées (68). Nous avons également effectué des analyses de sensibilité excluant les grossesses avec un âge maternel

extrême ou les grossesses multiples ou en effectuant un ajustement supplémentaire pour le diabète maternel (Tableau 5) car elles peuvent être associées à des issues de grossesse défavorables.

Enfin, l'activité des MICI pendant la grossesse a été évaluée séparément pour la RCH et la MC.

Tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de signification alpha = 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, version 9.4, Caroline du Nord, États-Unis).

La caisse nationale de l'assurance maladie, établissement public, dispose d'un accès permanent au SNDS en application des dispositions des articles R. 1461-12 et suivants du Code de la santé publique et de la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Aucun consentement éclairé n'était donc requis.

Cette recherche n'a reçu aucun financement spécifique.

**Tableau 5. Algorithme d'identification du diabète**

Critère	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète gestationnel
<b>Inclusion</b>	Délivrance d'insuline au moins 3 fois dans l'année avant la grossesse ET Délivrance d'insuline au moins 1 fois entre 6 mois et 1 an après la grossesse	Antidiabétique oral ou insuline délivré au moins 3 fois dans l'année avant la grossesse ET au moins un des critères suivants : - un dosage d'HBA1c ou la délivrance de bandelettes de glycémie dans l'année avant la grossesse - affection de longue durée pour diabète avant la grossesse - antidiabétique oral ou insuline délivré au moins 1 fois pendant la grossesse ou dans l'année après	Au moins un des critères suivants : - délivrance d'insuline au moins 1 fois pendant la grossesse - au moins 200 bandelettes de glycémie délivrées pendant la grossesse au moins à deux dates différentes - un diagnostic de diabète durant le séjour hospitalier d'accouchement (Codes CIM-10 : E10–E14, O240–O244, O249)
<b>Exclusion</b>	Antidiabétique oral délivré dans l'année avant ou après la grossesse	Correspondant à la définition du diabète de type 1	- Affection de longue durée pour diabète avant la grossesse - Insuline ou antidiabétique oral délivré au moins 1 fois dans l'année avant la grossesse

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision.

## 8.3 Résultats

### 8.3.1 Population d'étude

Au total, 309 336 patients atteints de MICI ont été identifiés dans le SNDS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2018 ; 52,6 % ont été identifiés simultanément par les deux critères ALD pour MICI et hospitalisation(s) en lien avec une MICI, 26,1 % par le seul critère ALD et 21,3 % par le seul critère hospitalisation. Parmi ces patients MICI, 160 515 étaient des femmes et 31 904 d'entre elles ont été enceintes entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre

2018. Au total, 49 581 grossesses ont été identifiées parmi ces femmes. Certaines grossesses ont été exclues pour les raisons suivantes : 12 823 ont eu un diagnostic de MICI postérieur à l'accouchement et 104 n'avaient pas de remboursement dans le SNDS dans les deux années précédant la grossesse. Ainsi, 36 654 grossesses avec MICI ont été incluses (Figure 1).

Sur les 8 644 796 grossesses de la cohorte nationale, après exclusion des femmes atteintes de MICI et de celles qui n'avaient pas de remboursement dans le SNDS dans les deux années précédant la grossesse, 8 595 562 ont été incluses dans le bras comparateur.

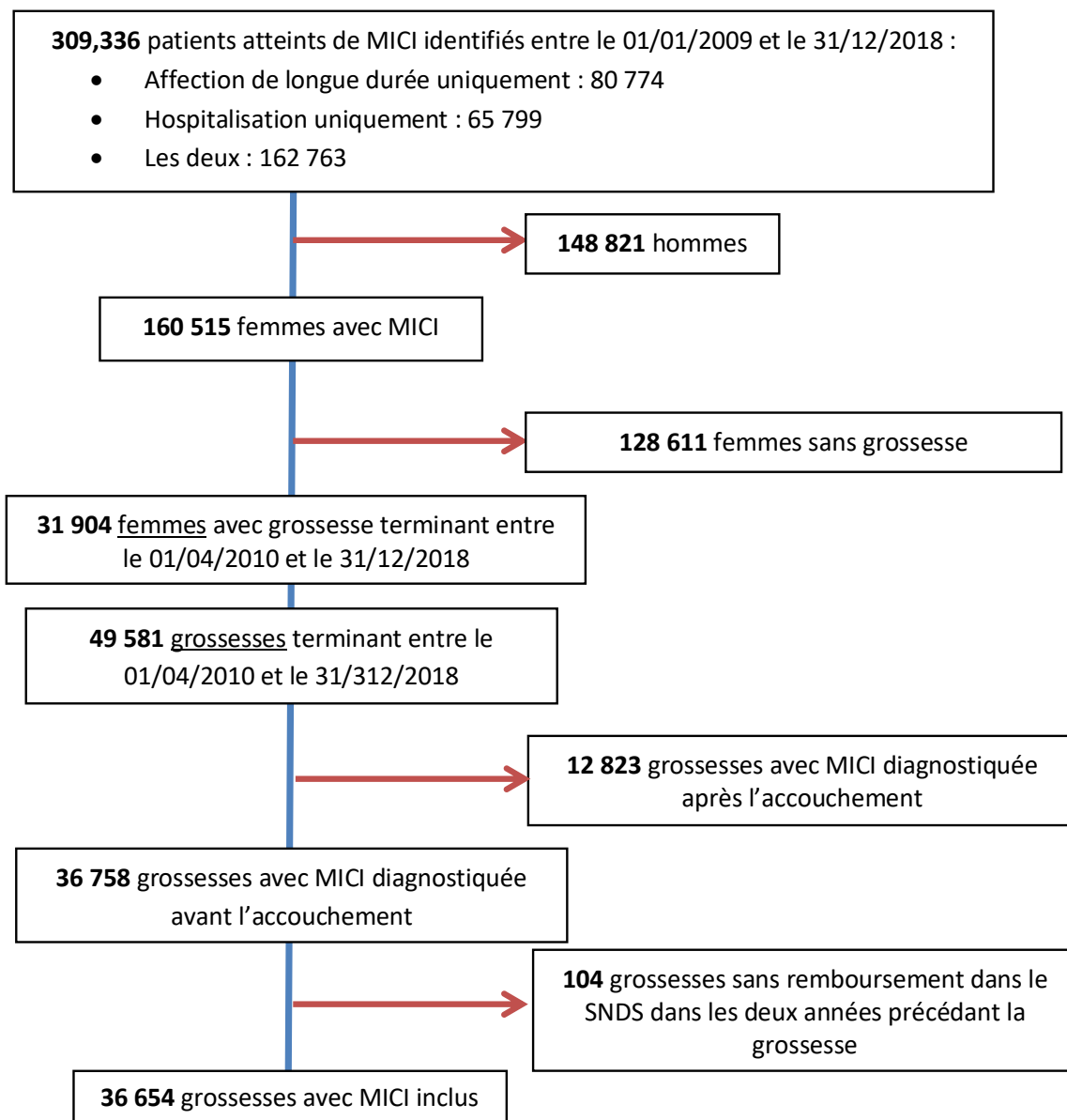
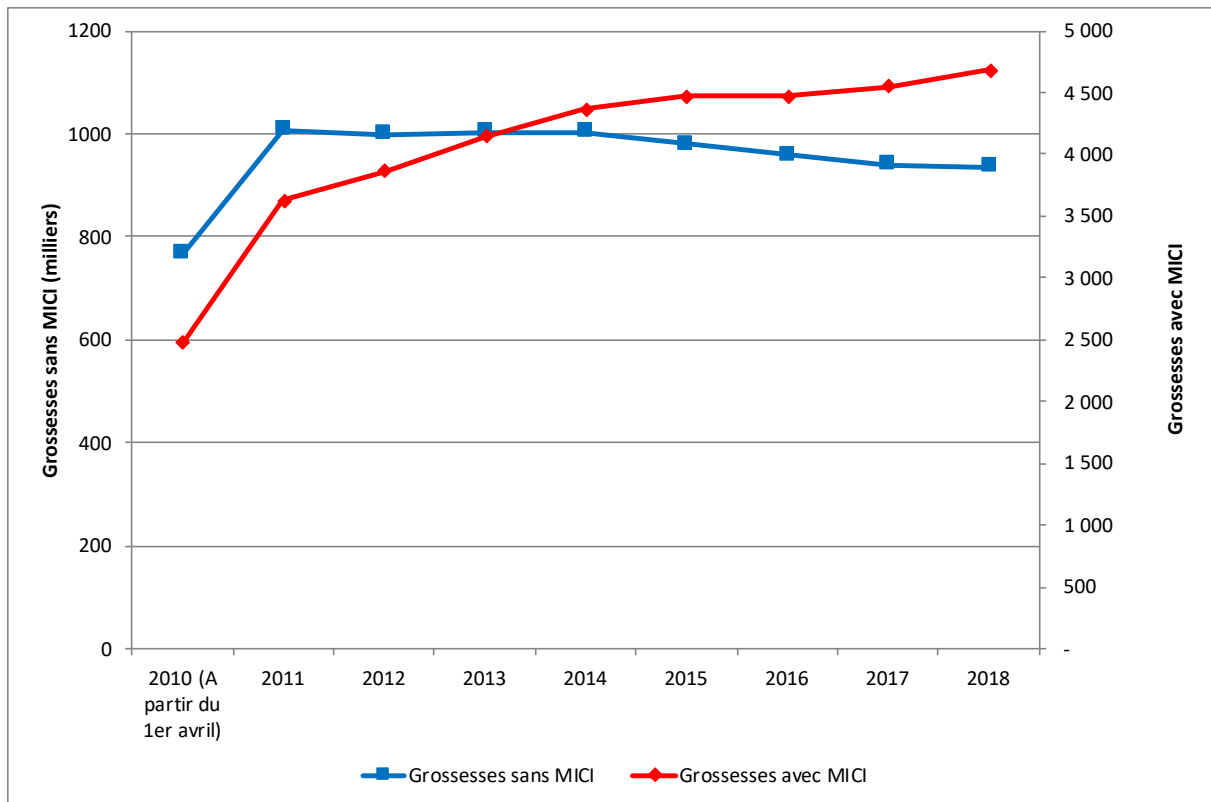


Figure 1. Diagramme de flux étude 1

### 8.3.2 Caractéristiques maternelles au début de la grossesse

Le nombre de grossesses par an chez des patientes atteintes d'une MICI était de 3627 en 2011, puis a augmenté régulièrement pour atteindre 4682 en 2018. Dans la cohorte des grossesses sans MICI, le nombre annuel de grossesses a légèrement diminué, passant de 1 008 001 en 2011 à 934 902 en 2018 (Figure 2).



**Figure 2. Nombre de grossesse par an au cours du temps.** MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Les caractéristiques maternelles des grossesses MICI sont présentées dans le tableau 6. L'âge médian au début des grossesses MICI était de 30 ans (IQR : 27 - 34) contre 29 ans (IQR : 25 - 33) pour les grossesses sans MICI. Parmi les grossesses avec MC, 7057 (32,4 %) avaient une maladie active, et 1046 (4,8 %) ont été hospitalisés pour la MC au cours des 6 mois précédant la grossesse. Parmi les grossesses avec RCH, 4325 (29,0 %) avaient une RCH active et 329 (2,2 %) ont été hospitalisées pour la RCH au cours des 6 mois précédant la grossesse.

Tableau 6. Caractéristiques maternelles pour chaque grossesse dans les 6 mois précédant la grossesse

	Total	Type de MICI	
		Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<b>Nombre de grossesses</b>	<b>36 654</b>	<b>21 762</b>	<b>14 892</b>
<b>Age (années)¶</b>	30,0 [27,0 - 34,0]	30,0 [26,0 - 34,0]	31,0 [27,0 - 34,0]
<b>Revenus (grossesses avec accouchement)</b>			
Régime général : aucun revenu	7647 (27,4)	4625 (28,3)	3022 (26,3)
Régime général : < €2 000/mois	8721 (31,3)	5405 (33,0)	3316 (28,8)
Régime général : ≥ €2 000/mois	8017 (28,8)	4428 (27,1)	3589 (31,2)
Régime agricole et indépendant	3478 (12,5)	1911 (11,7)	1567 (13,6)
<b>Couverture maladie universelle complémentaire‡</b>	2692 (7,3)	1729 (8,0)	963 (6,5)
<b>Gestité (1 avr 2010 - 31 dec 2018)</b>			
1 <sup>ère</sup> grossesse	21550 (58,8)	13062 (60,0)	8488 (57,0)
2 <sup>ème</sup> grossesse	10884 (29,7)	6227 (28,6)	4657 (31,3)
3 <sup>ème</sup> grossesse et plus	4220 (11,5)	2473 (11,4)	1747 (11,7)
<b>Durée d'évolution de la MICI (années)†¶</b>	4,6 [2,1 - 7,9]	5,4 [2,7 - 8,9]	3,5 [1,5 - 6,4]
<b>Chirurgie pour MICI*</b>			
Chirurgie du grêle/colon*	350 (1,0)	324 (1,5)	26 (0,2)
Chirurgie ano-rectale*	180 (0,5)	162 (0,7)	18 (0,1)
	176 (0,5)	168 (0,8)	8 (0,1)
<b>Endoscopie*</b>			
Endoscopie digestive haute*	4908 (13,4)	2840 (13,1)	2068 (13,9)
Endoscopie digestive basse*	4744 (12,9)	2737 (12,6)	2007 (13,5)
Vidéocapsule endoscopique*	1897 (5,2)	1286 (5,9)	611 (4,1)
	26 (0,1)	21 (0,1)	5 (0,0)
<b>Imagerie digestive*</b>			
Scanner abdomino-pelvien*	985 (2,7)	758 (3,5)	227 (1,5)
Scanner abdomino-pelvien*	849 (2,3)	642 (3,0)	207 (1,4)
IRM abdomino-pelvienne*	201 (0,5)	173 (0,8)	28 (0,2)
Échographie endoanale*	3 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hospitalisation pour MICI*</b>	1375 (3,8)	1046 (4,8)	329 (2,2)
<b>Autres hospitalisations*</b>	1738 (4,7)	1152 (5,3)	586 (3,9)
<b>Délivrance de corticoïdes*</b>	8969 (24,5)	5389 (24,8)	3580 (24,0)
<b>MICI active*§</b>	11382 (31,1)	7057 (32,4)	4325 (29,0)
<b>Autres indications des anti-TNF avant la grossesse</b>	1279 (3,5)	894 (4,1)	385 (2,6)

\*Au moins 1 fois dans les 6 mois précédant la grossesse. †Temps depuis le premier diagnostic, médiane [écart interquartile]. ‡Accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu. §Une MICI active était définie par au moins une délivrance orale/rectale de corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines et/ou de biothérapie, une hospitalisation ou une chirurgie pour MICI. ¶Variable quantitative, médiane [écart interquartile]. IRM : imagerie par résonance magnétique ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; TNF : tumor necrosis factor.

### 8.3.3 Caractéristiques et complications de grossesses

Les caractéristiques de la grossesse pour les grossesses sans et avec MICI sont présentées dans le tableau 7. L'assistance médicale à la procréation a concerné 998 (2,7 %) grossesses chez les femmes atteintes de MICI, sans différence selon le type de MICI ou l'activité de la maladie, contre 2,3 % dans la cohorte des grossesses sans MICI.

Les grossesses avec MICI ont donné lieu à 27 702 (75,6 %) naissances vivantes, 161 (0,4 %) mort-nés, 131 (0,4 %) interruptions thérapeutiques après 22 SA, 5963 (16,3 %) interruptions volontaires/thérapeutiques avant 22 SA, 1661 (4,5 %) fausses couches spontanées, 479 (1,3 %) grossesses extra-utérines et 557 (1,5 %) autres issues. Les taux de naissances vivantes, de mort-nés, d'interruptions de grossesse, de grossesses extra-utérines

et d'autres issues n'ont pas changé entre 2010 et 2018. Parmi les grossesses avec accouchement et avec MICI, 2591 (9,3 %) ont donné lieu à une naissance prématurée et 7253 (26,1 %) ont nécessité un accouchement par césarienne. Parmi les nouveau-nés nés de mères atteintes de MICI, le poids médian à la naissance était de 3,24 kg (IQR : 2,91 - 3,55) ; 2418 (11,1 %) étaient petits pour l'âge gestationnel et 1856 (8,6 %) étaient gros pour l'âge gestationnel.

Tableau 7. Caractéristiques des grossesses sans et avec maladie inflammatoire chronique de l'intestin

	Grossesses sans MICI		Grossesses avec MICI		
	Total	Total	p*	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)
<b>Nombre de grossesses</b>	<b>8595562</b>	<b>36654</b>		<b>21762</b>	<b>14892</b>
<b>Age (années)¶</b>	29,0 [25,0 - 33,0]	30,0 [27,0 - 34,0]	<0,0001	30,0 [26,0 - 34,0]	31,0 [27,0 - 34,0]
<b>Assistance médicale à la procréation</b>	195869 (2,3)	998 (2,7)	<0,0001	570 (2,6)	428 (2,9)
<b>Lieu de fin de grossesse</b>			<0,0001		
Hôpital universitaire	1658953 (19,3)	7728 (21,1)		4602 (21,2)	3126 (21,0)
Hôpital général	4605983 (53,6)	19007 (51,9)		11392 (52,4)	7615 (51,1)
Hôpital privé / En ville	2330626 (27,1)	9919 (27,0)		5768 (26,5)	4151 (27,9)
<b>Grossesse gémellaire‡</b>	76944 (1,6)	367 (1,7)	0,32	216 (1,7)	151 (1,7)
<b>Issue de grossesse</b>			<0,0001		
Naissance vivante	6356645 (74,0)	27702 (75,6)		16277 (74,8)	11425 (76,7)
Mort-né	32865 (0,4)	161 (0,4)		92 (0,4)	69 (0,5)
Interruption thérapeutique de grossesse ≥22SA	27384 (0,3)	131 (0,4)		82 (0,4)	49 (0,3)
Interruption de grossesse avant 22SA	1637461 (19,1)	5963 (16,3)		3668 (16,9)	2295 (15,4)
Fausse couche spontanée	336124 (3,9)	1661 (4,5)		956 (4,4)	705 (4,7)
Grossesse extra-utérine	95169 (1,1)	479 (1,3)		323 (1,5)	156 (1,1)
Autres	109914 (1,3)	557 (1,5)		364 (1,7)	193 (1,3)
<b>Terme de grossesse‡</b>			<0,0001		
À terme (≥37SA)	5962837 (93,3)	25272 (90,7)		14805 (90,5)	10467 (91,1)
Prématuré (<37SA)	353229 (5,5)	2241 (8,0)		1348 (8,2)	893 (7,8)
Grand prématuré (<32SA)	73444 (1,2)	350 (1,3)		216 (1,3)	134 (1,2)
<b>Poids de naissance (kg)¶‡</b>	3,30 [2,98 - 3,61]	3,24 [2,91 - 3,55]	<0,0001	3,22 [2,88 - 3,53]	3,27 [2,94 - 3,58]
<b>Poids de naissance‡</b>			<0,0001		
Petit (<2,5kg)	289676 (6,1)	1782 (8,2)		1140 (9,0)	642 (7,1)
Approprié (2,5-4,0kg)	4182329 (87,3)	18775 (86,5)		10841 (85,9)	7934 (87,4)
Gros (>4,0kg)	319474 (6,7)	1145 (5,3)		646 (5,1)	499 (5,5)
<b>Poids pour l'âge gestationnel‡</b>			<0,0001		
Petit (<P10)	471040 (9,8)	2418 (11,1)		1552 (12,3)	866 (9,5)
Approprié (P10-P90)	3852205 (80,4)	17428 (80,3)		10003 (79,2)	7425 (81,8)
Gros (>P90)	468234 (9,8)	1856 (8,6)		1072 (8,5)	784 (8,6)
<b>Accouchement par césarienne‡</b>	1277058 (20,0)	7253 (26,1)	<0,0001	4735 (29,0)	2518 (22,0)
<b>Hospitalisations en lien avec la grossesse†‡</b>	718154 (8,4)	4410 (12,0)	<0,0001	2723 (12,5)	1687 (11,3)
<b>Autres hospitalisations†‡</b>	161892 (1,9)	1375 (3,8)	<0,0001	855 (3,9)	520 (3,5)

\*Test pour MICI vs non-MICI : Tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives et tests du chi2 pour les variables qualitatives. †Au moins une fois pendant la grossesse. ‡Parmi les naissances vivantes et les mort-nés. ¶Variable quantitative, médiane [écart interquartile]. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

Par rapport aux femmes sans MICI, les femmes avec MICI ont eu moins d'interruptions volontaires / thérapeutiques de grossesse avant 22 SA (16,3 % vs 19,1 %, p<0,0001). Par

rapport aux grossesses sans MICI, les grossesses avec MICI ont plus souvent donné lieu à des naissances prématurées (8,0 % vs 5,5 %, aOR 1,51 ; IC95% : 1,45 - 1,58), à des nouveau-nés ayant un petit poids de naissance (8,2 % vs 6,1 %, aOR 1,38 ; IC95% : 1,31 - 1,45), un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (11,1 % vs 9,8 %, aOR 1,15 ; IC95%: 1,10 - 1,20), à un accouchement par une césarienne (26,1 % vs 20,0 %, aOR 1,39 ; IC95% : 1,35 - 1,42) et à des hospitalisations en lien avec la grossesse (12,0 % vs 8,4 %, aOR 1,51 ; IC95% : 1,46 - 1,56). En revanche, les grossesses avec MICI ont moins souvent donné lieu à des enfants présentant des gros poids de naissance pour l'âge gestationnel (8,6 % vs 9,8 %, aOR 0,88 ; IC95% : 0,84 - 0,92). Les taux de mort-nés (0,4 % vs 0,4 %, aOR 1,16 ; IC95% : 1,00 - 1,36 ; p=0,057) et de naissance de grands prématurés (1,3 % vs 1,2 %, aOR 1,11 ; IC95% : 1,00 - 1,24 ; p=0,054) étaient similaires pour les grossesses avec et sans MICI (Tableau 8). Des résultats similaires ont été obtenus dans les analyses de sensibilité (Tableau 9). Les analyses stratifiées par âge, revenus et année de fin de grossesse de la mère sont présentés dans les tableaux 10 à 12.

**Tableau 8. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse**

	Référence : grossesses sans MICI					
	MICI		Maladie de Crohn		Rectocolite hémorragique	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	1,16 [1,00 - 1,36]	0,057	1,12 [0,92 - 1,38]	0,266	1,22 [0,96 - 1,55]	0,102
<b>Terme de grossesse</b>						
À terme (≥37SA)	1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,51 [1,45 - 1,58]	<0,001	1,54 [1,46 - 1,63]	<0,001	1,46 [1,36 - 1,57]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,11 [1,00 - 1,24]	0,054	1,16 [1,01 - 1,33]	0,033	1,04 [0,88 - 1,23]	0,657
<b>Poids de naissance</b>						
Petit (<2,5kg)	1,38 [1,31 - 1,45]	<0,001	1,51 [1,42 - 1,61]	<0,001	1,18 [1,09 - 1,28]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,79 [0,75 - 0,84]	<0,001	0,78 [0,72 - 0,85]	<0,001	0,81 [0,74 - 0,89]	<0,001
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	1,15 [1,10 - 1,20]	<0,001	1,27 [1,21 - 1,34]	<0,001	0,98 [0,91 - 1,05]	0,516
Approprié (P10-P90)	1		1		1	
Gros (>P90)	0,88 [0,84 - 0,92]	<0,001	0,89 [0,84 - 0,95]	<0,001	0,86 [0,80 - 0,93]	<0,001
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,39 [1,35 - 1,42]	<0,001	1,61 [1,56 - 1,67]	<0,001	1,09 [1,04 - 1,14]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,51 [1,46 - 1,56]	<0,001	1,58 [1,51 - 1,65]	<0,001	1,41 [1,33 - 1,48]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC: intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.



**Tableau 9. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse : analyses de sensibilité**

	Grossesses avec MICI vs grossesses sans MICI													
	1ère grossesse uniquement			Modèle marginal			Grossesse non gémellaires			Age de la mère 18-35ans				
	aOR [IC95%]	p		aOR [IC95%]	p		aOR [IC95%]	p		aOR [IC95%]	p			
<b>Mort-nés</b>	1,24 [1,02 - 1,50]	0,03		1,16 [1,00 - 1,36]	0,057		1,16 [0,99 - 1,36]	0,063		1,16 [0,98 - 1,38]	0,092		1,16 [0,99 - 1,35]	0,067
<b>Terme de grossesse</b>														
A terme (≥37SA)	1		1	1		1	1		1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,53 [1,45 - 1,62]	<0,001		1,51 [1,44 - 1,58]	<0,001		1,54 [1,47 - 1,61]	<0,001		1,52 [1,45 - 1,60]	<0,001		1,52 [1,45 - 1,59]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,12 [0,99 - 1,28]	0,083		1,11 [1,00 - 1,24]	0,054		1,13 [1,01 - 1,26]	0,029		1,17 [1,04 - 1,31]	0,007		1,11 [0,99 - 1,23]	0,066
<b>Poids de naissance</b>														
Petit (<2,5kg)	1,40 [1,31 - 1,49]	<0,001		1,38 [1,31 - 1,45]	<0,001		1,43 [1,36 - 1,51]	<0,001		1,39 [1,31 - 1,46]	<0,001		1,38 [1,31 - 1,45]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1	1		1	1		1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,78 [0,72 - 0,85]	<0,001		0,79 [0,75 - 0,84]	<0,001		0,79 [0,75 - 0,84]	<0,001		0,77 [0,72 - 0,82]	<0,001		0,80 [0,75 - 0,85]	<0,001
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>														
Petit (<P10)	1,14 [1,08 - 1,20]	<0,001		1,15 [1,10 - 1,20]	<0,001		1,15 [1,10 - 1,20]	<0,001		1,16 [1,11 - 1,21]	<0,001		1,15 [1,10 - 1,20]	<0,001
Approprié (P10-P90)	1		1	1		1	1		1		1		1	
Gros (>P90)	0,89 [0,83 - 0,96]	0,001		0,88 [0,84 - 0,92]	<0,001		0,88 [0,84 - 0,92]	<0,001		0,85 [0,81 - 0,90]	<0,001		0,89 [0,85 - 0,93]	<0,001
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,37 [1,33 - 1,42]	<0,001		1,39 [1,35 - 1,42]	<0,001		1,39 [1,35 - 1,43]	<0,001		1,42 [1,38 - 1,46]	<0,001		1,40 [1,36 - 1,44]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,43 [1,37 - 1,49]	<0,001		1,51 [1,46 - 1,56]	<0,001		1,52 [1,47 - 1,57]	<0,001		1,55 [1,50 - 1,61]	<0,001		1,53 [1,48 - 1,58]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR: rapports de cote ajustés ; IC: intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90: 10ème/90ème percentile.

**Tableau 10. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'âge de la mère**

	Grossesses avec MICI vs grossesses sans MICI selon l'âge de la mère					
	15-24 ans		25-34 ans		35-49 ans	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	1,66 [1,14 - 2,41]	0,008	1,08 [0,88 - 1,32]	0,48	1,15 [0,84 - 1,58]	0,38
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,55 [1,36 - 1,75]	<0,001	1,53 [1,45 - 1,61]	<0,001	1,43 [1,30 - 1,57]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,24 [0,93 - 1,65]	0,136	1,17 [1,03 - 1,33]	0,019	0,89 [0,69 - 1,14]	0,339
<b>Poids de naissance</b>						
Petit (<2,5kg)	1,31 [1,13 - 1,51]	<0,001	1,42 [1,34 - 1,51]	<0,001	1,27 [1,14 - 1,42]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,82 [0,67 - 1,00]	0,046	0,76 [0,71 - 0,82]	<0,001	0,89 [0,79 - 1,02]	0,083
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	1,21 [1,07 - 1,36]	0,002	1,15 [1,09 - 1,21]	<0,001	1,10 [1,00 - 1,22]	0,056
Approprié (P10-P90)	1		1		1	
Gros (>P90)	0,94 [0,80 - 1,09]	0,4	0,85 [0,80 - 0,90]	<0,001	0,95 [0,86 - 1,05]	0,31
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,39 [1,27 - 1,51]	<0,001	1,44 [1,39 - 1,48]	<0,001	1,24 [1,17 - 1,32]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,98 [1,82 - 2,15]	<0,001	1,50 [1,44 - 1,56]	<0,001	1,26 [1,16 - 1,36]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC : intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

**Tableau 11. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon les revenus de la mère**

	Grossesses avec MICI vs grossesses sans MICI selon les revenus de la mère					
	Aucun		< €2 000/mois		≥ €2 000/mois	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	1,00 [0,76 - 1,30]	0,978	1,16 [0,87 - 1,55]	0,325	1,41 [1,03 - 1,92]	0,03
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,49 [1,37 - 1,61]	<0,001	1,57 [1,45 - 1,69]	<0,001	1,49 [1,37 - 1,63]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,08 [0,90 - 1,30]	0,404	1,19 [0,99 - 1,43]	0,069	1,02 [0,82 - 1,28]	0,838
<b>Poids de naissance</b>						
Petit (<2,5kg)	1,39 [1,27 - 1,52]	<0,001	1,40 [1,29 - 1,53]	<0,001	1,34 [1,22 - 1,48]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,74 [0,66 - 0,83]	<0,001	0,74 [0,66 - 0,83]	<0,001	0,85 [0,76 - 0,94]	0,002
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	1,22 [1,12 - 1,32]	<0,001	1,12 [1,04 - 1,21]	0,003	1,10 [1,02 - 1,20]	0,019
Approprié (P10-P90)	1		1		1	
Gros (>P90)	0,80 [0,73 - 0,88]	<0,001	0,82 [0,75 - 0,89]	<0,001	0,96 [0,88 - 1,05]	0,358
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,38 [1,31 - 1,45]	<0,001	1,39 [1,33 - 1,46]	<0,001	1,34 [1,27 - 1,41]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,65 [1,56 - 1,76]	<0,001	1,55 [1,47 - 1,64]	<0,001	1,35 [1,26 - 1,44]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC : intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

**Tableau 12. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'année de fin de la grossesse**

	Grossesses avec MICI vs grossesses sans MICI selon l'année de fin de la grossesse					
	2010-2012		2013-2015		2016-2018	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	1,29 [0,98 - 1,70]	0,066	1,11 [0,84 - 1,45]	0,471	1,12 [0,86 - 1,45]	0,419
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme ( $\geq 37$ SA)	1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,66 [1,53 - 1,80]	<0,001	1,40 [1,30 - 1,51]	<0,001	1,50 [1,40 - 1,62]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,16 [0,95 - 1,41]	0,154	1,23 [1,04 - 1,46]	0,017	0,96 [0,80 - 1,16]	0,695
<b>Poids de naissance</b>						
Petit (<2,5kg)	1,55 [1,38 - 1,73]	<0,001	1,34 [1,24 - 1,45]	<0,001	1,34 [1,24 - 1,44]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,75 [0,65 - 0,86]	<0,001	0,79 [0,72 - 0,87]	<0,001	0,82 [0,75 - 0,90]	<0,001
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	1,19 [1,07 - 1,31]	<0,001	1,15 [1,07 - 1,23]	<0,001	1,13 [1,06 - 1,21]	<0,001
Approprié (P10-P90)	1		1		1	
Gros (>P90)	0,87 [0,78 - 0,97]	0,012	0,90 [0,84 - 0,97]	0,008	0,86 [0,80 - 0,93]	<0,001
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,34 [1,27 - 1,41]	<0,001	1,37 [1,31 - 1,44]	<0,001	1,43 [1,37 - 1,50]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,45 [1,36 - 1,54]	<0,001	1,52 [1,44 - 1,61]	<0,001	1,55 [1,46 - 1,63]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC : intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

En comparaison avec les grossesses sans MICI, les grossesses avec MC ou RCH étaient associées à des risques accrus de césarienne, de petit poids de naissance et de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Toutefois, les risques étaient plus élevés pour la MC que pour la RCH (tableaux 7 et 8).

### 8.3.4 Complications de grossesses selon l'activité des MICI

Par rapport aux grossesses sans MICI, les rapports de cotes étaient les plus élevés pour les grossesses avec MICI active pendant la grossesse, notamment pour : une naissance prématurée (aOR 2,14 ; IC95% : 1,99 - 2,30 et aOR 1,28, IC95% : 1,22 - 1,36, respectivement), un petit poids à la naissance (aOR 1,82 ; IC95% : 1,67 - 1,98 et aOR 1,22, IC95% : 1,15 - 1,29, respectivement), un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (aOR 1,27 ; IC95% : 1,17 - 1,38 et aOR 1,10, IC95% : 1,05 - 1,16, respectivement), les césariennes (aOR 1,57 ; IC95% : 1,49 - 1,65 et aOR 1,32, IC95% : 1,28 - 1,36, respectivement), l'hospitalisation en lien avec la grossesse (aOR 1,92 ; IC95% : 1,81 - 2,04 et aOR 1,36, IC95% : 1,31 - 1,42, respectivement) et les mort-nés (aOR 1,43 ; IC95% : 1,09 - 1,86 et aOR 1,06, IC95% : 0,88 - 1,29, respectivement). Inversement, pour ces mêmes critères de jugement, les rapports de cotes étaient les plus proches de 1 pour les grossesses avec MICI inactive pendant la grossesse (tableaux 13 et 14).

**Tableau 13. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'activité de la MICI**

	MICI active dans les 6 mois avant la grossesse§		MICI active pendant la grossesse§	
	Non N (%)	Oui N (%)	Non N (%)	Oui N (%)
<b>Total</b>	19445 (100,0)	8418 (100,0)	20319 (100,0)	7544 (100,0)
<b>Mort-nés</b>	113 (0,6)	48 (0,6)	106 (0,5)	55 (0,7)
<b>Terme de grossesse</b>				
A terme (≥37SA)	17729 (91,2)	7543 (89,6)	18672 (91,9)	6600 (87,5)
Prématuré (<37SA)	1470 (7,6)	771 (9,2)	1404 (6,9)	837 (11,1)
Grand prématuré (<32SA)	246 (1,3)	104 (1,2)	243 (1,2)	107 (1,4)
<b>Poids de naissance</b>				
Petit (<2,5kg)	1165 (7,7)	617 (9,5)	1161 (7,3)	621 (10,7)
Approprié (2,5-4,0kg)	13195 (86,9)	5580 (85,5)	13873 (87,3)	4902 (84,4)
Gros (>4,0kg)	819 (5,4)	326 (5,0)	863 (5,4)	282 (4,9)
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>				
Petit (<P10)	1644 (10,8)	774 (11,9)	1712 (10,8)	706 (12,2)
Approprié (P10-P90)	12237 (80,6)	5191 (79,6)	12807 (80,6)	4621 (79,6)
Gros (>P90)	1298 (8,6)	558 (8,6)	1378 (8,7)	478 (8,2)
<b>Accouchement par césarienne</b>	4893 (25,2)	2360 (28,1)	5122 (25,2)	2131 (28,3)
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	2789 (14,3)	1473 (17,5)	2848 (14,0)	1414 (18,7)

§Une MICI active était définie par au moins une délivrance orale/rectale de corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines et/ou de biothérapie, une hospitalisation ou une chirurgie pour MICI. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

**Tableau 14. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon l'activité de la MICI**

	Référence : grossesses sans MICI							
	MICI active dans les 6 mois avant la grossesse§				MICI active pendant la grossesse§			
	Non		Oui		Non		Oui	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	1,23 [0,99 - 1,52]	0,061	1,06 [0,82 - 1,37]	0,674	1,06 [0,87 - 1,28]	0,559	1,43 [1,10 - 1,87]	0,008
<b>Terme de grossesse</b>								
A terme (≥37SA)	1		1		1		1	
Prématuré (<37SA)	1,41 [1,33 - 1,49]	<0,001	1,67 [1,56 - 1,79]	<0,001	1,28 [1,22 - 1,36]	<0,001	2,14 [1,99 - 2,30]	<0,001
Grand prématuré (<32SA)	1,15 [0,98 - 1,35]	0,082	1,05 [0,88 - 1,25]	0,594	1,06 [0,94 - 1,21]	0,358	1,24 [1,02 - 1,51]	0,028
<b>Poids de naissance</b>								
Petit (<2,5kg)	1,26 [1,18 - 1,35]	<0,001	1,55 [1,44 - 1,67]	<0,001	1,22 [1,15 - 1,29]	<0,001	1,82 [1,67 - 1,98]	<0,001
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1		1		1	
Gros (>4,0kg)	0,83 [0,77 - 0,89]	<0,001	0,74 [0,67 - 0,82]	<0,001	0,81 [0,76 - 0,87]	<0,001	0,74 [0,66 - 0,84]	<0,001
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>								
Petit (<P10)	1,10 [1,04 - 1,16]	0,001	1,23 [1,15 - 1,31]	<0,001	1,10 [1,05 - 1,16]	<0,001	1,27 [1,17 - 1,38]	<0,001
Approprié (P10-P90)	1		1		1		1	
Gros (>P90)	1,00 [0,89 - 0,84]	0,944	0,87 [0,80 - 0,94]	<0,001	0,89 [0,84 - 0,94]	<0,001	0,85 [0,77 - 0,93]	<0,001
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,21 [1,17 - 1,26]	<0,001	1,68 [1,61 - 1,75]	<0,001	1,32 [1,28 - 1,36]	<0,001	1,57 [1,49 - 1,65]	<0,001
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,40 [1,34 - 1,46]	<0,001	1,69 [1,60 - 1,77]	<0,001	1,36 [1,31 - 1,42]	<0,001	1,92 [1,81 - 2,04]	<0,001

Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC : intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile. §Une MICI active était définie par au moins une délivrance orale/rectale de corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines et/ou de biothérapie, une hospitalisation ou une chirurgie pour MICI.

De même, les rapports de cotes pour les naissances prématurées, les petits poids de naissance, les petits poids de naissance pour l'âge gestationnel, les césariennes et les hospitalisations en lien avec la grossesse étaient plus élevés pour les grossesses avec MICI

active dans les 6 mois précédant la grossesse que pour celles qui ne l'étaient pas (tableaux 13 et 14). De même, les rapports de cotes pour ces critères de jugement étaient plus élevés pour les grossesses avec MICI hospitalisées au moins une fois depuis le diagnostic de la MICI que pour celles qui n'avaient jamais été hospitalisées (Tableau 15).

**Tableau 15. Modèles de régression logistique multivariés pour les complications de la grossesse selon un antécédent d'hospitalisation pour MICI**

	Référence : grossesses sans MICI			
	MICI jamais hospitalisée		MICI hospitalisée au moins 1 fois	
	aOR [IC95%]	p	aOR [IC95%]	p
<b>Mort-nés</b>	0,98 [0,64 - 1,50]	0,912	1,20 [1,01 - 1,41]	0,035
<b>Terme de grossesse</b>				
A terme ( $\geq 37$ SA)	1		1	
Prématuré ( $< 37$ SA)	1,34 [1,20 - 1,51]	$< 0,001$	1,54 [1,47 - 1,61]	$< 0,001$
Grand prématuré ( $< 32$ SA)	0,89 [0,65 - 1,21]	0,447	1,15 [1,03 - 1,29]	0,016
<b>Poids de naissance</b>				
Petit ( $< 2,5$ kg)	1,22 [1,07 - 1,40]	0,003	1,40 [1,33 - 1,48]	$< 0,001$
Approprié (2,5-4,0kg)	1		1	
Gros ( $> 4,0$ kg)	0,86 [0,74 - 0,99]	0,04	0,78 [0,73 - 0,84]	$< 0,001$
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>				
Petit ( $< P10$ )	1,13 [1,01 - 1,26]	0,031	1,15 [1,10 - 1,21]	$< 0,001$
Approprié (P10-P90)	1		1	
Gros ( $> P90$ )	0,91 [0,80 - 1,02]	0,114	0,87 [0,83 - 0,92]	$< 0,001$
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,19 [1,11 - 1,28]	$< 0,001$	1,42 [1,38 - 1,47]	$< 0,001$
<b>Hospitalisation pour la grossesse</b>	1,35 [1,24 - 1,47]	$< 0,001$	1,54 [1,48 - 1,59]	$< 0,001$
Modèles ajustés pour : âge au début de la grossesse, revenus, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire, année de fin de grossesse, gestité, lieu de fin de grossesse et assistance médicale à la procréation. aOR : rapports de cote ajustés ; IC : intervalle de confiance ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.				

Les femmes qui avaient une MICI active au début de la grossesse étaient plus susceptibles d'avoir une MICI active pendant la grossesse que les femmes ayant une MICI inactive au début de la grossesse : 34,6% contre 16,0%, respectivement (OR 2,78 ;  $p < 0,0001$ ) pour la MC et 37,4% contre 19,3%, respectivement (OR 2,50 ;  $p < 0,0001$ ) pour la RCH (Tableau 16).

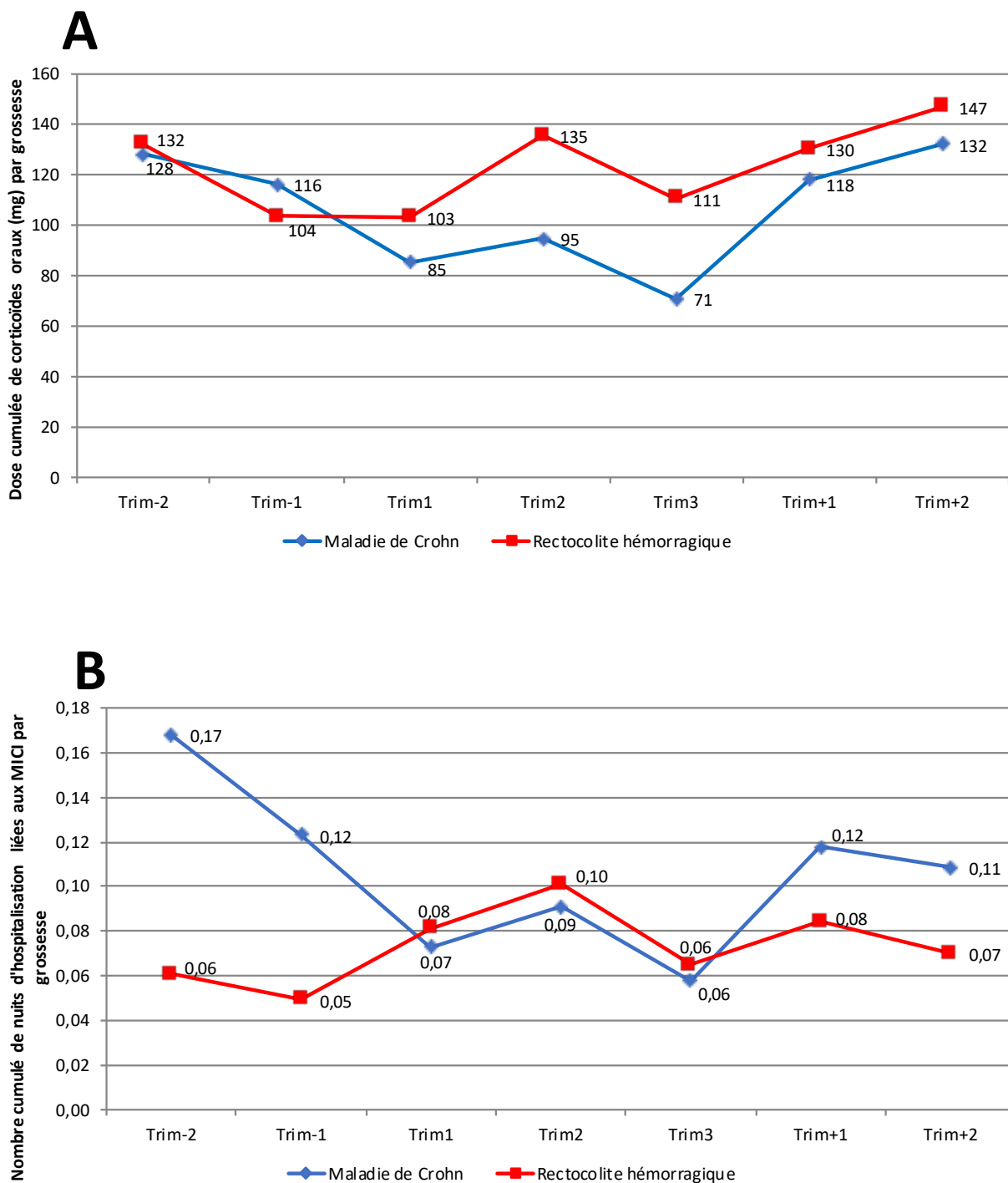
Tableau 16. Activité MICI pendant la grossesse selon le type de MICI

	Total	Maladie de Crohn		Rectocolite hémorragique	
	N (%)	MICI active dans les 6 mois avant la grossesse§		MICI active dans les 6 mois avant la grossesse§	
		Non N (%)	Oui N (%)	Non N (%)	Oui N (%)
<b>Nombre de grossesses</b>	<b>36654</b>	<b>14705</b>	<b>7057</b>	<b>10567</b>	<b>4325</b>
<b>Hospitalisation pour MICI pendant la grossesse</b>	987 (2,7)	303 (2,1)	302 (4,3)	232 (2,2)	150 (3,5)
<b>Délivrance de corticoïdes pendant la grossesse</b>	6717 (18,3)	1885 (12,8)	1931 (27,4)	1587 (15,0)	1314 (30,4)
<b>MICI active pendant la grossesse §</b>	8452 (23,1)	2352 (16,0)	2444 (34,6)	2038 (19,3)	1618 (37,4)

§Une MICI active était définie par au moins une délivrance orale/rectale de corticoïdes ou de budésônide, l'initiation de thiopurines et/ou de biothérapie, une hospitalisation ou une chirurgie pour MICI. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

### 8.3.5 Évolution de l'activité des MICI pendant la grossesse

L'activité des MICI pendant la grossesse étaient différente selon le type de MICI. Chez les femmes atteintes de MC, l'activité de la maladie était plus faible pendant la grossesse en termes d'utilisation de corticoïdes et de nuits d'hospitalisation en lien avec la MICI. Chez les femmes atteintes de RCH, l'activité de la maladie n'avait pas changé pendant la grossesse en terme d'utilisation de corticoïdes et avait légèrement augmenté en terme de nuits d'hospitalisation en lien avec la MICI (Figure 3).



**Figure 3. Activité de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin pendant la grossesse pour les grossesses avec accouchement.** A : Dose cumulée de corticoïdes oraux (mg) par grossesse. B : Nombre cumulé de nuits d'hospitalisation liées aux MICI par grossesse. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

## 8.4 Discussion

Cette étude fournit une description détaillée de 36 654 grossesses survenues chez 160 515 femmes atteintes de MICI, dans le cadre d'une étude en vie réelle menée à l'échelle de la France entre 2010 et 2018. Nos résultats vont dans le même sens que ceux d'études précédentes. Nous apportons des éléments de preuve supplémentaires pour confirmer que les grossesses avec MICI se terminent plus fréquemment par des naissances prématurées, des petits poids de naissance pour l'âge gestationnel, des césariennes et des hospitalisations en lien avec la grossesse, par rapport aux grossesses indemnes de MICI. En outre, la MC et les MICI actives avant et pendant la grossesse semblent être plus fortement associées à ces complications. De plus, les MICI actives pendant la grossesse étaient associées à un plus grand nombre de mort-nés et de naissances de grands prématurés. Par ailleurs, l'activité de la MC a tendance à diminuer pendant la grossesse alors que l'activité de la RCH reste inchangée au cours de celle-ci.

L'ampleur des augmentations, constatées dans cette étude, de la prématurité, du petit poids de naissance et des césariennes (rapports de cotes de 1,51, 1,38 et 1,39, respectivement) est inférieure à celles précédemment rapportées (avec des rapports de cotes compris entre 1,5 et 2,1 (19,30,61,62,69–71), entre 1,6 et 2,8 (19,30,61), et entre 1,4 et 2,4 (19,58,69,70,72), respectivement). Nous avons réalisé une étude en vie réelle et cela pourrait expliquer ces différences observées en incluant des formes de MICI moins graves que celles qui sont orientées et suivies dans des centres de référence tertiaires. Par ailleurs, cette étude récente a inclus des grossesses entre 2010 et 2018. Il est possible que, ces dernières années, un suivi plus rigoureux des patientes atteintes de MICI et un traitement plus efficace des MICI actives aient conduit à une diminution des complications de la grossesse. En revanche, l'augmentation du taux de petit poids pour l'âge gestationnel observé dans notre étude (rapports de cotes de 1,15) est du même ordre de grandeur que celui des études publiées précédemment (30,69,70).

Nous avons retrouvé moins fréquemment des gros poids pour l'âge gestationnel pour les grossesses avec MICI. C'est le miroir de la fréquence plus importante de petits poids pour l'âge gestationnel. Il y a donc un poids pour l'âge gestationnel globalement plus faible pour les grossesses avec MICI par rapport aux grossesses sans MICI.



Quelques études publiées (19,73), mais pas toutes (30,58), ont fait état de résultats moins favorables chez les femmes enceintes atteintes de la MC que chez celles atteintes de la RCH. Cette étude montre que la MC est associée à des taux significativement plus élevés de petit poids à la naissance, de petit poids pour l'âge gestationnel et de césarienne par rapport à la RCH.

Nous confirmons également que les MICI actives, que ce soit avant ou pendant la grossesse, sont associées à une augmentation des taux de prématurité et de petit poids de naissance (30,38,61,63). De plus, nous montrons que les MICI actives pendant la grossesse sont associées à un risque augmenté de petits poids pour l'âge gestationnel, de mort-nés et d'accouchements de grands prématurés. Les études de Broms et *col.* (30,57,58) ont également retrouvé ces mêmes résultats plus défavorables chez les femmes atteintes de MICI actives, alors que d'autres études ne les ont pas constaté (36,62–64). En comparaison, les risques de complications de la grossesse n'étaient que légèrement augmentés chez les femmes atteintes de MICI inactives.

Nos résultats d'un risque plus faible pour la MC et plus fort pour la RCH de rechute de la maladie pendant la grossesse sont semblables aux études précédentes (63,74,75). Cependant, il faut souligner que les femmes atteintes d'une MC ont eu une issue de grossesse moins favorable que celles atteintes de la RCH.

La présente étude présente plusieurs forces. Premièrement, elle s'appuie sur une grande cohorte non sélectionnée de femmes atteintes de MICI dont la grossesse s'est déroulée au cours d'années récentes, c'est-à-dire à l'ère où l'utilisation des biothérapies est très répandue. Cette étude en vie réelle a permis d'analyser les complications rares de la grossesse, telles que les mort-nés ou les grossesses extra-utérines. Ensuite, le SNDS est une base de données exhaustive comprenant des données sur la délivrance des médicaments, les hospitalisations et les interventions chirurgicales, couvrant plus de 99 % de la population française (environ 66 000 000 de personnes).

Cette étude présente également des limites. Tout d'abord, comme dans toutes les études publiées précédemment et reposant sur les bases de données du SNDS, des algorithmes plutôt que des données cliniques ont été utilisés pour identifier les patients atteints de MICI (65,66) et la grossesse (17,54). Néanmoins, la validité des paramètres tels que l'issue de la grossesse, l'âge de la mère, le type d'accouchement, la durée de la grossesse et le poids de naissance a déjà été démontrée (17,67). Deuxièmement, le SNDS ne contient pas

toutes les données cliniques permettant d'évaluer précisément l'activité des MICI. Nous avons donc utilisé des données indirectes pour estimer l'activité de la maladie, telles que l'utilisation de corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines/biothérapies, l'hospitalisation ou la chirurgie en lien avec les MICI. Cependant, ces proxys pourraient manquer des poussées minimales de MICI. De plus, l'indication de la corticothérapie n'était pas directement disponible dans le SNDS, cependant, seulement 3,5% des grossesses atteintes de MICI présentaient également des rhumatismes inflammatoires qui pourrait nécessiter un traitement par corticoïdes. Troisièmement, certaines fausses couches spontanées non médicalisées peuvent avoir été manquées parce qu'elles n'ont pas nécessité d'hospitalisation ou de traitement et n'ont donc pas pu être identifiées sur le SNDS. Cependant, cette limite n'est pas différente entre les grossesses de femmes avec et sans MICI et les données concernant les grossesses avec accouchement sont complètes. Quatrièmement, l'indication de la césarienne n'était pas disponible dans notre base de données, par conséquent, ce résultat inclut les césariennes programmées et les césariennes d'urgence.

En conclusion, cette étude en vie réelle à grande échelle montre qu'à l'ère des biothérapies, les grossesses chez les femmes atteintes de MICI ne sont associées qu'à des risques modérément augmentés de prématurité, de petit poids pour l'âge gestationnel et de césarienne. Les femmes atteintes de MICI inactives devraient être rassurées lorsqu'elles envisagent une grossesse. Les taux d'issue défavorable de la grossesse sont particulièrement élevés chez les femmes atteintes de MICI actives, ce qui suggère que la décision de « désescalader » le traitement des MICI pendant la grossesse doit être prise avec prudence. Il convient plutôt de tout mettre en œuvre pour obtenir et maintenir une rémission des MICI avant et pendant la grossesse.

## 9 Étude 2 : Étude comparative en vie réelle des complications de la grossesse chez des patientes avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin traitées par des thiopurines ou des anti-TNF

### 9.1 Introduction

La grossesse est une préoccupation importante pour les femmes atteintes d'une MICI. De nombreuses femmes atteintes d'une MICI débutent une grossesse (18). Elles ont un risque augmenté de complications pendant la grossesse comme la césarienne, la prématurité et le petit poids de naissance. Ce risque est particulièrement augmenté lorsque les MICI sont actives avant ou pendant la grossesse (76). Ainsi, tout doit être fait pour maintenir la rémission de la maladie tout au long de la grossesse.

En France, en 2014, la probabilité cumulée d'être exposé aux thiopurines cinq ans après le diagnostic était de 44 % pour la MC et de 25 % pour la RCH (77). La probabilité cumulée d'être exposé aux anti-TNF était de 34% pour la MC et de 13% pour la RCH (77). Des taux similaires d'utilisation des thiopurines et des anti-TNF ont été observés dans d'autres pays occidentaux (78). Les thiopurines et les anti-TNF ont démontré leur efficacité chez les patientes non enceintes (18). Plusieurs études ont montré que l'arrêt de ces médicaments est associé à un risque élevé de rechute (79). Les thiopurines et les anti-TNF sont considérés comme suffisamment sûrs pour être poursuivis pendant la grossesse, car les bénéfices l'emportent sur les risques (18,20). Plusieurs études et méta-analyses ont révélé une augmentation du risque de naissance prématurée chez les femmes exposées aux thiopurines pendant la grossesse (29,30). Une méta-analyse de Shihab Z et col. à partir de 1242 femmes enceintes a montré que les anti-TNF n'augmentaient pas le risque de complications de la grossesse chez les femmes atteintes d'une MICI (45). Ces conclusions sont fondées sur des études ayant des effectifs relativement limités et des populations hétérogènes. Des études à partir d'effectifs plus importants sont nécessaires pour sécuriser l'utilisation des médicaments des MICI pendant la grossesse, notamment en ce qui concerne les événements rares tels que les mort-nés et les naissances de grands prématurés. Bien que les études à partir de bases médico-administratives nationales soient de plus en plus utilisées pour évaluer l'utilisation et

la sécurité d'emploi des médicaments des MICI (9,65), seules quelques-unes ont porté sur la grossesse (46,47,76). Une étude de Bröms et *col.* à partir de 10 426 grossesses au Danemark, en Finlande et en Suède a montré un risque augmenté de naissance prématurée et de petit poids pour l'âge gestationnel avec les anti-TNF, mais cette augmentation n'était plus significative après ajustement sur l'activité de la maladie (46). L'étude de Luu M et *col.* à partir de 11 275 grossesses en France a montré une augmentation des complications et des infections maternelles chez les mères exposées aux anti-TNF (47). Cependant, aucune de ces études n'a comparé les thiopurines en monothérapie, les anti-TNF en monothérapie, la combothérapie et aucun de ces médicaments au sein d'une même population. De plus, il est aléatoire de comparer les complications de la grossesse dans des populations différentes car les pratiques obstétricales peuvent être hétérogènes selon l'année et la zone géographique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'utilisation et de comparer la sécurité des thiopurines et des anti-TNF pendant la grossesse chez les femmes atteintes d'une MICI.

## 9.2 Méthodes

### 9.2.1 Identification des MICI

Cette étude a été conçue comme une étude de cohorte en vie réelle. Tous les patients incidents et prévalents diagnostiqués d'une MICI ont été identifiés dans le SNDS. Une personne était considérée comme atteinte d'une MICI lorsqu'elle bénéficiait d'une ALD pour cette pathologie ou avait eu deux hospitalisations pour MICI ou une hospitalisation pour MICI avec au moins un remboursement pour un médicament spécifique des MICI (sauf les corticoïdes car ils sont largement prescrits pour d'autres indications que les MICI) avant le 31 décembre 2018 (65,76) (Tableau 3).

### 9.2.2 Identification des grossesses

Nous avons utilisé un algorithme précédemment publié pour identifier les grossesses se terminant entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans dans le SNDS (Tableau 2) (76). La date de fin de la grossesse était la date d'accouchement ou d'interruption de la grossesse ou, lorsqu'elle était manquante, la date d'admission à l'hôpital du séjour de fin de grossesse. La date de début de grossesse a été calculée à partir de

la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel, ou, lorsqu'il était manquant, de la date des dernières règles entrées par le médecin à la fin de la grossesse (67).

### *9.2.3 Population d'étude*

Toutes les grossesses se terminant par une naissance vivante ou un mort-né (accouchement d'un fœtus mort après 22SA (80)) entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018 chez les femmes atteintes d'une MICI diagnostiquée avant la fin de la grossesse ont été incluses.

Les grossesses de femmes qui n'avaient pas de remboursement de soins dans le SNDS dans les 2 années précédant la grossesse ont été exclues. En effet, ces femmes pouvaient vivre hors de France ou alors leurs données de remboursement n'étaient pas disponibles dans la SNDS (moins de 1 % de la population française). Les grossesses exposées au méthotrexate, au vedolizumab ou à l'ustekinumab ont également été exclues.

### *9.2.4 Critères de jugement*

Les critères de jugement étaient les suivants : hospitalisations en lien avec la grossesse, type d'accouchement par césarienne ou par voie basse, statut vital à la naissance (naissance vivante ou mort-né), prématurité (les naissances de prématurés et de grands prématurés survenaient respectivement avant 37SA et 32SA) et poids à la naissance pour l'âge gestationnel (un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile et supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile calculé dans la cohorte nationale de grossesse par âge gestationnel étaient respectivement considérés comme petit et gros pour l'âge gestationnel). Les hospitalisations en lien avec la grossesse comprenaient les hospitalisations pendant la grossesse pour une complication de la grossesse. Le poids de naissance était disponible pour 77,9 % des grossesses incluses. Nous n'avons pas retenu le poids de naissance comme critère de jugement car il inclut le terme de naissance et le poids de naissance pour l'âge gestationnel, deux critères de jugement qui sont déjà inclus dans cette étude.

### 9.2.5 Définition de l'exposition

Les grossesses ont été classées en quatre groupes de traitement reflétant l'exposition pendant la grossesse : thiopurines en monothérapie (azathioprine, mercaptopurine), anti-TNF en monothérapie (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), combothérapie, ou exposition à aucun de ces médicaments. La combothérapie a été définie par l'exposition aux thiopurines et aux anti-TNF pendant la grossesse. Comme les thiopurines et les anti-TNF (à l'exception de l'infliximab) sont délivrés par les pharmacies de ville qui fournissent un mois de traitement et pour tenir compte de la couverture théorique des médicaments, on a supposé que l'exposition aux médicaments commençait le jour de la perfusion ou de la délivrance du médicament et se terminait deux mois plus tard. Par conséquent, une grossesse était considérée comme exposée à un médicament si celui-ci était administré ou délivré pendant la grossesse ou au cours des deux mois précédents. Dans une analyse de sensibilité, nous n'avons pris en compte que l'administration ou la délivrance du médicament pendant la grossesse.

### 9.2.6 Caractéristiques des MICI et des grossesses

Les caractéristiques maternelles au début de la grossesse comprenaient : l'âge, l'affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu) et les revenus (régime général d'assurance maladie : aucun, <2000€/mois, ≥€2000/mois ; et régime agricole/indépendant) calculés à partir du salaire de la mère pendant les trois mois précédant le congé maternité. La gestité était définie comme le nombre de fois où la femme avait été enceinte pendant la période d'étude. L'assistance médicale à la procréation est définie par l'un des actes suivants réalisées au cours des deux mois précédant la grossesse : stimulation ovarienne, prélèvement d'ovocytes, insémination artificielle ou fécondation *in vitro*. L'établissement sanitaire de l'accouchement incluait : les hôpitaux universitaires, les hôpitaux généraux, les hôpitaux privés auxquels s'ajoutaient quelques accouchements hors établissement sanitaire.

Les MICI ont été classées en MC ou RCH ; dans le cas d'hospitalisations multiples liées à la fois à la MC et à la RCH, le diagnostic de MICI le plus récent avant la grossesse a été conservé. Le temps écoulé depuis la première ALD pour MICI, la première hospitalisation pour MICI ou la première prise de médicaments spécifique des MICI a été utilisé pour définir la durée d'évolution de la MICI. Parmi les autres caractéristiques des MICI, nous avons inclus les

opérations pour MICI (y compris les chirurgies du côlon/de l'intestin grêle et des abcès ou fistules ano-périnéales) (Tableau 4) et l'exposition aux corticoïdes pendant la grossesse ou les six mois précédents. Étaient également disponibles les antécédents d'hospitalisations, en lien ou non avec les MICI, pendant la grossesse ou dans les six mois précédents, ainsi que les pathologies avant la grossesse constituant une indication potentielle d'anti-TNF autre que les MICI (Tableau 3).

### 9.2.7 Analyses statistiques

L'unité d'analyse était la grossesse, c'est-à-dire que toutes les grossesses d'une patiente étaient incluses dans les analyses. Nous avons d'abord décrit les caractéristiques de la mère et des MICI au début de la grossesse : médiane et écart interquartile (IQR) pour les variables quantitatives, et effectifs et proportions pour les variables binaires et qualitatives. Nous avons aussi décrit la délivrance des médicaments des MICI pendant chaque trimestre de la grossesse.

Pour comparer les complications de la grossesse dans les quatre groupes de traitement, nous avons calculé un score de propension avec pondération sur la probabilité inverse de traitement (IPTW) (81). Le score de propension a été défini comme la probabilité de chaque patiente de recevoir le traitement qu'elle a reçu selon les covariables incluses. Les covariables incluses dans le score de propension étaient : l'âge au début de la grossesse, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, la période d'étude (classée en trois périodes selon la date de fin de la grossesse : 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 décembre 2012, 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2015 et 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018), la gestité, le lieu de fin de la grossesse, l'assistance médicale à la procréation, le type de MICI (MC ou RCH), la durée de la MICI, les autres indications d'anti-TNF avant la fin de la grossesse et les autres hospitalisations avant le début de la grossesse. Nous avons également inclus des indicateurs de l'activité des MICI dans les six mois précédant la grossesse et pendant la grossesse : chirurgie en lien avec les MICI, hospitalisation en lien avec les MICI et exposition aux corticoïdes et aux salicylés.

Nous avons ensuite calculé des poids stabilisés. Pour chaque groupe, les poids stabilisés étaient  $= p/\pi$  où  $\pi$  est le score de propension et  $p$  la probabilité d'être traité sans tenir compte des covariables. Les différences entre les groupes de traitement de la cohorte

initiale et de la pseudo-cohorte obtenu par pondération pour toutes les covariables incluses dans l'analyse IPTW ont été vérifiées en calculant les différences standardisées (82). Six différences standardisées ont été calculées pour chaque paire des quatre groupes de traitement ainsi que leur moyenne et leur maximum. Une différence standardisée inférieure à 0,1 a été considérée comme indiquant une différence négligeable entre les groupes de traitement (82).

Enfin, pour tous les critères de jugement, nous avons réalisé un modèle de régression logistique marginale pondéré par les poids stabilisés avec une seule variable explicative, à savoir le groupe de traitement. Comme les observations n'étaient pas indépendantes chez les femmes ayant accouché plus d'une fois pendant la période d'étude, l'estimation des paramètres du modèle marginal a été obtenue à l'aide d'équations d'estimation généralisées. Nous avons calculé les rapports de cotes et leurs intervalles de confiance à 95% en utilisant une variance robuste.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées par trimestre de grossesse d'exposition aux médicaments ou par année de fin de grossesse. Afin d'exclure les formes minimales de MICI, une autre analyse de sensibilité a été effectuée chez les femmes ayant été hospitalisées au moins une fois pour une MICI depuis le diagnostic de la maladie. Des analyses de sensibilité supplémentaires ont été effectuées pour le poids à la naissance : en tenant compte du diabète maternel (Tableau 5) ou en excluant les grossesses exposées aux corticoïdes.

Tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de signification  $\alpha = 0,05$ . Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, version 9.4, Caroline du Nord, États-Unis).

La Caisse nationale de l'assurance maladie, établissement public, dispose d'un accès permanent au SNDS en application des dispositions des articles R. 1461-12 et suivants du Code de la santé publique et de la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Aucun consentement éclairé n'était donc requis. Les requêtes sur le SNDS ont été faites sous le profil de sécurité 30. Le projet a fait d'une inscription préalable sur le registre EPI-PHARE.

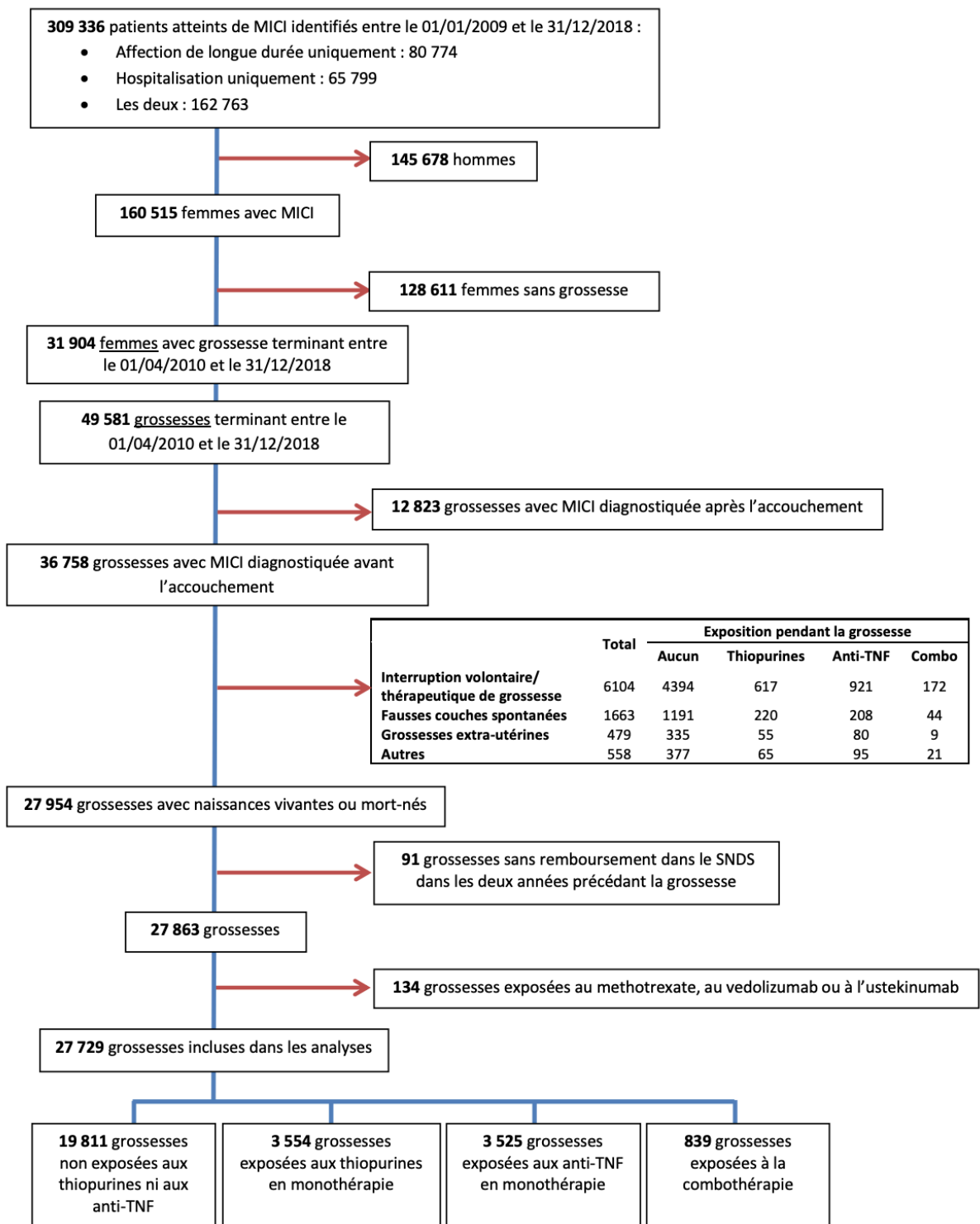
Cette recherche n'a reçu aucun financement spécifique.



## 9.3 Résultats

### 9.3.1 Population d'étude

Parmi les 309 336 patients (160 515 femmes) atteints d'une MICI identifiés dans le SNDS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2018, 31 904 femmes au total ont mené 49 581 grossesses entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018. Nous avons exclu les grossesses suivantes : 12 823 avec un diagnostic de MICI après l'accouchement, 8804 qui se sont terminées sans accouchement (6104 interruptions volontaires/thérapeutiques de grossesse, 1663 fausses couches spontanés, 479 grossesses extra-utérines et 558 autres grossesses), 91 n'avaient pas de remboursement dans le SNDS dans les deux années précédant la grossesse, et 134 exposées au méthotrexate ou au vedolizumab ou à l'ustekinumab pendant la grossesse. Ainsi, 27 729 grossesses chez des patientes atteintes d'une MICI ont été incluses ; elles ont été classées en quatre groupes de traitement : 3554 exposées aux thiopurines en monothérapie, 3525 aux anti-TNF en monothérapie, 839 à une combothérapie et 19 811 exposées à aucun de ces médicaments (Figure 4).



**Figure 4. Diagramme de flux étude 2.** MICI : maladie inflammatoire de l'intestin. Combothérapie : exposition aux thiopurines et aux anti-TNF.

### 9.3.2 Caractéristiques maternelles au début de la grossesse

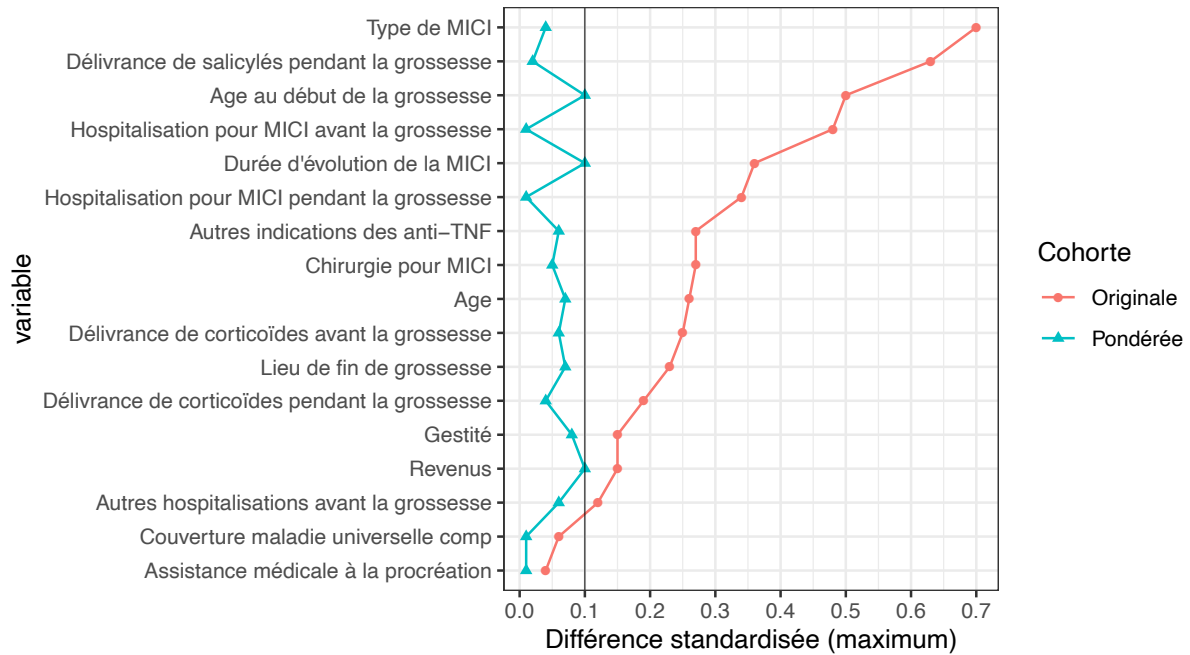
L'âge médian au début de la grossesse était de 30 ans (IQR : 27-33), et était identique dans les quatre groupes de traitement (Tableau 17). Les mères étaient plus souvent atteintes d'une MC que d'une RCH dans les grossesses exposées aux thiopurines en monothérapie (70,9 %), aux anti-TNF en monothérapie (82,6 %) ou à une combothérapie (73,7 %) par rapport aux grossesses non exposées (51,6 %). Dans les six mois précédant le début de la grossesse, les taux de chirurgie, d'hospitalisation en lien avec les MICI et d'utilisation de corticoïdes étaient plus élevés pour les grossesses exposées à une combothérapie (4,6 %, 15,1 %, 33,1 % respectivement) que chez celles exposées aux anti-TNF en monothérapie (2,3 %, 6,7 %, 27,1 % respectivement) ou aux thiopurines en monothérapie (0,9 %, 4,2 %, 29,1 % respectivement) ou celles non exposées (0,5 %, 2,0 %, 22,0 % respectivement).

Tableau 17. Caractéristiques maternelles pour chaque grossesse dans les 6 mois avant la grossesse

	Total	Exposition pendant la grossesse			
		Aucune	Thiopurines monothérapie	Anti-TNF monothérapie	Combothérapie*
<b>Nombre de grossesses</b>	<b>27729</b>	<b>19811</b>	<b>3554</b>	<b>3525</b>	<b>839</b>
<b>Année de fin de grossesse</b>					
1 Avril 2010 - 2012	7693 (27,7)	5837 (29,5)	1134 (31,9)	603 (17,1)	119 (14,2)
2013 - 2015	9827 (35,4)	6991 (35,3)	1347 (37,9)	1179 (33,4)	310 (36,9)
2016 - 2018	10209 (36,8)	6983 (35,2)	1073 (30,2)	1743 (49,4)	410 (48,9)
<b>Age au début de la grossesse (années)¶</b>	30,0 [27,0 - 33,0]	30,0 [27,0 - 34,0]	30,0 [27,0 - 33,0]	29,0 [26,0 - 32,0]	29,0 [26,0 - 32,0]
<b>Revenus (grossesses avec accouchement)</b>					
Régime général : aucun revenu	7600 (27,4)	5356 (27,0)	977 (27,5)	1008 (28,6)	259 (30,9)
Régime général : < €2 000/mois	8672 (31,3)	6002 (30,3)	1165 (32,8)	1236 (35,1)	269 (32,1)
Régime général : ≥ €2 000/mois	7994 (28,8)	5882 (29,7)	983 (27,7)	910 (25,8)	219 (26,1)
Régime agricole et indépendant	3463 (12,5)	2571 (13,0)	429 (12,1)	371 (10,5)	92 (11,0)
<b>Couverture maladie universelle complémentaire§</b>	1730 (6,2)	1233 (6,2)	204 (5,7)	232 (6,6)	61 (7,3)
<b>Gestité (1 avr 2010 - 31 dec 2018)</b>					
1 <sup>ère</sup> grossesse	16818 (60,7)	11928 (60,2)	2312 (65,1)	2095 (59,4)	483 (57,6)
2 <sup>ème</sup> grossesse	8268 (29,8)	5942 (30,0)	976 (27,5)	1081 (30,7)	269 (32,1)
3 <sup>ème</sup> grossesse et plus	2643 (9,5)	1941 (9,8)	266 (7,5)	349 (9,9)	87 (10,4)
<b>Type de MICI : Maladie de Crohn</b>	16272 (58,7)	10220 (51,6)	2521 (70,9)	2913 (82,6)	618 (73,7)
<b>Durée d'évolution de la MICI (années)‡¶</b>	4,5 [2,0 - 7,7]	4,2 [1,8 - 7,4]	4,9 [2,5 - 8,2]	5,7 [3,2 - 8,8]	5,3 [2,5 - 8,8]
<b>Chirurgie pour MICI†</b>	247 (0,9)	95 (0,5)	31 (0,9)	82 (2,3)	39 (4,6)
Chirurgie du grêle/colon†	124 (0,4)	68 (0,3)	20 (0,6)	30 (0,9)	6 (0,7)
Chirurgie ano-rectale†	128 (0,5)	28 (0,1)	11 (0,3)	56 (1,6)	33 (3,9)
<b>Hospitalisation pour MICI†</b>	915 (3,3)	403 (2,0)	150 (4,2)	235 (6,7)	127 (15,1)
<b>Autres hospitalisations†</b>	1199 (4,3)	780 (3,9)	148 (4,2)	216 (6,1)	55 (6,6)
<b>Délivrance de corticoïdes†</b>	6620 (23,9)	4354 (22,0)	1033 (29,1)	955 (27,1)	278 (33,1)
<b>Autres indications des anti-TNF avant la grossesse</b>	934 (3,4)	559 (2,8)	72 (2,0)	273 (7,7)	30 (3,6)

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Au moins une fois dans les 6 mois avant la grossesse. ‡Temps depuis le diagnostic, médiane [écart interquartile]. §Accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu. ¶Variable quantitative, médiane [écart interquartile]. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées ; TNF : tumor necrosis factor.

Après application du score de propension avec IPTW, il n'y avait plus aucune différence entre les caractéristiques maternelles des quatre groupes de traitement ; c'est-à-dire que la différence standardisée était inférieure à 0,1 pour toutes les variables (Tableau 18 et figure 5 en annexe).



**Figure 5 Différence standardisée maximale avant et après pondération par l'inverse du score de propension.** La différence standardisée compare la différence de moyennes par unité d'écart-type. Six différences standardisées ont été calculées pour chaque paire des quatre groupes de traitement ainsi que leur moyenne et leur maximum. Une différence standardisée inférieure à 0,1 a été considérée comme indiquant une différence négligeable entre les groupes de traitement

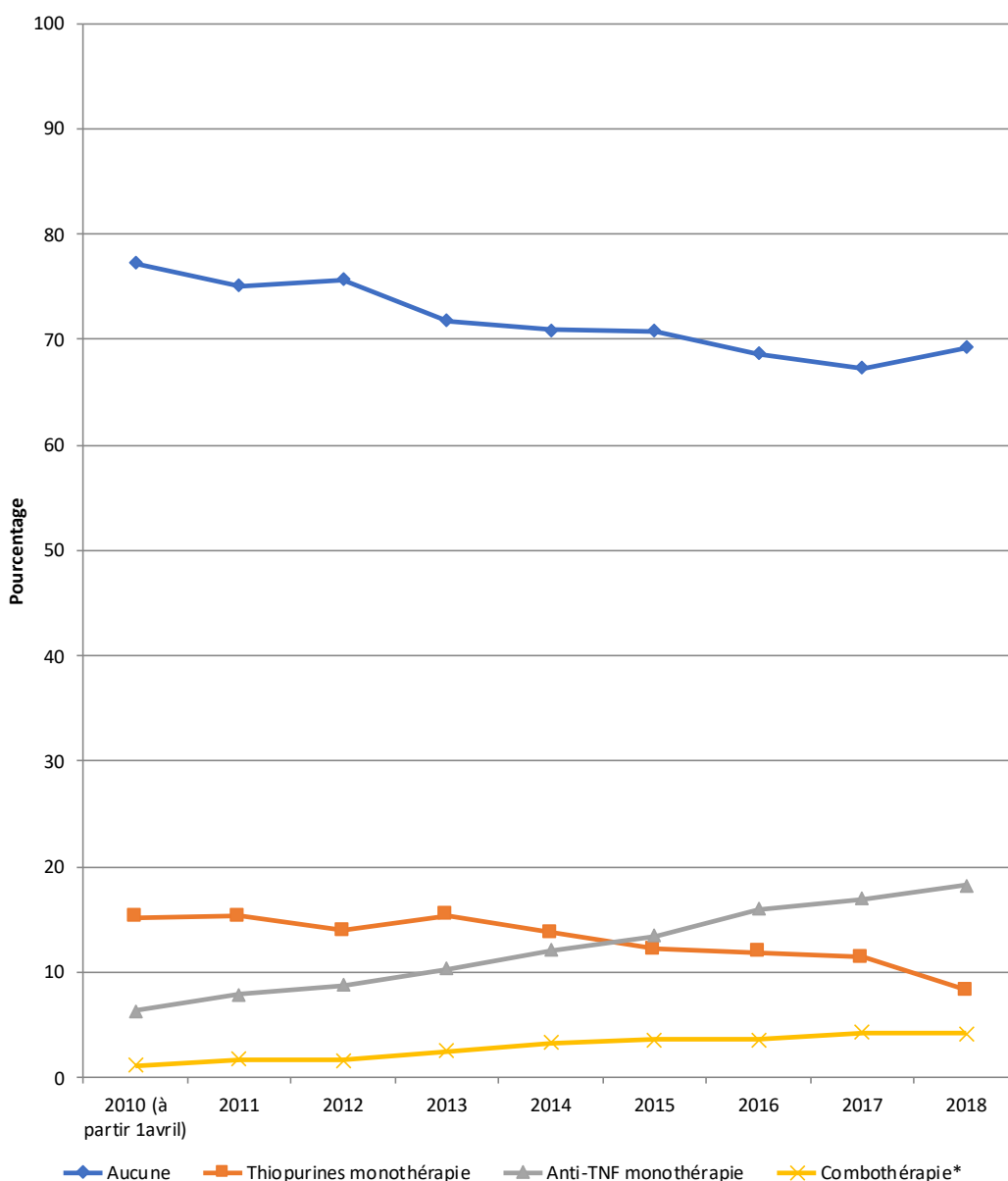
Tableau 18. Caractéristiques des grossesses avant et après pondération sur l'inverse du score de propension

	Cohorte originale										Cohorte pondérée									
	Aucune		Thiopurines		Anti-TNF		Combo- thérapie*		Différence standardisée¶		Aucune		Thiopurines		Anti-TNF		Combo- thérapie*		Différence standardisée¶	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Moy	Max	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Moy	Max	
<b>Année de fin de grossesse</b>									0,32	0,50								0,06	0,10	
1 Avril 2010 - 2012	5 837 (29,5)	1 134 (31,9)	603 (17,1)	119 (14,2)							5 499 (27,6)	951 (27,0)	854 (24,9)	245 (29,6)				0,06	0,10	
2013 - 2015	6 991 (35,3)	1 347 (37,9)	1 179 (33,5)	310 (37,0)							7 055 (35,5)	1 247 (35,4)	1 242 (36,2)	277 (33,4)						
2016 - 2018	6 983 (35,3)	1 073 (30,2)	1 743 (49,5)	410 (48,9)							7 346 (36,9)	1 328 (37,7)	1 331 (38,9)	307 (37,0)						
<b>Age au début de la grossesse (années)</b>									0,16	0,26								0,04	0,07	
15 - 24	2 075 (10,5)	432 (12,2)	542 (15,4)	140 (16,7)							2 313 (11,6)	407 (11,6)	408 (11,9)	104 (12,6)						
25 - 34	13 675 (69,0)	2 560 (72,0)	2 546 (72,2)	583 (69,5)							13 890 (69,8)	2 453 (69,6)	2 369 (69,2)	554 (66,8)						
35 - 49	4 061 (20,5)	562 (15,8)	437 (12,4)	116 (13,8)							3 696 (18,6)	665 (18,9)	649 (19,0)	171 (20,6)						
<b>Revenus (grossesses avec accouchement)</b>									0,10	0,15								0,06	0,10	
Régime général : aucun revenu	5 356 (27,0)	977 (27,5)	1 008 (28,6)	259 (30,9)							5 470 (27,5)	992 (28,1)	941 (27,5)	217 (26,2)						
Régime général : < €2 000/mois	6 002 (30,3)	1 165 (32,8)	1 236 (35,1)	269 (32,1)							6 218 (31,3)	1 097 (31,1)	1 067 (31,2)	249 (30,0)						
Régime général : ≥ €2 000/mois	5 882 (29,7)	983 (27,7)	910 (25,8)	219 (26,1)							5 722 (28,8)	989 (28,1)	984 (28,7)	274 (33,0)						
Régime agricole et indépendant	2 571 (13,0)	429 (12,1)	371 (10,5)	92 (11,0)							2 489 (12,5)	447 (12,7)	434 (12,7)	90 (10,8)						
<b>Couverture maladie universelle complémentaire†</b>									0,03	0,06								0,01	0,01	
1ère grossesse (1 avr 2010 - 31 dec 2018)	1 233 (6,2)	204 (5,7)	232 (6,6)	61 (7,3)							1 268 (6,4)	234 (6,6)	222 (6,5)	55 (6,6)						
2ème grossesse	11 928 (60,2)	2 312 (65,1)	2 095 (59,4)	483 (57,6)							12 065 (60,6)	2 116 (60,0)	1 973 (57,6)	511 (61,6)						
<b>Type de MICI : Maladie de Crohn</b>	10 220 (51,6)	2 521 (70,9)	2 913 (82,6)	618 (73,7)							11 725 (58,9)	2 099 (59,5)	2 050 (59,8)	503 (60,6)						
<b>Durée d'évolution de la MICI (années)‡</b>									0,19	0,36								0,06	0,10	
<4	9 614 (48,5)	1 428 (40,2)	1 130 (32,1)	333 (39,7)							8 910 (44,8)	1 487 (42,2)	1 436 (41,9)	331 (39,9)						
4 - 8	5 962 (30,1)	1 198 (33,7)	1 316 (37,3)	265 (31,6)							6 312 (31,7)	1 154 (32,7)	1 170 (34,2)	291 (35,1)						
>8	4 235 (21,4)	928 (26,1)	1 079 (30,6)	241 (28,7)							4 678 (23,5)	884 (25,1)	820 (23,9)	208 (25,0)						
<b>Chirurgie pour MICI§</b>	95 (0,5)	31 (0,9)	82 (2,3)	39 (4,7)							204 (1,0)	36 (1,0)	33 (1,0)	13 (1,6)						
<b>Autres indications des anti-TNF avant la grossesse</b>	559 (2,8)	72 (2,0)	273 (7,7)	30 (3,6)							710 (3,6)	129 (3,7)	150 (4,4)	27 (3,3)						
<b>Autres hospitalisations avant la grossesse¶</b>	780 (3,9)	148 (4,2)	216 (6,1)	55 (6,6)							898 (4,5)	149 (4,2)	147 (4,3)	46 (5,6)						
<b>Hospitalisation pour MICI avant la grossesse§</b>	403 (2,0)	150 (4,2)	235 (6,7)	127 (15,1)							700 (3,5)	123 (3,5)	128 (3,7)	29 (3,6)						
<b>Délivrance de corticoïdes avant la grossesse¶</b>	4 354 (22,0)	1 033 (29,1)	955 (27,1)	278 (33,1)							4 824 (24,2)	878 (24,9)	894 (26,1)	197 (23,7)						
<b>Assistance médicale à la procréation</b>	645 (3,3)	105 (3,0)	93 (2,6)	24 (2,9)							624 (3,1)	106 (3,0)	106 (3,1)	26 (3,1)						
<b>Lieu de fin de grossesse</b>									0,13	0,23								0,05	0,07	
Hôpital universitaire	3 866 (19,5)	832 (23,4)	911 (25,8)	247 (29,4)							4 215 (21,2)	750 (21,3)	702 (20,5)	170 (20,5)						
Hôpital général	10 664 (53,8)	1 881 (52,9)	1 784 (50,6)	432 (51,5)							10 578 (53,2)	1 888 (53,5)	1 777 (51,9)	455 (54,9)						
Hôpital privé / En ville	5 281 (26,7)	841 (23,7)	830 (23,6)	160 (19,1)							5 106 (25,7)	888 (25,2)	947 (27,6)	204 (24,7)						
<b>Hospitalisation pour MICI pendant la grossesse</b>	445 (2,3)	111 (3,1)	231 (6,6)	88 (10,5)							676 (3,4)	118 (3,3)	122 (3,6)	28 (3,4)						
<b>Délivrance de corticoïdes pendant la grossesse</b>	3 914 (19,8)	874 (24,6)	943 (26,8)	233 (27,8)							4 351 (21,9)	796 (22,6)	760 (22,2)	173 (20,9)						
<b>Délivrance de salicylés pendant la grossesse</b>	7 991 (40,3)	908 (25,6)	481 (13,7)	154 (18,4)							6 826 (34,3)	1 226 (34,8)	1 167 (34,1)	284 (34,2)						

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Temps depuis le diagnostic, médiane [écart interquartile]. ‡Accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu. §Au moins une fois dans les 6 mois avant la grossesse. ¶La différence standardisée compare la différence de moyennes par unité d'écart-type. Six différences standardisées ont été calculées pour chaque paire de quatre groupes de traitement ainsi que leur moyenne et leur maximum. Une différence standardisée inférieure à 0,1 a été considérée comme indiquant une différence négligeable entre les groupes de traitement. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; TNF : tumor necrosis factor.

### 9.3.3 Exposition médicamenteuse pendant la grossesse

La proportion de grossesses non exposées aux thiopurines ou aux anti-TNF a diminué, passant de 77,2% en 2010 à 69,3% en 2018. La proportion de grossesses exposées aux thiopurines en monothérapie a diminué, passant de 15,2% en 2010 à 8,3% en 2018. L'exposition à l'anti-TNF en monothérapie et à la combothérapie est passée de 6,4 % et 1,2 % des grossesses en 2010 à 18,2 % et 4,2 % en 2018, respectivement (Figure 6).



**Figure 6. Exposition médicamenteuse pendant la grossesse selon l'année de fin de grossesse.**  
Combothérapie : exposition aux thiopurines et aux anti-TNF.

Au cours de la phase pré-conceptionnelle et durant la grossesse l'exposition aux thiopurines a légèrement diminué, passant de 14,8 % au cours du trimestre précédant la grossesse à 10,5 % lors du troisième trimestre. La consommation d'anti-TNF a diminué, passant de 14,5 % au cours du trimestre précédant la grossesse à 13,3 % au cours du premier trimestre, 11,3 % au cours du deuxième trimestre et est marquée par un effondrement à 3,4 % au cours du troisième trimestre (Figure 7 et Tableau 19). Ces variations d'exposition au cours de la grossesse ont été constantes tout au long de la période d'étude (Figure 8).

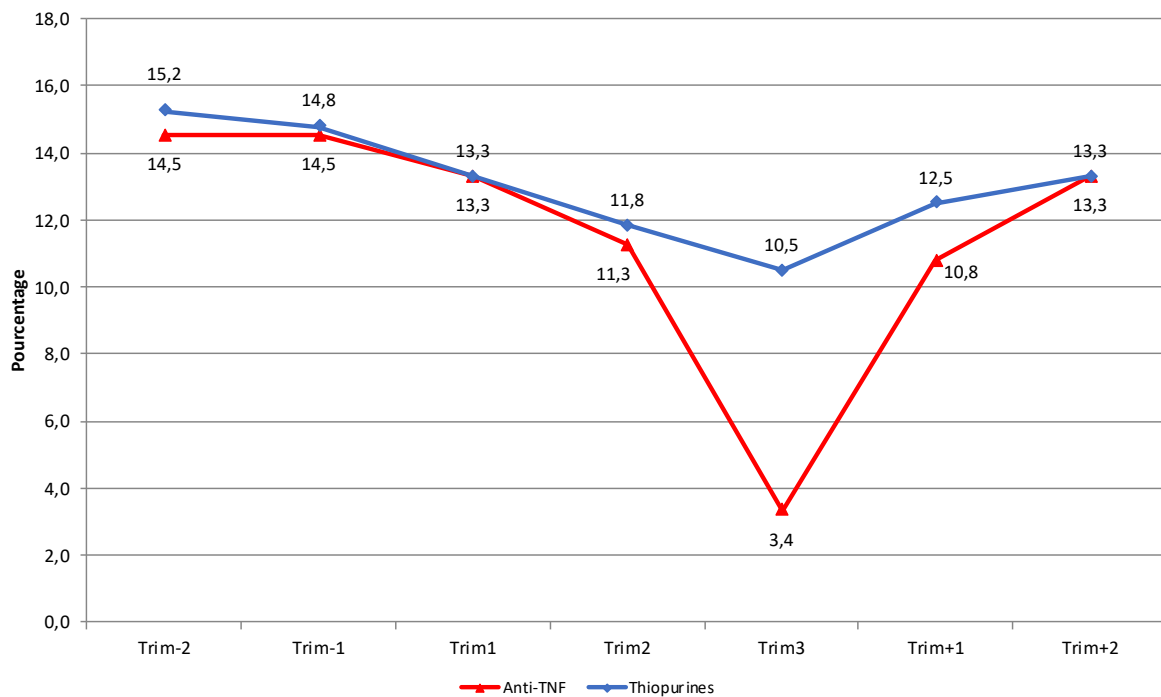
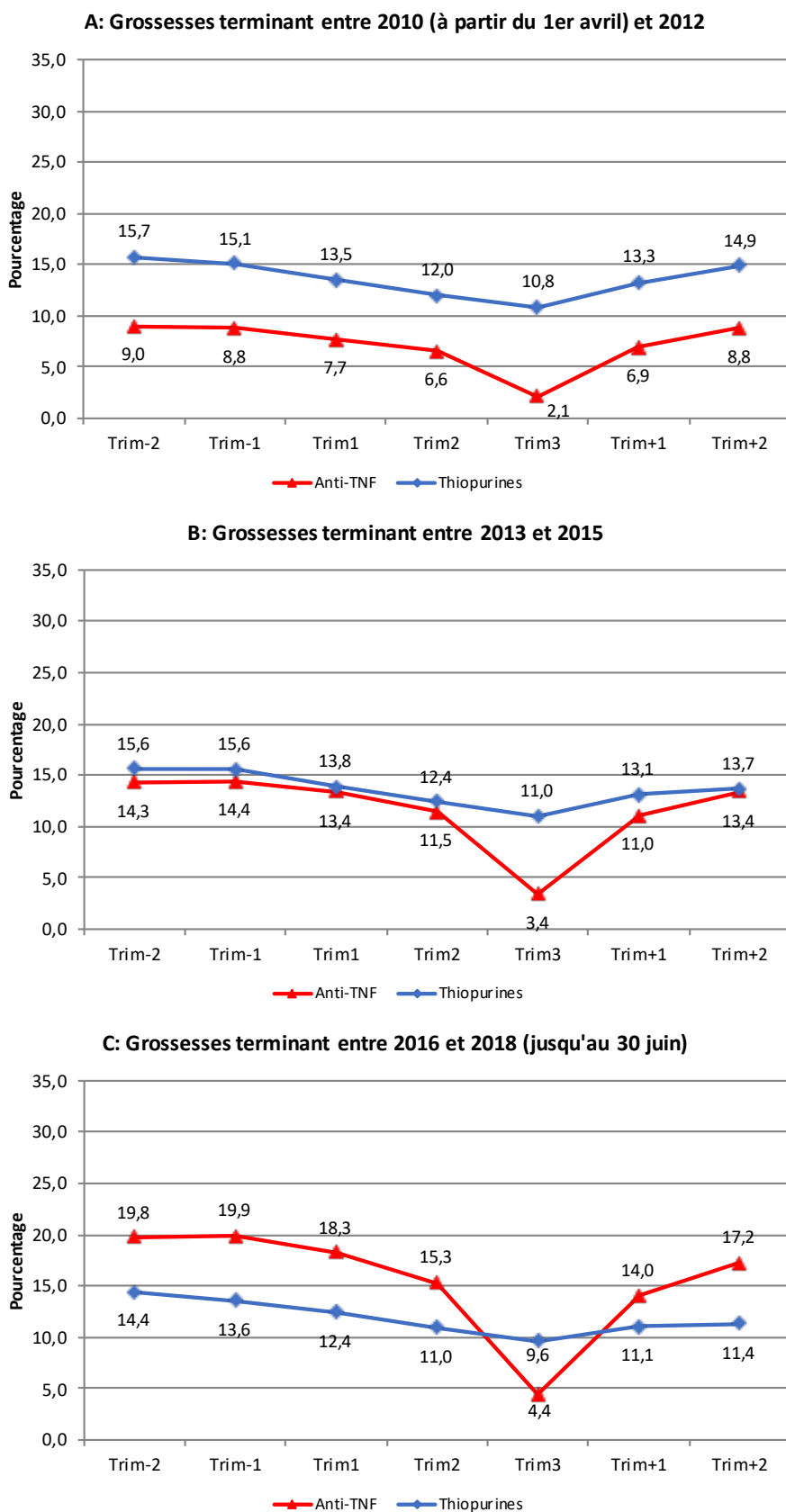


Figure 7. Délivrance des thiopurines et des anti-TNF avant, pendant et après la grossesse

Tableau 19. Délivrance de médicaments avant, pendant et après la grossesse

	Avant la grossesse		Pendant la grossesse				Après la grossesse	
	Trim-2	Trim-1	Trim1	Trim2	Trim3	Trim123†	Trim+1	Trim+2
<b>Nombre de grossesses</b>	25928	25928	25928	25928	25813	25928	25928	25928
<b>Thiopurines</b>	3953 (15,25)	3836 (14,79)	3444 (13,28)	3070 (11,84)	2707 (10,49)	3746 (14,45)	3241 (12,50)	3450 (13,31)
<b>Anti-TNF</b>	3763 (14,51)	3767 (14,53)	3446 (13,29)	2917 (11,25)	866 (3,35)	3605 (13,90)	2795 (10,78)	3446 (13,29)
Infliximab	1964 (7,57)	1976 (7,62)	1823 (7,03)	1628 (6,28)	411 (1,59)	1930 (7,44)	1432 (5,52)	1719 (6,63)
Adalimumab	1740 (6,71)	1735 (6,69)	1563 (6,03)	1233 (4,76)	423 (1,64)	1622 (6,26)	1297 (5,00)	1660 (6,40)
Golimumab	71 (0,27)	74 (0,29)	57 (0,22)	40 (0,15)	16 (0,06)	58 (0,22)	58 (0,22)	94 (0,36)
Certolizumab	27 (0,10)	26 (0,10)	29 (0,11)	19 (0,07)	18 (0,07)	34 (0,13)	23 (0,09)	29 (0,11)
<b>Combothérapie*</b>	686 (2,65)	639 (2,46)	502 (1,94)	379 (1,46)	107 (0,41)	594 (2,29)	379 (1,46)	514 (1,98)

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Au moins une fois pendant la grossesse



**Figure 8. Délivrance des thiopurines et des anti-TNF avant, pendant et après la grossesse selon l'année de fin de la grossesse**



#### 9.3.4 Complications de la grossesse selon l'exposition médicamenteuse

Par rapport aux grossesses non exposées, celles exposées aux thiopurines en monothérapie ont plus fréquemment donné lieu à des mort-nés (aOR 2,04 ; IC95% : 1,18-3,55), à des naissances de prématurés (aOR 1,76 ; IC95% : 1,55-2,00), de grands prématurés (aOR 1,85 ; IC95% : 1,37-2,50), à des gros poids pour l'âge gestationnel (aOR 1,32 ; IC95% : 1,13-1,53), et moins fréquemment à des petits poids pour l'âge gestationnel (aOR 0,79 ; IC95% : 0,68-0,92) (Tableaux 20 et 21).

Les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie ne différaient pas des grossesses non exposées en ce qui concerne les mort-nés (aOR 1,03 ; IC95% : 0,38-2,76), les naissances de prématurés (aOR 0,94 ; IC95% : 0,78-1,12), les naissances de grands prématurés (aOR 0,99 ; IC95% : 0,58-1,70), les gros poids pour l'âge gestationnel (aOR 0,90 ; IC95% : 0,70-1,17), et les petits poids pour l'âge gestationnel (aOR 1,04 ; IC95% : 0,89-1,23).

Par rapport aux grossesses exposées aux thiopurines en monothérapie, celles qui ont été exposées à un anti-TNF en monothérapie ont moins fréquemment donné lieu à des naissances de prématurés (aOR 0,53 ; IC95% : 0,43-0,65), des naissances de grands prématurés (aOR 0,54 ; IC95% : 0,30-0,96), des gros poids pour l'âge gestationnel (aOR 0,69 ; IC95% : 0,52-0,92), et tendaient à se terminer moins fréquemment par des mort-nés (aOR 0,50 ; IC95% : 0,17-1,50), et plus fréquemment par des petits poids pour l'âge gestationnel (aOR 1,32 ; IC95% : 1,07-1,64).

Par rapport aux grossesses non exposées, celles qui ont été exposées à une combothérapie ont plus fréquemment donné lieu à des naissances de prématurés (aOR 1,55 ; IC95% : 1,15-2,11) et des gros poids pour l'âge gestationnel (aOR 1,61 ; IC95% : 1,13-2,29) mais ne différaient pas en ce qui concernait les mort-nés (aOR 1,20 ; IC95% : 0,50-2,87), les naissances de grands prématurés (aOR 1,49 ; IC95% : 0,88-2,64), et les petits poids pour l'âge gestationnel (aOR 1,26 ; IC95% : 0,91-1,75).

Aucune augmentation des hospitalisations liées à la grossesse n'a été constatée dans aucun des trois groupes de traitement par rapport aux grossesses non exposées. Toutefois, il y a eu plus de césariennes dans tous les groupes exposés que dans le groupe non exposé, en particulier dans les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie (aOR 1,53 ; IC95% : 1,36-1,72) et à une combothérapie (aOR 1,97 ; IC95% : 1,62-2,41) (Tableaux 20 et 21).

Ces résultats restaient inchangés dans les analyses de sensibilité par trimestre d'exposition pendant la grossesse, par année de fin de grossesse, après exclusion des formes minimales de MICI ou des grossesses exposées aux corticoïdes, et en ajustant sur le diabète (Tableaux 22 à 24).

Tableau 20. Critères de jugement de grossesse

	Total	Exposition pendant la grossesse			
		Aucune	Thiopurines monothérapie	Anti-TNF monothérapie	Combithérapie*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Nombre de grossesses</b>	<b>27729</b>	<b>19811</b>	<b>3554</b>	<b>3525</b>	<b>839</b>
Assistance médicale à la procréation	867 (3,1)	645 (3,3)	105 (3,0)	93 (2,6)	24 (2,9)
Hospitalisations en lien avec la grossesse†	4238 (15,3)	2979 (15,0)	528 (14,9)	575 (16,3)	156 (18,6)
Autres hospitalisations†	1226 (4,4)	822 (4,2)	137 (3,9)	219 (6,2)	48 (5,7)
<b>Lieu de fin de grossesse</b>					
Hôpital universitaire	5856 (21,1)	3866 (19,5)	832 (23,4)	911 (25,8)	247 (29,4)
Hôpital général	14761 (53,2)	10664 (53,8)	1881 (52,9)	1784 (50,6)	432 (51,5)
Hôpital privé	7088 (25,6)	5259 (26,6)	839 (23,6)	830 (23,6)	160 (19,1)
En ville	24 (0,1)	22 (0,1)	2 (0,1)		
<b>Grossesse gémellaire</b>	<b>367 (1,7)</b>	<b>265 (1,7)</b>	<b>50 (1,9)</b>	<b>41 (1,4)</b>	<b>11 (1,6)</b>
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>7192 (26,0)</b>	<b>4650 (23,5)</b>	<b>993 (28,0)</b>	<b>1211 (34,4)</b>	<b>338 (40,4)</b>
<b>Mort-nés</b>	<b>161 (0,6)</b>	<b>105 (0,5)</b>	<b>35 (1,0)</b>	<b>15 (0,4)</b>	<b>6 (0,7)</b>
<b>Terme de grossesse</b>					
A terme (≥37SA)	25162 (90,7)	18193 (91,8)	3046 (85,7)	3201 (90,8)	722 (86,1)
Prématuré (<37SA)	2222 (8,0)	1405 (7,1)	436 (12,3)	282 (8,0)	99 (11,8)
Grand prématuré (<32SA)	345 (1,2)	213 (1,1)	72 (2,0)	42 (1,2)	18 (2,2)
<b>Poids de naissance (kg)¶</b>	<b>3,24 [2,91 - 3,56]</b>	<b>3,25 [2,93 - 3,57]</b>	<b>3,22 [2,87 - 3,54]</b>	<b>3,17 [2,85 - 3,50]</b>	<b>3,18 [2,85 - 3,52]</b>
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>					
Petit (<P10)	2399 (11,1)	1694 (11,1)	256 (9,6)	364 (12,6)	85 (12,3)
Approprié (P10-P90)	17338 (80,3)	12338 (80,5)	2136 (79,8)	2323 (80,4)	541 (78,2)
Gros (>P90)	1845 (8,6)	1294 (8,4)	284 (10,6)	201 (7,0)	66 (9,5)

\*Combithérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Au moins une fois dans les 6 mois avant la grossesse.  
¶Variable quantitative, médiane [écart interquartile]. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées ; TNF : tumor necrosis factor.

Tableau 21. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse

	Exposition pendant la grossesse					
	Thiopurines vs Aucune	Anti-TNF vs Aucune	Anti-TNF vs Thiopurines	Combithérapie* vs Aucune	Combithérapie* vs Thiopurines	Combithérapie* vs Anti-TNF
	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,90 [0,81 - 1,00]	0,97 [0,85 - 1,12]	1,09 [0,92 - 1,28]	0,98 [0,78 - 1,24]	1,10 [0,85 - 1,41]	1,01 [0,77 - 1,32]
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>1,19 [1,09 - 1,31]</b>	<b>1,53 [1,36 - 1,72]</b>	<b>1,28 [1,11 - 1,47]</b>	<b>1,97 [1,62 - 2,41]</b>	<b>1,66 [1,34 - 2,05]</b>	<b>1,29 [1,04 - 1,62]</b>
<b>Mort-né</b>	<b>2,04 [1,18 - 3,55]</b>	1,03 [0,38 - 2,76]	0,50 [0,17 - 1,50]	1,20 [0,50 - 2,87]	0,59 [0,22 - 1,58]	1,17 [0,32 - 4,23]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,76 [1,55 - 2,00]</b>	0,94 [0,78 - 1,12]	<b>0,53 [0,43 - 0,65]</b>	<b>1,55 [1,15 - 2,11]</b>	0,88 [0,65 - 1,21]	<b>1,66 [1,18 - 2,34]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,85 [1,37 - 2,50]</b>	0,99 [0,58 - 1,70]	<b>0,54 [0,30 - 0,96]</b>	1,49 [0,88 - 2,54]	0,81 [0,45 - 1,44]	1,51 [0,73 - 3,12]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,79 [0,68 - 0,92]</b>	1,04 [0,89 - 1,23]	<b>1,32 [1,07 - 1,64]</b>	1,26 [0,91 - 1,75]	<b>1,60 [1,12 - 2,28]</b>	1,21 [0,84 - 1,73]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,32 [1,13 - 1,53]</b>	0,90 [0,70 - 1,17]	<b>0,69 [0,52 - 0,92]</b>	<b>1,61 [1,13 - 2,29]</b>	1,22 [0,84 - 1,77]	<b>1,78 [1,16 - 2,73]</b>

\*Combithérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. aOR : rapport de cotes ajusté pour l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'année de fin de grossesse, la gestité, le lieu de fin de la grossesse, l'assistance médicale à la procréation, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, l'exposition aux salicylés, les autres indications d'anti-TNF avant l'accouchement, les autres hospitalisations avant la grossesse, les opérations pour MICI avant la grossesse, les hospitalisations pour MICI avant et pendant la grossesse et l'exposition aux corticoïdes avant et pendant la grossesse ; IC : intervalle de confiance ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées.

Tableau 22. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse par trimestre d'exposition

	Thiopurines vs Aucune	Anti-TNF vs Aucune	Anti-TNF vs Thiopurines	Combothérapie* vs Aucune	Combothérapie* vs Thiopurines	Combothérapie* vs Anti-TNF
	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]
<b>Exposition au premier trimestre</b>						
Hospitalisation pour grossesse	0,90 [0,80 - 1,00]	0,98 [0,86 - 1,13]	1,10 [0,93 - 1,30]	0,90 [0,71 - 1,16]	1,01 [0,78 - 1,31]	0,92 [0,70 - 1,21]
Accouchement par césarienne	<b>1,17 [1,07 - 1,29]</b>	<b>1,52 [1,35 - 1,71]</b>	<b>1,29 [1,12 - 1,49]</b>	<b>1,97 [1,61 - 2,43]</b>	<b>1,68 [1,35 - 2,09]</b>	<b>1,30 [1,03 - 1,64]</b>
Mort-né	<b>2,14 [1,23 - 3,72]</b>	1,10 [0,42 - 2,89]	0,51 [0,18 - 1,51]	1,15 [0,43 - 3,06]	0,54 [0,18 - 1,60]	1,05 [0,27 - 4,03]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,80 [1,58 - 2,04]</b>	0,92 [0,77 - 1,11]	<b>0,51 [0,42 - 0,63]</b>	<b>1,57 [1,13 - 2,17]</b>	0,87 [0,62 - 1,22]	<b>1,70 [1,18 - 2,45]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,92 [1,42 - 2,60]</b>	1,04 [0,61 - 1,77]	<b>0,54 [0,30 - 0,97]</b>	1,38 [0,76 - 2,52]	0,72 [0,38 - 1,37]	1,33 [0,61 - 2,92]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,79 [0,68 - 0,93]</b>	1,05 [0,89 - 1,24]	<b>1,33 [1,07 - 1,65]</b>	1,27 [0,89 - 1,81]	<b>1,60 [1,09 - 2,34]</b>	1,20 [0,82 - 1,77]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,30 [1,12 - 1,51]</b>	0,92 [0,71 - 1,19]	<b>0,71 [0,53 - 0,94]</b>	<b>1,65 [1,14 - 2,40]</b>	1,27 [0,86 - 1,88]	<b>1,80 [1,15 - 2,81]</b>
<b>Exposition au deuxième trimestre</b>						
Hospitalisation pour grossesse	<b>0,88 [0,79 - 0,98]</b>	0,94 [0,81 - 1,09]	1,07 [0,90 - 1,28]	1,08 [0,81 - 1,44]	1,23 [0,91 - 1,66]	1,15 [0,84 - 1,57]
Accouchement par césarienne	<b>1,20 [1,09 - 1,32]</b>	<b>1,50 [1,32 - 1,70]</b>	<b>1,25 [1,08 - 1,46]</b>	<b>2,08 [1,60 - 2,69]</b>	<b>1,74 [1,32 - 2,27]</b>	<b>1,39 [1,04 - 1,84]</b>
Mort-né	<b>2,34 [1,32 - 4,13]</b>	0,94 [0,31 - 2,88]	0,40 [0,12 - 1,37]	1,26 [0,51 - 3,09]	0,54 [0,19 - 1,50]	1,33 [0,33 - 5,44]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,87 [1,64 - 2,12]</b>	0,91 [0,75 - 1,11]	<b>0,49 [0,39 - 0,61]</b>	<b>1,49 [1,04 - 2,15]</b>	0,80 [0,55 - 1,17]	<b>1,63 [1,09 - 2,45]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,87 [1,37 - 2,54]</b>	0,66 [0,33 - 1,32]	<b>0,35 [0,17 - 0,74]</b>	1,32 [0,75 - 2,34]	0,71 [0,38 - 1,32]	2,00 [0,83 - 4,83]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,74 [0,63 - 0,88]</b>	1,08 [0,91 - 1,28]	<b>1,45 [1,15 - 1,83]</b>	0,90 [0,61 - 1,32]	1,21 [0,80 - 1,83]	0,83 [0,55 - 1,26]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,42 [1,22 - 1,66]</b>	0,95 [0,72 - 1,25]	<b>0,67 [0,49 - 0,91]</b>	1,39 [0,84 - 2,32]	0,98 [0,58 - 1,66]	1,47 [0,83 - 2,60]
<b>Exposition au troisième trimestre</b>						
Hospitalisation pour grossesse	0,90 [0,81 - 1,01]	0,99 [0,84 - 1,15]	1,09 [0,91 - 1,31]	0,92 [0,64 - 1,33]	1,02 [0,69 - 1,49]	0,93 [0,63 - 1,38]
Accouchement par césarienne	<b>1,20 [1,09 - 1,33]</b>	<b>1,46 [1,29 - 1,66]</b>	<b>1,22 [1,04 - 1,42]</b>	<b>1,78 [1,32 - 2,40]</b>	<b>1,48 [1,09 - 2,01]</b>	1,22 [0,88 - 1,68]
Mort-né	<b>2,05 [1,22 - 3,44]</b>	0,42 [0,17 - 1,00]	<b>0,20 [0,08 - 0,54]</b>	1,04 [0,34 - 3,25]	0,51 [0,15 - 1,73]	2,50 [0,61 - 10,24]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,94 [1,70 - 2,20]</b>	0,91 [0,74 - 1,13]	<b>0,47 [0,37 - 0,60]</b>	<b>1,56 [0,98 - 2,49]</b>	0,81 [0,50 - 1,30]	<b>1,71 [1,03 - 2,85]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,53 [1,11 - 2,11]</b>	<b>0,36 [0,23 - 0,59]</b>	<b>0,24 [0,14 - 0,41]</b>	0,72 [0,27 - 1,91]	0,47 [0,17 - 1,29]	1,98 [0,68 - 5,78]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,75 [0,63 - 0,90]</b>	1,08 [0,90 - 1,31]	<b>1,44 [1,12 - 1,84]</b>	0,76 [0,45 - 1,29]	1,01 [0,58 - 1,75]	0,70 [0,40 - 1,23]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,48 [1,27 - 1,74]</b>	1,01 [0,76 - 1,33]	<b>0,68 [0,50 - 0,92]</b>	1,62 [0,92 - 2,85]	1,09 [0,61 - 1,95]	1,62 [0,87 - 3,01]

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. aOR : rapport de cotes ajusté pour l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'année de fin de grossesse, la gestité, le lieu de fin de la grossesse, l'assistance médicale à la procréation, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, l'exposition aux salicylés, les autres indications d'anti-TNF avant l'accouchement, les autres hospitalisations avant la grossesse, les opérations pour MICI avant la grossesse, les hospitalisations pour MICI avant et pendant la grossesse et l'exposition aux corticoïdes avant et pendant la grossesse ; IC : intervalle de confiance ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées.

Tableau 23. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse : analyses de sensibilité

	Thiopurines vs Aucune	Anti-TNF vs Aucune	Anti-TNF vs Thiopurines	Combothérapie* vs Aucune	Combothérapie* vs Thiopurines	Combothérapie* vs Anti-TNF
	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]
<b>Exclusion des formes minimales de MICI : parmi les femmes avec au moins une hospitalisation pour MICI</b>						
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,88 [0,79 - 1,00]	0,96 [0,84 - 1,10]	1,09 [0,93 - 1,29]	0,97 [0,77 - 1,22]	1,11 [0,86 - 1,41]	1,01 [0,78 - 1,31]
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>1,16 [1,05 - 1,28]</b>	<b>1,49 [1,33 - 1,68]</b>	<b>1,29 [1,12 - 1,49]</b>	<b>1,93 [1,60 - 2,34]</b>	<b>1,67 [1,36 - 2,05]</b>	<b>1,29 [1,04 - 1,60]</b>
<b>Mort-né</b>	<b>1,90 [1,09 - 3,30]</b>	1,10 [0,41 - 2,97]	0,58 [0,20 - 1,73]	1,23 [0,51 - 2,98]	0,65 [0,24 - 1,75]	1,11 [0,31 - 4,04]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,67 [1,46 - 1,91]</b>	0,94 [0,78 - 1,12]	<b>0,56 [0,45 - 0,69]</b>	<b>1,51 [1,14 - 2,00]</b>	0,90 [0,67 - 1,21]	<b>1,61 [1,17 - 2,23]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,76 [1,28 - 2,40]</b>	0,97 [0,55 - 1,70]	0,55 [0,30 - 1,01]	1,49 [0,89 - 2,48]	0,85 [0,48 - 1,48]	1,54 [0,74 - 3,19]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,80 [0,68 - 0,94]</b>	1,05 [0,89 - 1,24]	<b>1,31 [1,05 - 1,63]</b>	1,27 [0,91 - 1,75]	<b>1,58 [1,11 - 2,25]</b>	1,21 [0,85 - 1,73]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,33 [1,13 - 1,57]</b>	0,94 [0,72 - 1,25]	<b>0,71 [0,52 - 0,96]</b>	<b>1,62 [1,16 - 2,27]</b>	1,22 [0,85 - 1,74]	<b>1,72 [1,12 - 2,62]</b>
<b>Parmi les grossesses non exposées aux corticoïdes</b>						
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,75 [0,62 - 0,90]</b>	1,12 [0,92 - 1,37]	<b>1,49 [1,15 - 1,94]</b>	1,28 [0,86 - 1,89]	<b>1,70 [1,11 - 2,60]</b>	1,14 [0,74 - 1,75]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,32 [1,11 - 1,58]</b>	0,93 [0,69 - 1,27]	<b>0,71 [0,50 - 1,00]</b>	<b>1,63 [1,07 - 2,47]</b>	1,23 [0,79 - 1,91]	<b>1,74 [1,05 - 2,90]</b>
<b>Avec ajustement sur le diabète de type 1, de type 2 et le diabète gestationnel</b>						
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,79 [0,67 - 0,92]</b>	1,04 [0,89 - 1,23]	<b>1,32 [1,07 - 1,64]</b>	1,26 [0,91 - 1,76]	<b>1,60 [1,12 - 2,29]</b>	1,21 [0,85 - 1,74]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,32 [1,13 - 1,53]</b>	0,91 [0,70 - 1,18]	<b>0,69 [0,52 - 0,92]</b>	<b>1,60 [1,13 - 2,28]</b>	1,22 [0,84 - 1,77]	<b>1,76 [1,15 - 2,70]</b>
<b>Définition plus stricte de l'exposition</b>						
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,91 [0,81 - 1,01]	0,96 [0,83 - 1,10]	1,06 [0,89 - 1,26]	1,11 [0,85 - 1,45]	1,23 [0,93 - 1,63]	1,16 [0,87 - 1,56]
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>1,18 [1,08 - 1,30]</b>	<b>1,54 [1,37 - 1,74]</b>	<b>1,31 [1,13 - 1,51]</b>	<b>2,03 [1,62 - 2,55]</b>	<b>1,72 [1,35 - 2,18]</b>	<b>1,31 [1,02 - 1,69]</b>
<b>Mort-né</b>	<b>2,24 [1,28 - 3,92]</b>	1,03 [0,37 - 2,86]	0,46 [0,15 - 1,42]	1,06 [0,44 - 2,58]	0,47 [0,17 - 1,30]	1,03 [0,27 - 3,88]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,78 [1,57 - 2,02]</b>	0,97 [0,81 - 1,15]	<b>0,54 [0,45 - 0,66]</b>	<b>1,50 [1,13 - 2,00]</b>	0,84 [0,62 - 1,14]	<b>1,52 [1,05 - 2,21]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>1,84 [1,36 - 2,50]</b>	0,89 [0,50 - 1,59]	<b>0,48 [0,26 - 0,90]</b>	1,08 [0,61 - 1,90]	0,59 [0,32 - 1,08]	1,21 [0,55 - 2,65]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,75 [0,64 - 0,89]</b>	1,09 [0,92 - 1,29]	<b>1,44 [1,15 - 1,80]</b>	0,99 [0,71 - 1,37]	1,31 [0,92 - 1,88]	0,91 [0,64 - 1,31]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,41 [1,21 - 1,64]</b>	0,94 [0,72 - 1,22]	<b>0,67 [0,50 - 0,89]</b>	1,49 [0,97 - 2,29]	1,06 [0,68 - 1,66]	1,59 [0,97 - 2,62]

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. aOR : rapport de cotes ajusté pour l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'année de fin de grossesse, la gestité, le lieu de fin de la grossesse, l'assistance médicale à la procréation, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, l'exposition aux salicylés, les autres indications d'anti-TNF avant l'accouchement, les autres hospitalisations avant la grossesse, les opérations pour MICI avant la grossesse, les hospitalisations pour MICI avant et pendant la grossesse et l'exposition aux corticoïdes avant et pendant la grossesse ; IC : intervalle de confiance ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées.

**Tableau 24. Modèle de régression logistique avec pondération sur l'inverse du score de propension pour les critères de jugement de grossesse par année de fin de la grossesse**

	Thiopurines vs Aucune	Anti-TNF vs Aucune	Anti-TNF vs Thiopurines	Combothérapie* vs Aucune	Combothérapie* vs Thiopurines	Combothérapie* vs Anti-TNF
	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]	aOR [IC95%]
<b>Fin de la grossesse entre le 1 avril 2010 et le 31 décembre 2012</b>						
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,84 [0,68 - 1,03]	1,11 [0,77 - 1,61]	1,33 [0,88 - 2,00]	0,91 [0,51 - 1,60]	1,08 [0,60 - 1,97]	0,82 [0,42 - 1,59]
<b>Accouchement par césarienne</b>	1,06 [0,90 - 1,24]	<b>1,82 [1,39 - 2,39]</b>	<b>1,72 [1,27 - 2,32]</b>	<b>1,97 [1,24 - 3,14]</b>	<b>1,86 [1,14 - 3,02]</b>	1,08 [0,64 - 1,84]
<b>Mort-né</b>	2,28 [0,96 - 5,43]	0,34 [0,05 - 2,48]	0,15 [0,02 - 1,24]	1,32 [0,16 - 10,83]	0,58 [0,06 - 5,36]	3,88 [0,22 - 67,66]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,46 [1,15 - 1,84]</b>	1,16 [0,78 - 1,72]	0,79 [0,51 - 1,23]	1,51 [0,75 - 3,01]	1,03 [0,50 - 2,12]	1,30 [0,59 - 2,86]
Grand prématuré (<32SA)	<b>2,18 [1,20 - 3,96]</b>	0,71 [0,33 - 1,53]	<b>0,32 [0,13 - 0,80]</b>	1,37 [0,22 - 8,70]	0,63 [0,09 - 4,24]	1,95 [0,27 - 13,96]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,61 [0,43 - 0,86]</b>	1,17 [0,75 - 1,82]	<b>1,92 [1,12 - 3,27]</b>	2,30 [0,71 - 7,46]	<b>3,77 [1,12 - 12,71]</b>	1,97 [0,57 - 6,84]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	1,19 [0,82 - 1,74]	0,96 [0,49 - 1,86]	0,80 [0,38 - 1,69]	1,85 [0,77 - 4,46]	1,56 [0,61 - 3,97]	1,94 [0,66 - 5,75]
<b>Fin de la grossesse entre le 1 janvier 2013 et le 31 décembre 2015</b>						
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,92 [0,77 - 1,09]	0,95 [0,76 - 1,18]	1,03 [0,79 - 1,34]	0,92 [0,61 - 1,39]	1,00 [0,65 - 1,55]	0,97 [0,61 - 1,53]
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>1,24 [1,08 - 1,43]</b>	<b>1,68 [1,38 - 2,05]</b>	<b>1,36 [1,08 - 1,71]</b>	<b>1,95 [1,40 - 2,72]</b>	<b>1,58 [1,11 - 2,24]</b>	1,16 [0,80 - 1,69]
<b>Mort-né</b>	0,99 [0,43 - 2,25]	1,51 [0,22 - 10,46]	1,53 [0,20 - 11,91]	1,78 [0,54 - 5,92]	1,80 [0,45 - 7,19]	1,18 [0,13 - 11,02]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,81 [1,47 - 2,23]</b>	1,02 [0,77 - 1,37]	<b>0,56 [0,41 - 0,78]</b>	<b>1,63 [1,00 - 2,65]</b>	0,90 [0,54 - 1,49]	1,59 [0,92 - 2,75]
Grand prématuré (<32SA)	1,50 [0,91 - 2,48]	1,46 [0,56 - 3,79]	0,97 [0,35 - 2,71]	<b>3,05 [1,48 - 6,26]</b>	2,03 [0,90 - 4,57]	2,09 [0,66 - 6,62]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	<b>0,77 [0,62 - 0,96]</b>	1,03 [0,79 - 1,35]	1,35 [0,97 - 1,87]	1,15 [0,72 - 1,85]	1,50 [0,90 - 2,50]	1,12 [0,65 - 1,90]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,31 [1,05 - 1,63]</b>	0,83 [0,56 - 1,23]	<b>0,64 [0,41 - 0,98]</b>	1,44 [0,84 - 2,49]	1,10 [0,62 - 1,96]	1,73 [0,90 - 3,34]
<b>Fin de la grossesse entre le 1 janvier 2016 et le 31 décembre 2018</b>						
<b>Hospitalisation pour grossesse</b>	0,94 [0,78 - 1,14]	0,94 [0,78 - 1,13]	0,99 [0,78 - 1,27]	1,17 [0,85 - 1,60]	1,24 [0,87 - 1,76]	1,25 [0,88 - 1,77]
<b>Accouchement par césarienne</b>	<b>1,27 [1,09 - 1,48]</b>	<b>1,32 [1,13 - 1,54]</b>	1,04 [0,85 - 1,27]	<b>1,76 [1,35 - 2,30]</b>	<b>1,39 [1,03 - 1,87]</b>	<b>1,34 [1,00 - 1,80]</b>
<b>Mort-né</b>	<b>2,88 [1,29 - 6,45]</b>	1,29 [0,58 - 2,84]	0,45 [0,17 - 1,20]	0,78 [0,12 - 5,21]	0,27 [0,04 - 1,98]	0,60 [0,08 - 4,40]
<b>Terme de grossesse</b>						
A terme (≥37SA)	1	1	1	1	1	1
Prématuré (<37SA)	<b>1,97 [1,60 - 2,43]</b>	<b>0,73 [0,56 - 0,95]</b>	<b>0,37 [0,27 - 0,50]</b>	1,41 [0,97 - 2,06]	0,72 [0,48 - 1,08]	<b>1,93 [1,25 - 2,99]</b>
Grand prématuré (<32SA)	<b>2,07 [1,24 - 3,47]</b>	0,72 [0,42 - 1,24]	<b>0,35 [0,18 - 0,67]</b>	1,01 [0,50 - 2,04]	0,49 [0,22 - 1,08]	1,40 [0,62 - 3,16]
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						
Petit (<P10)	0,93 [0,73 - 1,19]	1,01 [0,83 - 1,24]	1,09 [0,81 - 1,46]	1,11 [0,75 - 1,62]	1,19 [0,77 - 1,85]	1,10 [0,72 - 1,66]
Approprié (P10-P90)	1	1	1	1	1	1
Gros (>P90)	<b>1,40 [1,08 - 1,80]</b>	0,95 [0,71 - 1,27]	<b>0,68 [0,48 - 0,98]</b>	1,39 [0,87 - 2,20]	1,00 [0,60 - 1,66]	1,46 [0,86 - 2,47]

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. aOR : rapport de cotes ajusté pour l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'année de fin de grossesse, la gestité, le lieu de fin de la grossesse, l'assistance médicale à la procréation, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, l'exposition aux salicylés, les autres indications d'anti-TNF avant l'accouchement, les autres hospitalisations avant la grossesse, les opérations pour MICI avant la grossesse, les hospitalisations pour MICI avant et pendant la grossesse et l'exposition aux corticoïdes avant et pendant la grossesse ; IC : intervalle de confiance ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile ; SA : semaines d'aménorrhées.

## 9.4 Discussion

Cette étude nationale en vie réelle décrit l'utilisation des médicaments et leurs sécurités d'emploi pendant la grossesse chez les femmes atteintes d'une MICI. Nous avons

observé que l'exposition aux thiopurines pendant la grossesse a diminué de moitié entre 2010 et 2018, tandis que l'exposition aux anti-TNF a été multipliée par trois. Les grossesses exposées aux thiopurines, seules ou en combinaison avec un anti-TNF, ont plus fréquemment donné lieu à des naissances prématurées et à des gros poids pour l'âge gestationnel, par rapport aux grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie ou aux grossesses non exposées. Par ailleurs, les grossesses exposées aux thiopurines en monothérapie se sont plus fréquemment terminées par des mort-nés que les grossesses non exposées. En revanche, les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie n'étaient pas associées à ces résultats de grossesse défavorables.

Notre étude montre une augmentation des taux de mort-nés, de la prématurité et de gros poids pour l'âge gestationnel parmi les grossesses exposées aux thiopurines. Les amplitudes de ces associations entre les thiopurines et les résultats défavorables de grossesse sont fortes (aOR autour de 2) et cela constitue un signal sur la sécurité d'emploi de ces médicaments. Ces associations ont été constatées pour les grossesses exposées aux thiopurines, seules ou en combinaison avec l'anti-TNF, par rapport à celles exposées à un anti-TNF en monothérapie ou aux grossesses non exposées. Ces résultats suggèrent un effet induit par les thiopurines. Quelques études précédentes ont rapporté une association entre les thiopurines et la prématurité (29,30,38,57,83), cependant, notre étude est la première à montrer une augmentation des mort-nés et des grossesses avec gros poids pour l'âge gestationnel (30,32,36,38,83,84). On pourrait nous argumenter que ces associations sont dues à la sévérité des MICI et non aux médicaments. Toutefois, les analyses ont été ajustées en pondérant par l'inverse du score de propension des indicateurs de l'activité des MICI avant et pendant la grossesse. Par ailleurs, les grossesses exposées aux anti-TNF sont au moins aussi sévères que celles exposées aux thiopurines, mais ont été associées à des résultats plus favorables que celles exposées aux thiopurines. De plus, nous avons calculé la e-value, qui est la force minimale d'association qu'un facteur de confusion non mesuré devrait avoir avec le traitement et le critère de jugement, pour expliquer une association traitement - critère de jugement. Un facteur de confusion avec un rapport de cote de 3,18 ou plus serait nécessaire pour expliquer l'aOR observée de 0,53 pour le risque de naissance prématurée avec un anti-TNF comparé aux thiopurines (85). Un tel niveau de confusion résiduelle qui resterait inconnu est peu probable.

Nous avons constaté que les enfants nés de mères exposées aux thiopurines, soit seules, soit en combinaison avec un anti-TNF, étaient plus fréquemment gros pour l'âge gestationnel et moins fréquemment petits pour l'âge gestationnel. Ces résultats reflètent un poids à la naissance pour l'âge gestationnel globalement plus élevé avec les thiopurines. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à faire cette observation. Les petits et les gros poids de naissance pour l'âge gestationnel étant tous deux associés à une morbidité accrue chez les mères et les nourrissons (86,87), les thiopurines pourraient entraîner plus de complications des gros poids pour l'âge gestationnel et moins de celles des petits poids pour l'âge gestationnel. Les nourrissons nés avec un gros poids pour l'âge gestationnel peuvent résulter d'anomalies épigénétiques ou génétiques et de facteurs de risque environnementaux. L'association entre l'exposition aux thiopurines et un gros poids pour l'âge gestationnel a été ajustée à plusieurs de ses facteurs de risque : l'âge de la mère, la gestité, le diabète maternel et l'exposition aux corticoïdes (87). Cependant, l'obésité maternelle – un autre facteur de risque pour les gros poids pour l'âge gestationnel – n'est pas disponible dans le SNDS. Un gros placenta au premier trimestre est associé à la macrosomie et est important pour l'âge gestationnel (88). Il a aussi été montré sur des placentas à terme de gestation saine que les thiopurines perturbent l'homéostasie placentaire et plus particulièrement le métabolisme villositaire (89). D'autres études sont nécessaires pour évaluer si, et comment, les thiopurines interfèrent avec le développement du placenta.

Cette étude confirme et élargit les résultats des précédentes études publiées sur les anti-TNF en monothérapie pendant la grossesse ; elles n'ont trouvé aucune association avec les mort-nés, la prématurité ou un poids inapproprié pour l'âge gestationnel (45,46,57,84).

Cette étude a plusieurs limites. Tout d'abord, comme dans les études publiées précédemment et s'appuyant sur les données du SNDS, des algorithmes plutôt que des données cliniques ont été utilisés pour identifier les patients atteints de MICI (65,76) et les grossesses (76). Néanmoins, la validité des paramètres tels que l'issue de la grossesse, l'âge de la mère, le type d'accouchement, la durée de la grossesse et le poids de naissance a déjà été démontrée (67). Deuxièmement, nous avons utilisé des données indirectes pour estimer l'activité de la maladie, comme les chirurgies ou les hospitalisations en lien avec les MICI et l'exposition aux corticoïdes. Cependant, ces mesures indirectes pourraient ne pas sélectionner des poussées minimales de MICI. Troisièmement, la combothérapie a été définie par l'exposition aux thiopurines et à un anti-TNF pendant la grossesse, ce qui permettait



l'exposition à l'un de ces médicaments pendant différents trimestres. Cependant, parmi les 839 grossesses exposées à la combothérapie, 823 (98,1%) ont été exposées aux deux médicaments au moins pendant un des mêmes trimestres de la grossesse. Quatrièmement, une confusion résiduelle ne peut être exclue car certains prédicteurs des complications de la grossesse n'étaient pas disponibles : tabagisme, obésité et caractéristiques socio-économiques du père. Cinquièmement, l'indication d'une césarienne, qu'elle soit programmée ou urgente, n'était pas disponible dans notre base de données. Nos résultats montrent que le taux de césariennes a augmenté selon le gradient suivant : non exposé, thiopurines en monothérapie, anti-TNF en monothérapie, combothérapie. L'augmentation de la sévérité des MICI et la prévalence plus élevée des lésions anales chez ces femmes pourraient expliquer ce gradient.

La présente étude présente également de nombreuses forces. Premièrement, elle porte sur une large cohorte non sélectionnée de femmes atteintes de MICI dont la grossesse s'est déroulée au cours d'années récentes, c'est-à-dire à la période où l'utilisation des biothérapies était déjà très répandue. Deuxièmement, cette étude en vie réelle a permis d'analyser les complications rares de la grossesse, telles que les mort-nés ou la grande prématurité. Troisièmement, le SNDS est une base de données exhaustive comprenant des données sur la délivrance des médicaments, les hospitalisations et les interventions chirurgicales, couvrant plus de 99 % de la population française (environ 66 millions de personnes).

En conclusion, cette étude à grande échelle en vie réelle montre que les grossesses exposées aux thiopurines étaient associées à une augmentation du risque de mort-nés, de naissances prématurées et de gros poids pour l'âge gestationnel par rapport aux grossesses non exposées ou aux grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie. Les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie n'étaient pas associées à des issues de grossesse défavorables.

# 10 Étude 3 : Risque d'infections graves chez les enfants nés de mères atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et exposées *in utero* aux thiopurines et/ou aux anti-TNF

## 10.1 Introduction

De nombreuses femmes atteintes d'une MICI sont enceintes (18,20). Les MICI actives pendant la grossesse sont associées à plus de césariennes, de prématurités et de petits poids de naissance pour l'âge gestationnel (76). Les thiopurines et les anti-TNF étant considérés comme suffisamment sûrs pendant la grossesse, les recommandations actuelles stipulent qu'ils devraient être poursuivis pendant la grossesse (18,20). Pourtant, les thiopurines et les anti-TNF traversent le placenta. Les concentrations sériques d'anti-TNF sont plus élevées chez le nouveau-né exposé *in utero* que chez la mère (48,49). De même, le métabolite de l'azathioprine et de la mercaptopurine, la 6-thioguanine traverse le placenta. Les concentrations sanguines de 6-thioguanine chez le nouveau-né et la mère sont positivement corrélées (31). Les thiopurines et les anti-TNF augmentent le risque d'infections graves chez les adultes (10). La question de savoir s'ils augmentent également le risque d'infections graves chez les enfants exposés *in utero* est débattue.

Plusieurs études (41,47,50,90,91) et une méta-analyse (92) n'ont trouvé aucune association entre le risque d'infections graves chez l'enfant et l'exposition *in utero* aux anti-TNF. Cependant, deux études récentes en vie réelle ont trouvé un risque augmenté d'infections avec les anti-TNF (44,93). La plupart des études mentionnées ci-dessus ne faisaient pas la distinction entre les anti-TNF utilisés seuls ou en association aux thiopurines, incluaient des maladies inflammatoires autres que les MICI et comparaient ces patients à la population générale et non à des patients MICI non exposés. Il semble important d'améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments des MICI pendant la grossesse en fournissant des éléments de preuve par des études à large échelle, suffisamment grandes pour détecter des risques fréquents mais à petite taille d'effet ainsi que des complications rares mais graves.

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer le risque d'infections graves au cours des cinq premières années de vie chez les enfants exposés *in utero* aux thiopurines et/ou

aux anti-TNF de mères atteintes de MICI, dans le cadre d'une étude nationale à grande échelle, en vie réelle, entre 2010 et 2018.

## 10.2 Méthodes

### 10.2.1 *Identification des MICI*

Cette étude a été conçue comme une étude de cohorte en vie réelle. Tous les patients incidents et prévalents avec un diagnostic de MICI ont été identifiés dans le SNDS. On a considéré qu'une personne était atteinte d'une MICI lorsqu'elle bénéficiait d'une ALD pour cette pathologie ou avait eu deux hospitalisations pour MICI ou une hospitalisation pour MICI avec au moins un remboursement pour un médicament spécifique des MICI (sauf les corticoïdes car ils sont largement prescrits pour d'autres indications que les MICI) avant le 31 décembre 2018 (65,76) (Tableau 3).

### 10.2.2 *Identification des grossesses*

Nous avons utilisé un algorithme publié précédemment pour identifier les grossesses se terminant entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans dans le SNDS (Tableau 2) (76). La date de fin de grossesse était la date de l'accouchement ou de l'interruption de grossesse, ou, lorsqu'elle était manquante, la date d'admission du séjour hospitalier de fin de grossesse. La date de début de grossesse a été calculée à partir de l'âge gestationnel à la fin de la grossesse ou, lorsqu'il était manquant, à partir de la date des dernières règles saisie par le médecin à la fin de la grossesse (67).

### 10.2.3 *Population d'étude*

Toutes les naissances vivantes entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018 de femmes atteintes de MICI diagnostiquées avant la fin de la grossesse ont été incluses. Les enfants issus de femmes n'ayant pas de consommation de soins dans le SNDS durant les deux années précédant le début de la grossesse ont été exclus. Ces femmes pouvaient avoir vécu hors de France ou avoir leurs données de soins ambulatoires non disponibles dans le SNDS (moins de 1% de la population française). Les enfants de femmes exposées pendant la grossesse au méthotrexate, au vedolizumab ou à l'ustekinumab, les enfants sans chaînage avec leur mère

dans le SNDS et les enfants sans suivi dans le SNDS pendant la première année de vie ont également été exclus.

#### *10.2.4 Critères de jugement*

Le critère de jugement principal de l'étude était la survenue d'une infection grave, définie comme nécessitant une hospitalisation en tant que diagnostic principal (10,94). Les infections graves ont été classées selon le site de l'infection, le type d'infection et les infections opportunistes (Tableaux 25-27).

**Tableau 25. Infections graves chez l'enfant**

Diagnostics	CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision
<b>Infections pulmonaires</b>	
Pneumopathie	A481, B012, B052, B250, J09–J18
Autres infections respiratoires basses aiguës	A37, A420, B39–B40, B44, B583, B59, B953, J20–J22, U04
Abcès pulmonaire	J85
Empyème pleural	J86
<b>Infections gastrointestinales</b>	
Infection intestinale	A00–A090, K2380, K93820
Hépatite virale	B15–B19, B251
Infection biliaire	K800–K801, K803–K804, K810, K830, K8700, B258
Abcès hépatique	K750
<b>Infections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Érysipèle	A46
Dermatophytoses et autres mycoses superficielles	B35–B36
Cellulite et abcès	J340, L02–L03
Herpes virus	B000–B002, B007–B009, B018–B019, B023–B029, B053–B059, B068–B069, B08–B09, A60
Autres infections locales de la peau, buccale et des tissus sous-cutanés	A363, A38, A57, B87, K113, K122, L00–L01, L04–L05, L08, L303, M726
<b>Infections urinaires</b>	
Pyélonéphrite aiguë	N10, N136
Cystite aiguë	N300
Infection urinaire non spécifié	N390
<b>Infections ORL</b>	
Mastoïdite	H70, H750
Nasopharyngite	A361
Rhinite	J00
Sinusite	J01
Pharyngite	J02
Abcès pharyngé, rétropharyngé et parapharyngé	J36, J390–J391
Angine	A360, J03
Laryngite et épiglottite	A362, J05
Infections aiguës des voies respiratoires supérieures de sites multiples et non précisés	A368–A369, J06
Infection de l'oreille externe et otite moyenne aiguë	H600–H603, H620–H623, H651, H66, H670–H671, H680
<b>Infections du système nerveux</b>	
Méningite virale	A87, B003, B010, B021, B051, G020
Méningite bactérienne	A321, A39, G00, G01
Encéphalite et autres infections neurologiques	A80–A89, B004, B011, B020, B022, B050, B060, G021, G028, G04–G07
<b>Infections périnatales</b>	
Infection périnatale bactérienne	P35
Infection périnatale virale	P36
Autres infections périnatales	P37–P39
<b>Autres infections</b>	
Infection musculo-squelettique	M00–M01, M463, M462, M465, M491–M493, M600, M630–M632, M650–M651, M86, M901–M902
Infections de l'œil	B005, B30, B580, H000, H010, H030–H031, H061, H105, H130–H131, H191–H192, H220
Infections des prothèses, implants et greffons	T826–T827, T845–T847, T857
Péricardite, myocardite et endocardite aiguës infectieuses	I301, I320–I321, I330, I400, I410–I412, I520–I521
Virus de l'immunodéficience humaine	B20–B24
Septicémie, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) d'origine infectieuse et choc septique	A327, A40–A41, R572, R650–R651
Infections bactériennes	A20–A28, A32, A34–A35, A38, A42–A44, A480, A482–A499, A65–A79, B950–B952, B954–B958, B96–B97, K670
Infections virales	A90–A99, B252, B258, B259, B26–B27, B33–B34
Mycoses	B37–B49
Parasites	B50–B57, B581–B582, B588–B589, B60–B83
Infections mycobactériennes	A15–A19, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741

Tableau 26. Infections graves chez l'enfant par type d'agent infectieux

Diagnostiques	CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision
<b>Bactériennes</b>	A00-A05, A403, A20-A28, A32-A40, A410-A415, A42-A57, A65-A79, B950-B958, B96-B97, G00-G01, G042, G050, H000, H010, H105, H600-H603, H620, H651, H66, H670, H70, H750, I320, I410, I520, I980, J020, J030, J051, J13-J15, J160, J170, J200-J202, J340, J36, J390-J391, K113, K122, K670-K672, K800-K801, K803-K804, K810, K830, L00-L03, L05, L080-L081, M00, M010, M013, M491-M492, M630, M726, N136, N300, N410, N412, N413, P36, P372, P38
<b>Virales</b>	A08, A60, A80-A99, B00-B02, B05-B06, B08-B09, B15-B27, B30, B33-B34, G020, G041, G051, H191, H621, H671, I411, J050, J09-J12, J171, J203-J207, J21, K2380, K8700, K93820, M014-M015, P35
<b>Fongiques</b>	B35-B49, B59, G021, H622, J172, M016, P375
<b>Parasitaires</b>	A06-A07, A59, B50-B58, B60-B83, B87, H030, H061, H130, J173, M012, M631, P371, P373-P374
<b>Mycobactériennes</b>	A15-A19, A30-A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741, P370
<b>Non spécifiées</b>	A090, A418-A419, B99, G028, G040, G048-G049, G052-G058, G06-G07, H031, H131, H192, H220, H623, H680, I301, I321, I330, I400, I412, I521, J00-J01, J028-J029, J038-J039, J06, J168, J178, J18, J208-J209, J22, J85-J86, K750, L04, L088-L089, L303, M018, M462-M463, M465, M493, M600, M632, M650-M651, M86, M901-M902, N10, N390, N700, N710, N72, N733, N771, P378-P379, P39, R572, R650-R651, T826-T827, T845-T847, T857, U04

**Tableau 27. Infections opportunistes chez l'enfant**

Diagnostics	CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision
<b>Infections bactériennes</b>	
Bartonellose	A44
Legionellose	A481–A482
Pneumopathie et septicémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	A403, J13, B953
Nocardiose	A43
Actinomycose	A42
Listeriose	A32
Salmonellose	A02
<b>Infections virales</b>	
Cytomegalovirus	B25, B271
Herpes virus	B00–B02, A600
Epstein-Barr virus	B270
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	A812
Hépatite virale aiguë non précisée	B179
Méningite virale	G020
Pneumopathie virale	J171
<b>Infections fongiques</b>	
Candidose	B37
Coccidioidomycose	B38
Histoplasmose	B39
Blastomycose	B40
Aspergillose	B44
Cryptococcose	B45
Pneumocystose	B59
Méningite fongique	G021
Pneumopathie fongique	J172
<b>Infections parasitaires</b>	
Cryptosporidiose	A072
Isosporiose	A073
Leishmaniose	B55
Toxoplasmose	B58
Strongyloïdiose	B78
<b>Infections mycobactériennes</b>	A15–A19, A30–A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741

### 10.2.5 Définition de l'exposition

Les enfants ont été classés en quatre groupes reflétant l'exposition *in utero* : thiopurines en monothérapie (azathioprine, mercaptopurine), anti-TNF en monothérapie (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), combothérapie (thiopurines et anti-TNF), ou exposition à aucun de ces médicaments. Étant donné que les thiopurines et les anti-TNF (à l'exception de l'infliximab) sont délivrés par les pharmacies de ville, qui délivrent un mois de traitement, et pour tenir compte de la couverture théorique des médicaments, on a supposé que l'exposition aux médicaments commençait le jour de la perfusion ou de la délivrance du médicament et se terminait deux mois plus tard. Par conséquent, un enfant a été considéré

comme exposé à un médicament si celui-ci a été administré ou délivré pendant la grossesse ou au cours des deux mois précédents. Dans une analyse de sensibilité, nous n'avons pris en compte que l'administration ou la délivrance de médicaments pendant la grossesse.

#### *10.2.6 Caractéristiques des MICI et des grossesses*

Les caractéristiques initiales de chaque enfant comprenaient les caractéristiques de la mère, de la MICI et de la grossesse.

Les caractéristiques maternelles comprenaient : l'âge au début de la grossesse, le statut pour la Couverture maladie universelle complémentaire (accès gratuit aux soins pour les personnes à faibles revenus), le revenu (disponible pour le régime général d'assurance maladie : aucun, <2000€/mois, ≥2000€/mois ; mais manquant pour le régime agricole/indépendant) calculé à partir du salaire de la femme au cours des trois mois précédant le congé maternité, la région de résidence (région Nord ou Sud de la France), et un indice de défavorisation sociale indiquant le niveau socio-économique de la commune de résidence des femmes (52).

Les caractéristiques de la MICI comprenaient le type de MICI catégorisé comme étant la MC ou la RCH (en cas d'hospitalisations multiples en lien à la fois à une MC ou à une RCH, le diagnostic de MICI le plus récent au moment de la fin de la grossesse a été retenu), l'ancienneté de la MICI (temps écoulé depuis le premier événement parmi : les hospitalisations ou l'ALD pour MICI, ou l'utilisation de médicaments spécifiques des MICI), l'exposition aux salicylés et aux corticostéroïdes pendant la grossesse, et l'hospitalisation pour MICI pendant la grossesse.

Les caractéristiques de la grossesse comprenaient : la gestité pendant la période d'étude, l'assistance médicale à la procréation, la supplémentation en acide folique avant la conception, l'établissement sanitaire de l'accouchement (hôpital universitaire, hôpital général, hôpital privé auxquels s'ajoutaient quelques accouchements hors établissement sanitaire), les hospitalisations pendant la grossesse en lien ou non avec celle-ci (à l'exclusion des hospitalisations pour MICI), le type d'accouchement (par césarienne ou par voie basse), les grossesses gémellaires, la prématurité (les naissances de prématurés et de grands prématurés survenaient respectivement avant 37SA et 32SA), le poids de naissance pour l'âge gestationnel (les enfants dont le poids était inférieur au 10e percentile et supérieur au 90e



percentile pour l'âge gestationnel étaient considérés comme petits et gros pour l'âge gestationnel), et le sexe de l'enfant.

### *10.2.7 Analyses statistiques*

L'unité d'analyse était l'enfant, c'est-à-dire que tous les enfants d'une femme pendant la période d'étude ont été inclus dans les analyses. Nous avons d'abord décrit les caractéristiques de la mère, de la MICI et de la grossesse à la naissance. Tous les enfants ont été suivis de la naissance jusqu'à l'apparition d'une infection grave ; ou sinon censurés à 5 ans de vie ou la fin de l'étude le 31 décembre 2019. L'incidence des infections graves et son intervalle de confiance ont été évalués en fonction des groupes de traitement pour chaque année de vie, par site d'infection et par type d'infection.

En faisant l'hypothèse de données manquantes au hasard, une imputation par la procédure SAS MI a été utilisée pour traiter les données manquantes. Une seule variable présentait des valeurs manquantes : le poids de naissance pour l'âge gestationnel (17,9 % de valeurs manquantes). Ensuite, pour comparer le risque d'infections graves entre les quatre groupes de traitement, nous avons réalisé des modèles marginaux de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension (méthode IPTW) (81). Toutes les covariables ont été incluses dans le score de propension. Pour chaque groupe, nous avons calculé un poids stabilisé =  $p/\pi$  ; dans lequel  $\pi$  est le score de propension et  $p$  la probabilité d'être traité sans tenir compte des covariables. La moyenne (écart-type) du poids stabilisé était de 1,00 (0,49). Les différences entre les groupes de traitement dans la pseudo-cohorte obtenue par pondération ont été estimées en calculant les différences standardisées (82). Six différences standardisées ont ainsi été calculées, une pour chaque paire des quatre groupes de traitement et leur moyenne et leur maximum ont été indiqués. Une différence standardisée inférieure à 0,1 a été considérée comme indiquant une différence négligeable entre les groupes de traitement (82). Les observations n'étant pas indépendantes chez les jumeaux et chez les femmes ayant accouché plus d'une fois au cours de la période d'étude, l'estimation des paramètres du modèle marginal a été réalisée à l'aide d'équations d'estimation généralisées (modèles GEE). Nous avons calculé les hazard ratios et leur IC95% en utilisant une variance robuste.

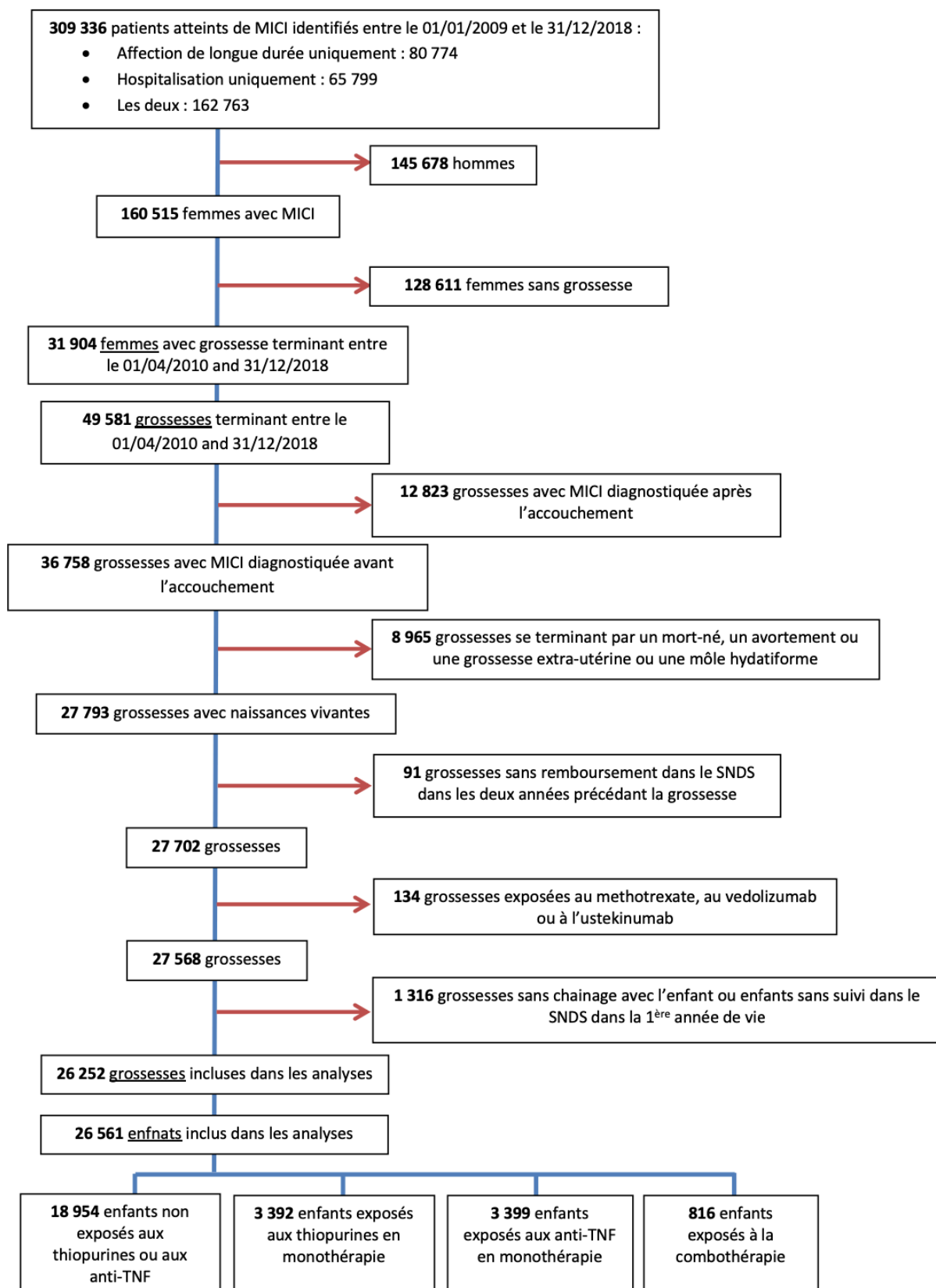
Tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de signification  $\alpha = 0,05$ . Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, version 9.4, Caroline du Nord, États-Unis).

La Caisse nationale de l'assurance maladie, établissement public, dispose d'un accès permanent au SNDS en application des dispositions des articles R. 1461-12 et suivants du Code de la santé publique et de la délibération CNIL-2016-316 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Aucun consentement éclairé n'était donc requis. Les requêtes sur le SNDS ont été faites sous le profil de sécurité 30. Le projet a fait d'une inscription préalable sur le registre EPI-PHARE.

## 10.3 Résultats

### 10.3.1 Population d'étude

Parmi les 309 336 personnes (160 515 femmes) atteintes de MICI identifiées dans le SNDS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2018, un total de 31 904 femmes a terminé 49 581 grossesses entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 décembre 2018. Nous avons exclu les grossesses suivantes : 12 823 chez lesquelles le diagnostic de MICI a été porté après l'accouchement, 8804 qui se sont terminées sans naissance vivante, 91 qui n'ont eu aucune consommation de soins au cours des deux années précédant la grossesse, 134 exposées au méthotrexate ou au vedolizumab, ou à l'ustekinumab pendant la grossesse et 1316 pour lesquelles un chaînage entre les données de la mère et celles de l'enfant était manquant. Ainsi, 26 561 enfants issus de 26 252 grossesses de MICI ont été inclus. Ils ont été classés en quatre groupes de traitement : 3392 exposés aux thiopurines en monothérapie, 3399 aux anti-TNF en monothérapie, 816 à la combothérapie et 18 954 exposés à aucun de ces médicaments (Figure 9). Parmi les 816 enfants exposés à une combothérapie pendant la grossesse, 800 (98,0 %) ont été exposés aux deux médicaments au moins pendant l'un des mêmes trimestres de la grossesse. En effet, la combothérapie a été définie par l'exposition aux thiopurines et aux anti-TNF pendant la grossesse, permettant l'exposition à ces médicaments au cours de trimestres différents.



**Figure 9. Diagramme de flux étude 3.** MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Combothérapie : exposition aux thiopurines et aux anti-TNF.

### 10.3.2 Caractéristiques maternelles et des grossesses

Les caractéristiques de la mère, de la MICI et de la grossesse sont présentées dans le tableau 28. L'âge médian de la mère au début de la grossesse était de 30 ans (IQR : 27-33), et était très similaire dans les quatre groupes de traitement. Les enfants exposés aux thiopurines en monothérapie, aux anti-TNF en monothérapie ou à la combothérapie étaient plus fréquemment nés d'une mère atteinte de MC par rapport aux grossesses non exposées (70,9%, 82,6%, 73,7% et 51,6% respectivement,  $p < 0,0001$ ). Les taux d'hospitalisations en lien avec une MICI et de traitements par corticostéroïdes pendant la grossesse étaient plus élevés chez les enfants exposés à la combothérapie (10,7% et 27,9%, respectivement) que chez ceux exposés aux anti-TNF en monothérapie (6,5% et 27,0%, respectivement), aux thiopurines en monothérapie (3,1% et 24,5%, respectivement) ou non exposés (2,2% et 19,8%, respectivement,  $p < 0,0001$ ). Il y a eu plus de naissances prématurées chez les enfants exposés aux thiopurines, soit en monothérapie (12,7%), soit associés aux anti-TNF (12,5%), comparé aux grossesses exposées aux anti-TNF en monothérapie (8,5%) ou non exposées (7,4%,  $p < 0,0001$ ). Le taux de césarienne à l'accouchement était plus élevé chez les enfants exposés à la combothérapie (40,7%) que chez ceux exposés aux anti-TNF en monothérapie (34,4 %) ou aux thiopurines en monothérapie (28,6%) et ceux non exposés (23,8%,  $p < 0,0001$ ).

Après application du score de propension avec IPTW, il n'y avait plus de différence entre les caractéristiques de la mère, de la MICI et de la grossesse dans les quatre groupes de traitement, c'est-à-dire que la différence standardisée était inférieure à 0,1 pour toutes les variables (Tableau 29 et Figure 10).

Tableau 28. Caractéristiques maternelles, de la MICI et de la grossesse pour chaque enfant

	Total	Exposition pendant la grossesse				p
		Aucune	Thiopurines monothérapie	Anti-TNF monothérapie	Combo- thérapie*	
<b>Nombre d'enfants</b>	26561	18954	3392	3399	816	
<b>Année de fin de grossesse</b>						<0,0001
1 Avril 2010 - 2012	7111 (26,8)	5390 (28,4)	1052 (31,0)	561 (16,5)	108 (13,2)	
2013 - 2015	9515 (35,8)	6761 (35,7)	1305 (38,5)	1145 (33,7)	304 (37,3)	
2016 - 2018	9935 (37,4)	6803 (35,9)	1035 (30,5)	1693 (49,8)	404 (49,5)	
<b>Age au début de la grossesse (années)¶</b>	30 [27 - 33]	30 [27 - 34]	30 [27 - 33]	29 [26 - 32]	29 [26 - 32]	<0,0001
<b>Revenus (grossesses avec accouchement)</b>						<0,0001
Régime général : aucun revenu	7252 (27,3)	5100 (26,9)	931 (27,5)	965 (28,4)	256 (31,4)	
Régime général : < €2 000/mois	8337 (31,4)	5776 (30,5)	1106 (32,6)	1194 (35,1)	261 (32,0)	
Régime général : ≥ €2 000/mois	7838 (29,5)	5746 (30,3)	973 (28,7)	902 (26,5)	217 (26,6)	
Régime agricole et indépendant	3134 (11,8)	2332 (12,3)	382 (11,3)	338 (9,9)	82 (10,1)	
<b>Couverture maladie universelle complémentaire§</b>	1697 (6,4)	1207 (6,4)	203 (6,0)	227 (6,7)	60 (7,4)	<0,0001
<b>Indice de défavorisation sociale</b>						<0,0001
Quintile 1 (moins défavorisés)	5282 (19,9)	3906 (20,6)	658 (19,4)	563 (16,6)	155 (19,0)	
Quintiles 2-3-4	15306 (57,6)	10917 (57,6)	1937 (57,1)	1994 (58,7)	458 (56,1)	
Quintile 5 (plus défavorisés)	5973 (22,5)	4131 (21,8)	797 (23,5)	842 (24,8)	203 (24,9)	
<b>Région de résidence : Sud de la France</b>	9021 (34,0)	6602 (34,8)	1098 (32,4)	1078 (31,7)	243 (29,8)	<0,0001
<b>Type de MICI : Maladie de Crohn</b>	15590 (58,7)	9758 (51,5)	2421 (71,4)	2806 (82,6)	605 (74,1)	<0,0001
<b>Durée d'évolution de la MICI (années)‡¶</b>	4,5 [2,1 - 7,7]	4,2 [1,8 - 7,4]	4,9 [2,5 - 8,2]	5,7 [3,2 - 8,8]	5,3 [2,6 - 8,7]	<0,0001
<b>Hospitalisation pour MICI pendant la grossesse</b>	837 (3,2)	424 (2,2)	104 (3,1)	222 (6,5)	87 (10,7)	<0,0001
<b>Utilisation de corticoïdes pendant la grossesse</b>	5734 (21,6)	3759 (19,8)	831 (24,5)	916 (27,0)	228 (27,9)	<0,0001
<b>Utilisation de salicylés pendant la grossesse</b>	9131 (34,4)	7652 (40,4)	860 (25,4)	468 (13,8)	151 (18,5)	<0,0001
<b>Gestité (1 avr 2010 - 31 dec 2018)</b>						<0,0001
1 <sup>ère</sup> grossesse	16042 (60,4)	11363 (60,0)	2209 (65,1)	2002 (58,9)	468 (57,4)	
2 <sup>ème</sup> grossesse	7956 (30,0)	5705 (30,1)	931 (27,5)	1056 (31,1)	264 (32,4)	
3 <sup>ème</sup> grossesse et plus	2563 (9,7)	1886 (10,0)	252 (7,4)	341 (10,0)	84 (10,3)	
<b>Assistance médicale à la procréation</b>	872 (3,3)	645 (3,4)	106 (3,1)	95 (2,8)	26 (3,2)	0,30
<b>Supplémentation en acide folique avant la conception</b>	11133 (41,9)	7680 (40,5)	1524 (44,9)	1521 (44,8)	408 (50,0)	<0,0001
<b>Hospitalisation en lien avec la grossesse</b>	4154 (15,6)	2901 (15,3)	530 (15,6)	569 (16,7)	154 (18,9)	0,01
<b>Autres hospitalisations pendant la grossesse</b>	1167 (4,4)	784 (4,1)	133 (3,9)	204 (6,0)	46 (5,6)	<0,0001
<b>Lieu de fin de grossesse</b>						<0,0001
Hôpital universitaire	5655 (21,3)	3730 (19,7)	801 (23,6)	882 (26,0)	242 (29,7)	
Hôpital général	14097 (53,1)	10188 (53,8)	1778 (52,4)	1714 (50,4)	417 (51,1)	
Hôpital privé	6788 (25,6)	5016 (26,5)	812 (23,9)	803 (23,6)	157 (19,2)	
En ville	21 (0,1)	20 (0,1)	1 (0,0)			
<b>Grossesse gémellaire</b>	615 (2,3)	425 (2,2)	91 (2,7)	73 (2,2)	26 (3,2)	0,13
<b>Accouchement par césarienne</b>	6989 (26,3)	4518 (23,8)	971 (28,6)	1168 (34,4)	332 (40,7)	<0,0001
<b>Terme de grossesse</b>						<0,0001
A terme (≥37SA)	24066 (90,6)	17386 (91,7)	2906 (85,7)	3076 (90,5)	698 (85,5)	
Prématuré (<37SA)	2228 (8,4)	1407 (7,4)	429 (12,7)	290 (8,5)	102 (12,5)	
Grand prématuré (<32SA)	267 (1,0)	161 (0,9)	57 (1,7)	33 (1,0)	16 (2,0)	
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>						<0,0001
Petit (<P10)	3004 (11,3)	2150 (11,3)	320 (9,4)	427 (12,6)	107 (13,1)	
Approprié (P10-P90)	21301 (80,2)	15225 (80,3)	2710 (79,9)	2732 (80,4)	634 (77,7)	
Gros (>P90)	2256 (8,5)	1579 (8,3)	362 (10,7)	240 (7,1)	75 (9,2)	
<b>Sexe féminin de l'enfant</b>	12884 (48,5)	9171 (48,4)	1621 (47,8)	1668 (49,1)	424 (52,0)	0,16

\*Combithérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu. ‡Temps depuis le diagnostic, médiane [écart interquartile]. ¶Variable quantitative, médiane [écart interquartile]. §Valeurs manquantes : 17.9%. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

Tableau 29. Caractéristiques avant et après pondération sur l'inverse du score de propension

	Cohorte originale						Cohorte pondérée										
	Aucune		Thiopurines		Anti-TNF		Thiopurines		Anti-TNF		Combo						
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)					
<b>Année de fin de grossesse</b>																	
1 Avril 2010 - 2012	5 390 (28,4)	1 052 (31,0)	561 (16,5)	108 (13,2)	5 076 (26,7)	882 (26,2)	824 (24,6)	222 (27,3)	0,31	0,50	0,04	0,06					
2013 - 2015	6 761 (35,7)	1 305 (38,5)	1 145 (33,7)	304 (37,3)	6 797 (35,8)	1 213 (36,0)	1 177 (35,2)	275 (33,8)	0,13	0,21	0,01	0,03					
2016 - 2018	6 803 (35,9)	1 035 (30,5)	1 693 (49,8)	404 (49,5)	7 117 (37,5)	1 272 (37,8)	1 345 (40,2)	316 (38,9)	0,10	0,14	0,06	0,10					
<b>Age au début de la grossesse (années)</b>																	
15 - 24	1 999 (10,6)	412 (12,2)	519 (15,3)	134 (16,4)	2 207 (11,6)	395 (11,7)	395 (11,8)	95 (11,7)	0,07	0,11	0,03	0,05					
25 - 34	13 081 (69,0)	2 441 (72,0)	2 461 (72,4)	569 (69,7)	13 252 (69,8)	2 337 (69,4)	2 319 (69,3)	558 (68,6)	0,18	0,33	0,06	0,10					
35 - 49	3 874 (20,4)	539 (15,9)	419 (12,3)	113 (13,9)	3 531 (18,6)	634 (18,8)	633 (18,9)	161 (19,8)	0,14	0,25	0,01	0,03					
<b>Revenus (grossesses avec accouchement)</b>																	
Régime général : aucun revenu	5 100 (26,9)	931 (27,5)	965 (28,4)	256 (31,4)	5 199 (27,4)	941 (27,9)	933 (27,9)	222 (27,3)	0,03	0,05	0,02	0,03					
Régime général : < €2 000/mois	5 776 (30,5)	1 106 (32,6)	1 194 (35,1)	261 (32,0)	5 947 (31,3)	1 053 (31,3)	1 052 (31,4)	231 (28,4)	0,06	0,11	0,02	0,05					
Régime général : ≥ €2 000/mois	5 746 (30,3)	973 (28,7)	902 (26,5)	217 (26,6)	5 602 (29,5)	968 (28,8)	961 (28,7)	271 (33,3)	0,36	0,70	0,02	0,03					
Régime agricole et indépendant	2 332 (12,3)	382 (11,3)	338 (9,9)	82 (10,1)	2 242 (11,8)	405 (12,0)	401 (12,0)	90 (11,0)	0,07	0,11	0,03	0,05					
<b>Couverture maladie universelle complémentaire*</b>	1 207 (6,4)	203 (6,0)	227 (6,7)	60 (7,4)	1 230 (6,5)	234 (7,0)	225 (6,7)	58 (7,2)	0,18	0,33	0,06	0,10					
<b>Indice de défavorisation sociale</b>																	
Quintile 1 (moins défavorisés)	3 906 (20,6)	658 (19,4)	563 (16,6)	155 (19,0)	3 761 (19,8)	660 (19,6)	643 (19,2)	150 (18,4)	0,06	0,10	0,02	0,03					
Quintiles 2-3-4	10 917 (57,6)	1 937 (57,1)	1 994 (58,7)	458 (56,1)	10 952 (57,7)	1 946 (57,8)	1 966 (58,7)	491 (60,3)	0,14	0,25	0,01	0,03					
Quintile 5 (plus défavorisés)	4 131 (21,8)	797 (23,5)	842 (24,8)	203 (24,9)	4 276 (22,5)	761 (22,6)	737 (22,0)	173 (21,3)	0,06	0,11	0,02	0,03					
<b>Région de résidence : Sud de la France</b>	6 602 (34,8)	1 098 (32,4)	1 078 (31,7)	243 (29,8)	6 459 (34,0)	1 145 (34,0)	1 140 (34,1)	260 (31,9)	0,36	0,70	0,02	0,03					
<b>Type de MICI : Maladie de Crohn</b>	9 758 (51,5)	2 421 (71,4)	2 806 (82,6)	605 (74,1)	11 162 (58,8)	1 998 (59,3)	1 976 (59,1)	470 (57,7)	0,18	0,33	0,06	0,10					
<b>Durée d'évolution de la MICI (années)†</b>																	
<4	9 190 (48,5)	1 371 (40,4)	1 085 (31,9)	324 (39,7)	8 499 (44,8)	1 430 (42,5)	1 379 (41,2)	327 (40,2)	0,18	0,33	0,06	0,10					
4 - 8	5 715 (30,2)	1 140 (33,6)	1 277 (37,6)	257 (31,5)	6 042 (31,8)	1 097 (32,6)	1 163 (34,8)	284 (34,9)	0,14	0,25	0,01	0,03					
>8	4 049 (21,4)	881 (26,0)	1 037 (30,5)	235 (28,8)	4 449 (23,4)	841 (25,0)	805 (24,1)	203 (24,9)	0,20	0,35	0,01	0,02					
<b>Hospitalisation pour MICI pendant la grossesse</b>	424 (2,2)	104 (3,1)	222 (6,5)	87 (10,7)	623 (3,3)	115 (3,4)	119 (3,6)	29 (3,6)	0,10	0,19	0,02	0,03					
<b>Utilisation de corticoïdes pendant la grossesse</b>	3 759 (19,8)	831 (24,5)	916 (27,0)	228 (27,9)	4 170 (22,0)	784 (23,3)	767 (22,9)	180 (22,1)	0,34	0,63	0,02	0,04					
<b>Utilisation de salicylés pendant la grossesse</b>	7 652 (40,4)	860 (25,4)	468 (13,8)	151 (18,5)	6 527 (34,4)	1 177 (35,0)	1 141 (34,1)	293 (36,0)	0,08	0,16	0,03	0,06					
<b>1ère grossesse (1 avr 2010 - 31 dec 2018)</b>	11 363 (60,0)	2 209 (65,1)	2 002 (58,9)	468 (57,4)	11 460 (60,4)	2 022 (60,1)	1 915 (57,2)	488 (59,9)	0,02	0,04	0,02	0,04					
<b>Assistance médicale à la procréation</b>	645 (3,4)	106 (3,1)	95 (2,8)	26 (3,2)	628 (3,3)	112 (3,3)	116 (3,5)	33 (4,0)	0,05	0,09	0,01	0,01					
<b>Supplémentation en acide folique avant la conception</b>	7 680 (40,5)	1 524 (44,9)	1 521 (44,8)	408 (50,0)	7 958 (41,9)	1 420 (42,2)	1 446 (43,2)	321 (39,4)	0,06	0,10	0,01	0,03					
<b>Hospitalisation en lien avec la grossesse</b>	2 901 (15,3)	530 (15,6)	569 (16,7)	154 (18,9)	2 982 (15,7)	526 (15,6)	537 (16,0)	131 (16,1)	0,14	0,25	0,05	0,10					
<b>Autres hospitalisations pendant la grossesse</b>	784 (4,1)	133 (3,9)	204 (6,0)	46 (5,6)	852 (4,5)	153 (4,5)	153 (4,6)	41 (5,1)	0,14	0,25	0,05	0,10					
<b>Lieu de fin de grossesse</b>																	
Hôpital universitaire	3 730 (19,7)	801 (23,6)	882 (26,0)	242 (29,7)	4 050 (21,3)	712 (21,2)	696 (20,8)	173 (21,2)	0,12	0,20	0,01	0,02					
Hôpital général	10 188 (53,8)	1 778 (52,4)	1 714 (50,4)	417 (51,1)	10 065 (53,0)	1 794 (53,3)	1 737 (51,9)	455 (55,9)	0,09	0,14	0,04	0,07					
Hôpital privé / En ville	5 036 (26,6)	813 (24,0)	803 (23,6)	157 (19,2)	4 876 (25,7)	861 (25,6)	914 (27,3)	187 (22,9)	0,09	0,14	0,04	0,07					
<b>Grossesse gémellaire</b>	425 (2,2)	91 (2,7)	73 (2,2)	26 (3,2)	455 (2,4)	83 (2,5)	80 (2,4)	17 (2,1)	0,12	0,20	0,01	0,02					
<b>Accouchement par césarienne</b>	4 518 (23,8)	971 (28,6)	1 168 (34,4)	332 (40,7)	4 999 (26,3)	910 (27,0)	882 (26,4)	220 (27,0)	0,12	0,20	0,01	0,02					
<b>Terme de grossesse</b>																	
A terme (≥37SA)	17 386 (91,7)	2 906 (85,7)	3 076 (90,5)	698 (85,5)	17 168 (90,4)	3 042 (90,3)	3 020 (90,2)	731 (89,8)	0,09	0,14	0,04	0,07					
Prématuré (<37SA)	1 407 (7,4)	429 (12,7)	290 (8,5)	102 (12,5)	1 628 (8,6)	290 (8,6)	298 (8,9)	73 (9,0)	0,04	0,08	0,01	0,02					
Grand prématuré (<32SA)	161 (0,9)	57 (1,7)	33 (1,0)	16 (2,0)	194 (1,0)	35 (1,1)	28 (0,8)	10 (1,2)	0,04	0,08	0,01	0,02					
<b>Poids pour l'âge gestationnel</b>																	
Petit (<P10)	2 150 (11,3)	320 (9,4)	427 (12,6)	107 (13,1)	2 142 (11,3)	381 (11,3)	399 (11,9)	102 (12,6)	0,04	0,08	0,01	0,02					
Approprié (P10-P90)	15 225 (80,3)	2 710 (79,9)	2 732 (80,4)	634 (77,7)	15 234 (80,2)	2 705 (80,4)	2 659 (79,5)	627 (77,1)	0,04	0,08	0,01	0,02					
Gros (>P90)	1 579 (8,3)	362 (10,7)	240 (7,1)	75 (9,2)	1 614 (8,5)	280 (8,3)	289 (8,6)	85 (10,4)	0,04	0,08	0,01	0,02					
<b>Sexe féminin de l'enfant</b>	9 171 (48,4)	1 621 (47,8)	1 668 (49,1)	424 (52,0)	9 212 (48,5)	1 647 (48,9)	1 627 (48,6)	403 (49,5)	0,04	0,08	0,01	0,02					

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. †Temps depuis le diagnostic, médiane [écart interquartile]. ‡Accès gratuit aux soins de santé pour les personnes à faible revenu. ¶La différence standardisée compare la différence de moyennes par unité d'écart-type. Six différences standardisées ont été calculées pour chaque paire de quatre groupes de traitement ainsi que leur moyenne et leur maximum. Une différence standardisée inférieure à 0,1 a été considérée comme indiquant une différence négligeable entre les groupes de traitement. MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; P10/P90 : 10ème/90ème percentile.

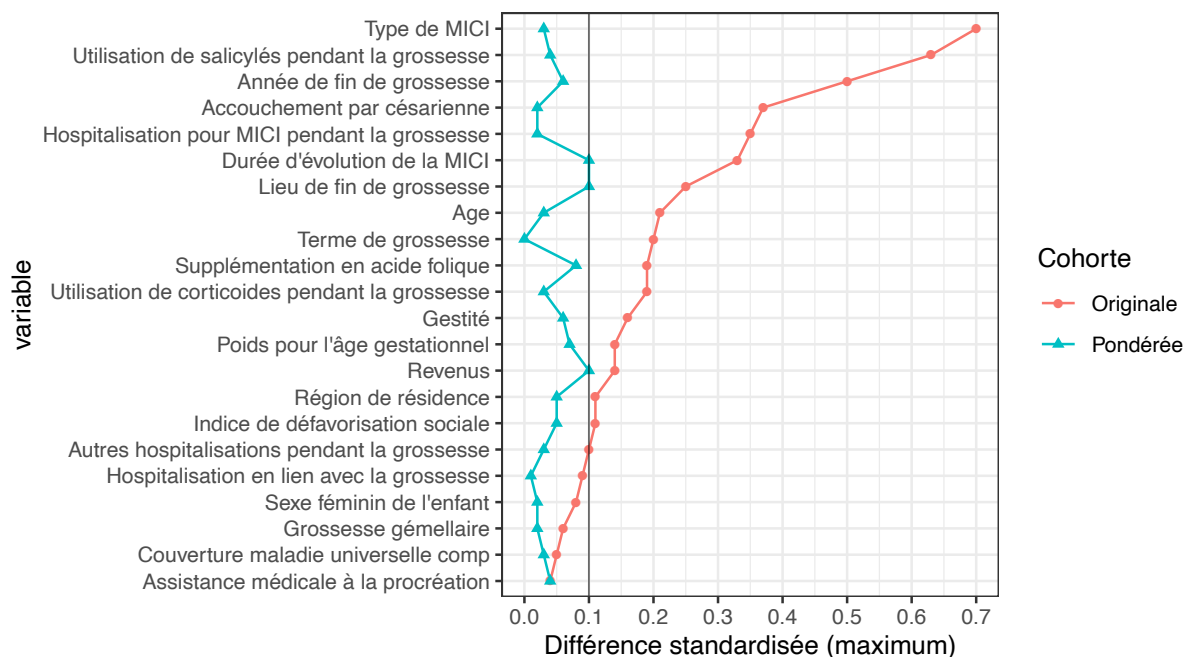


Figure 10. Différence standardisée maximale avant et après pondération par l'inverse du score de propension

### 10.3.3 Infections graves

La durée médiane du suivi était de 5,0 ans (IQR 3,0-5,0) et était similaire dans les quatre groupes de traitement. Au cours des cinq premières années de vie, 4562 enfants ont eu un total de 5991 infections graves ; 3603 (79,0 %) n'ont eu qu'une seule infection grave, 676 (14,8 %) en ont eu deux et 283 (6,2 %) en ont eu trois ou plus. L'âge médian au moment de la première, de la deuxième et de la troisième infection grave était respectivement de 0,6 an (IQR 0,2-1,4), 0,9 an (IQR 0,3-2,4) et 1,1 an (IQR 0,4-3,2).

### 10.3.4 Infections graves par année de vie

Au cours de la première année de vie, le taux d'incidence des infections graves était de 121,1/1000PA (IC95% : 116,7-125,4) dans l'ensemble, allant de 116,9 (IC95% : 111,8-121,9) chez les enfants non exposés à 116,4 (IC95% : 104,5-128,3) chez ceux exposés aux thiopurines en monothérapie, 140,3 (IC95% : 127,2-153,5) chez ceux exposés aux anti-TNF en monothérapie, et 159,3 (IC95% : 130,5-188,0) chez ceux exposés à une combothérapie. Le taux d'incidence d'infections graves a diminué pour atteindre 44,5/1000PA (IC95% : 41,9-47,2) au cours de la deuxième année de vie et 18,1/1000PA (IC95% : 17,0-19,3) entre la troisième et la cinquième année de vie (Tableau 30).

Dans la cohorte pondérée par score de propension, le risque d'infections graves au cours de la première année de vie ne différait pas entre les enfants non exposés et ceux exposés aux thiopurines en monothérapie (aHR 0,94 ; 95%CI : 0,83-1,07) ou aux anti-TNF en monothérapie (aHR 1,10 ; 95%CI : 0,95-1,27). Inversement, chez les enfants exposés à une combothérapie, ce risque était significativement plus élevé que chez les enfants non exposés (aHR 1,36 ; 95%CI : 1,04-1,79) et que chez ceux exposés aux thiopurines en monothérapie (aHR 1,44 ; 95%CI : 1,08-1,94), alors qu'il ne différait pas statistiquement de celui des enfants exposés aux anti-TNF en monothérapie (aHR 1,25 ; 95%CI : 0,92-1,69) (Tableau 31). Des résultats similaires ont été observés quel que soit le trimestre d'exposition (Tableau 32). Le risque d'infections graves entre la deuxième et la cinquième année de vie était similaire quel que soit le groupe de traitement (Tableau 31).

Tableau 30. Incidence d'infections graves par année jusqu'à 5ans

	Total		Aucune		Thiopurines monothérapie		Anti-TNF monothérapie		Combothérapie*	
	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)
<b>1<sup>ère</sup> année de vie</b>	2 977 24 591	121,1 (116,7-125,4)	2 055 17 582	116,9 (111,8-121,9)	367 3 153	116,4 (104,5-128,3)	437 3 114	140,3 (127,2-153,5)	118 741	159,3 (130,5-188,0)
<b>2<sup>ème</sup> année de vie</b>	1 080 24 256	44,5 (41,9-47,2)	769 17 357	44,3 (41,2-47,4)	118 3 185	37,0 (30,4-43,7)	159 2 991	53,2 (44,9-61,4)	34 722	47,1 (31,2-62,9)
<b>3<sup>ème</sup> à la 5<sup>ème</sup> année de vie</b>	963 53 172	18,1 (17,0-19,3)	695 38 613	18,0 (16,7-19,3)	138 7 423	18,6 (15,5-21,7)	111 5 749	19,3 (15,7-22,9)	19 1 388	13,7 (7,5-19,9)

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. Évmt : événement ; IC : intervalle de confiance ; PA : personne année ; TI : taux d'incidence.

Tableau 31. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves par année dans les 5 années de vie

	Thiopurines vs Aucune HRa [IC95%]	Anti-TNF vs Aucune aHR [95%CI]	Anti-TNF vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combothérapie* vs Aucune aHR [95%CI]	Combothérapie* vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combothérapie* vs Anti-TNF aHR [95%CI]
<b>1<sup>ère</sup> année de vie</b>	0,94 [0,83 - 1,07]	1,10 [0,95 - 1,27]	1,16 [0,97 - 1,39]	<b>1,36 [1,04 - 1,79]</b>	<b>1,44 [1,08 - 1,94]</b>	1,25 [0,92 - 1,69]
<b>2<sup>ème</sup> année de vie</b>	0,82 [0,66 - 1,02]	0,99 [0,80 - 1,23]	1,21 [0,91 - 1,61]	0,93 [0,58 - 1,48]	1,13 [0,68 - 1,87]	0,93 [0,56 - 1,55]
<b>3<sup>ème</sup> à la 5<sup>ème</sup> année de vie</b>	1,00 [0,82 - 1,22]	0,90 [0,69 - 1,18]	0,90 [0,66 - 1,24]	0,67 [0,39 - 1,17]	0,68 [0,38 - 1,21]	0,75 [0,41 - 1,37]

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. HRa [IC 95%] : hazard ratio [intervalle de confiance à 95%] ajusté par pondération sur l'inverse du score de propension pour : l'année de la grossesse, l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'indice de défavorisation sociale, la région de résidence, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, les hospitalisations pour MICI pendant la grossesse, l'utilisation de corticoïdes et de salicylés pendant la grossesse, la gestité, l'assistance médicale à la procréation, la supplémentation en acide folique avant la conception, les hospitalisations en lien avec la grossesse, les autres hospitalisations pendant la grossesse, le lieu de fin de grossesse, les grossesses gémellaires, l'accouchement par césarienne, le terme de grossesse, le poids pour l'âge gestationnel et le sexe féminin de l'enfant.



Tableau 32. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année de vie par trimestre d'exposition

	Thiopurines vs Aucune HRa [IC95%]	Anti-TNF vs Aucune aHR [95%CI]	Anti-TNF vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Aucune aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Anti-TNF aHR [95%CI]
<b>Exposition :</b>						
Au moins durant un trimestre	0,94 [0,83 - 1,07]	1,10 [0,95 - 1,27]	1,16 [0,97 - 1,39]	<b>1,36 [1,04 - 1,79]</b>	<b>1,44 [1,08 - 1,94]</b>	1,25 [0,92 - 1,69]
Au moins au 1 <sup>er</sup> trimestre	0,95 [0,84 - 1,08]	1,12 [0,96 - 1,29]	1,17 [0,98 - 1,41]	<b>1,39 [1,04 - 1,86]</b>	<b>1,46 [1,07 - 1,99]</b>	1,24 [0,90 - 1,72]
Au moins au 2 <sup>ème</sup> trimestre	0,95 [0,83 - 1,09]	1,13 [0,97 - 1,32]	1,19 [0,98 - 1,45]	<b>1,45 [1,00 - 2,12]</b>	<b>1,53 [1,03 - 2,28]</b>	1,28 [0,86 - 1,93]
Au moins au 3 <sup>ème</sup> trimestre	0,96 [0,84 - 1,10]	1,14 [0,97 - 1,34]	1,19 [0,97 - 1,46]	<b>1,57 [1,06 - 2,34]</b>	<b>1,64 [1,09 - 2,49]</b>	1,38 [0,91 - 2,11]
Au moins après 24SA	0,95 [0,83 - 1,09]	1,14 [0,98 - 1,34]	1,20 [0,98 - 1,46]	<b>1,47 [1,00 - 2,14]</b>	<b>1,54 [1,03 - 2,29]</b>	1,28 [0,85 - 1,92]
Analyse de sensibilité : Au moins durant un trimestre, définition plus stricte de l'exposition	0,93 [0,82 - 1,06]	1,11 [0,95 - 1,29]	1,20 [0,99 - 1,44]	<b>1,35 [1,00 - 1,83]</b>	<b>1,43 [1,03 - 2,00]</b>	1,20 [0,85 - 1,69]
*Combithérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. HRa [IC 95%] : hazard ratio [intervalle de confiance à 95%] ajusté par pondération sur l'inverse du score de propension pour : l'année de la grossesse, l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'indice de défavorisation sociale, la région de résidence, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, les hospitalisations pour MICI pendant la grossesse, l'utilisation de corticoïdes et de salicylés pendant la grossesse, la gestité, l'assistance médicale à la procréation, la supplémentation en acide folique avant la conception, les hospitalisations en lien avec la grossesse, les autres hospitalisations pendant la grossesse, le lieu de fin de grossesse, les grossesses gémellaires, l'accouchement par césarienne, le terme de grossesse, le poids pour l'âge gestationnel et le sexe féminin de l'enfant.						

### 10.3.5 Infections graves au cours de la première année de vie par site et type d'infection

Le hazard ratio ajusté d'infections graves au cours de la première année de vie pour les nourrissons exposés à la combithérapie par rapport à ceux non exposés était de 3,23 (IC95 % : 1,12-9,32) pour les infections du système nerveux, de 1,82 (IC95 % : 0,97-3,43) pour les infections gastro-intestinales et de 3,23 (IC95 % : 0,98-10,66) pour les infections de la peau et des tissus sous-cutanés (Tableaux 33-34). Parmi les 26 561 enfants inclus, 49 ont eu une infection du système nerveux, dont 30 méningites virales, 18 méningites bactériennes et 4 autres infections neurologiques. Les 84 enfants qui ont eu une infection de la peau et des tissus sous-cutanés présentaient 49 infections à herpès virus, 15 cellulites et abcès, 3 érysipèles et 19 autres infections (Tableau 35). Les thiopurines et les anti-TNF en monothérapie n'ont été associées à aucun site d'infection, à l'exception d'un nombre moindre d'infections du système nerveux chez les enfants exposés *in utero* à un anti-TNF en monothérapie comparé aux enfants non exposés (aHR 0,35 ; IC95% : 0,13-0,93).

Le hazard ratio ajusté d'infections graves au cours de la première année de vie chez les nourrissons exposés à la combithérapie comparé aux nourrissons non exposés était de 1,52 (IC95 % : 1,06-2,20) pour les infections virales, de 1,58 (IC95 % : 0,91-2,73) pour les infections

bactériennes et de 2,88 (IC95 % : 0,81-10,24) pour les infections opportunistes (Tableaux 33 et 34).

**Tableau 33. Incidence d'infections graves par localisation et type d'infection jusqu'à 1an**

	Total		Aucune		Thiopurines monothérapie		Anti-TNF monothérapie		Combothérapie*	
	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)	Évmt PA	TI/1000PA (IC 95%)
<b>Toutes infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année</b>	2 977 24 591	121,1 (116,7-125,4)	2 055 17 582	116,9 (111,8-121,9)	367 3 153	116,4 (104,5-128,3)	437 3 114	140,3 (127,2-153,5)	118 741	159,3 (130,5-188,0)
<b>Par localisation de l'infection</b>										
Infections pulmonaires	1 366 25 650	53,3 (50,4-56,1)	937 18 326	51,1 (47,9-54,4)	181 3 274	55,3 (47,2-63,3)	199 3 266	60,9 (52,5-69,4)	49 783	62,5 (45,0-80,1)
Infections gastrointestinales	662 26 235	25,2 (23,3-27,2)	459 18 728	24,5 (22,3-26,8)	69 3 360	20,5 (15,7-25,4)	102 3 348	30,5 (24,6-36,4)	32 799	40,0 (26,2-53,9)
Infections de la peau et des tissus sous-cutanés	84 26 517	3,2 (2,5-3,8)	48 18 930	2,5 (1,8-3,3)	15 3 382	4,4 (2,2-6,7)	16 3 391	4,7 (2,4-7,0)	5 813	6,1 (0,8-11,5)
Infections urinaires	366 26 330	13,9 (12,5-15,3)	249 18 794	13,2 (11,6-14,9)	43 3 365	12,8 (9,0-16,6)	56 3 367	16,6 (12,3-21,0)	18 803	22,4 (12,1-32,8)
Infections ORL	370 26 323	14,1 (12,6-15,5)	251 18 791	13,4 (11,7-15,0)	49 3 358	14,6 (10,5-18,7)	52 3 366	15,4 (11,2-19,6)	18 808	22,3 (12,0-32,5)
Infections du système nerveux	49 26 521	1,8 (1,3-2,4)	35 18 924	1,8 (1,2-2,5)	5 3 388	1,5 (0,2-2,8)	5 3 396	1,5 (0,2-2,8)	4 813	4,9 (0,1-9,7)
Infections périnatales	250 26 316	9,5 (8,3-10,7)	191 18 767	10,2 (8,7-11,6)	23 3 369	6,8 (4,0-9,6)	27 3 373	8,0 (5,0-11,0)	9 807	11,1 (3,9-18,4)
Autres infections	152 26 456	5,7 (4,8-6,7)	104 18 882	5,5 (4,4-6,6)	20 3 379	5,9 (3,3-8,5)	22 3 383	6,5 (3,8-9,2)	6 813	7,4 (1,5-13,3)
<b>Par type d'infection</b>										
Bactériennes	422 26 258	16,1 (14,5-17,6)	293 18 735	15,6 (13,8-17,4)	47 3 358	14,0 (10,0-18,0)	60 3 361	17,9 (13,3-22,4)	22 804	27,4 (15,9-38,8)
Virales	1 760 25 424	69,2 (66,0-72,5)	1 216 18 167	66,9 (63,2-70,7)	217 3 255	66,7 (57,8-75,5)	255 3 232	78,9 (69,2-88,6)	72 769	93,6 (72,0-115,2)
Fongiques	10 26 553	0,4 (0,1-0,6)	7 18 949	0,4 (0,1-0,6)	2 3 390	0,6 (0,0-1,4)	1 3 398	0,3 (0,0-0,9)	0 816	0,0 (0,0-0,0)
Parasitaires	2 26 559	0,1 (0,0-0,2)	1 18 953	0,1 (0,0-0,2)	0 3 392	0,0 (0,0-0,0)	0 3 399	0,0 (0,0-0,0)	1 815	1,2 (0,0-3,6)
Mycobactériennes	2 26 560	0,1 (0,0-0,2)	2 18 953	0,1 (0,0-0,3)	0 3 392	0,0 (0,0-0,0)	0 3 399	0,0 (0,0-0,0)	0 816	0,0 (0,0-0,0)
Non spécifiées	1 035 25 908	39,9 (37,5-42,4)	704 18 504	38,0 (35,2-40,9)	134 3 309	40,5 (33,6-47,3)	157 3 305	47,5 (40,1-54,9)	40 790	50,6 (34,9-66,3)
<b>Infections opportunistes</b>	58 26 524	2,2 (1,6-2,7)	36 18 931	1,9 (1,3-2,5)	7 3 386	2,1 (0,5-3,6)	10 3 393	2,9 (1,1-4,8)	5 813	6,2 (0,8-11,5)

\*Combothérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. Évmt : événement ; IC : intervalle de confiance ; PA : personne année ; TI : taux d'incidence.

Tableau 34. Modèle de Cox avec pondération sur l'inverse du score de propension pour le risque d'infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année de vie par localisation de l'infection

	Thiopurines vs Aucune HRa [IC95%]	Anti-TNF vs Aucune aHR [95%CI]	Anti-TNF vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Aucune aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Thiopurines aHR [95%CI]	Combithérapie* vs Anti-TNF aHR [95%CI]
<b>Toutes infections graves dans la 1<sup>ère</sup> année</b>	0,94 [0,83 - 1,07]	1,10 [0,95 - 1,27]	1,16 [0,97 - 1,39]	<b>1,36 [1,04 - 1,79]</b>	<b>1,44 [1,08 - 1,94]</b>	1,25 [0,92 - 1,69]
<b>Par localisation de l'infection</b>						
Infections pulmonaires	0,95 [0,80 - 1,14]	1,03 [0,83 - 1,28]	1,08 [0,83 - 1,40]	1,20 [0,80 - 1,78]	1,25 [0,82 - 1,92]	1,16 [0,75 - 1,81]
Infections gastrointestinales	0,83 [0,62 - 1,10]	1,29 [0,92 - 1,79]	<b>1,55 [1,03 - 2,35]</b>	1,82 [0,97 - 3,43]	<b>2,20 [1,12 - 4,35]</b>	1,42 [0,70 - 2,86]
Infections de la peau et des tissus sous-cutanés	1,88 [0,96 - 3,68]	1,21 [0,66 - 2,21]	0,64 [0,29 - 1,43]	3,23 [0,98 - 10,66]	1,72 [0,47 - 6,34]	2,67 [0,75 - 9,53]
Infections urinaires	1,00 [0,68 - 1,45]	1,28 [0,91 - 1,80]	1,29 [0,80 - 2,07]	1,18 [0,67 - 2,06]	1,18 [0,62 - 2,27]	0,92 [0,49 - 1,73]
Infections ORL	1,06 [0,76 - 1,49]	0,82 [0,56 - 1,21]	0,77 [0,48 - 1,25]	1,47 [0,83 - 2,61]	1,38 [0,73 - 2,62]	1,79 [0,92 - 3,49]
Infections du système nerveux	0,91 [0,32 - 2,58]	<b>0,35 [0,13 - 0,93]</b>	0,38 [0,10 - 1,46]	<b>3,23 [1,12 - 9,32]</b>	3,53 [0,87 - 14,37]	<b>9,34 [2,39 - 36,53]</b>
Infections périnatales	0,70 [0,42 - 1,16]	0,78 [0,42 - 1,48]	1,12 [0,51 - 2,46]	0,81 [0,38 - 1,72]	1,16 [0,48 - 2,80]	1,04 [0,40 - 2,71]
Autres infections	1,24 [0,74 - 2,08]	1,12 [0,60 - 2,11]	0,90 [0,42 - 1,94]	0,86 [0,28 - 2,64]	0,69 [0,21 - 2,30]	0,77 [0,22 - 2,69]
<b>Par type d'infection</b>						
Bactériennes	0,89 [0,63 - 1,24]	0,95 [0,64 - 1,39]	1,07 [0,66 - 1,73]	1,58 [0,91 - 2,73]	1,78 [0,96 - 3,31]	1,67 [0,87 - 3,19]
Virales	0,93 [0,79 - 1,09]	1,08 [0,89 - 1,32]	1,17 [0,92 - 1,48]	<b>1,52 [1,06 - 2,20]</b>	<b>1,64 [1,11 - 2,43]</b>	1,41 [0,94 - 2,12]
<b>Infections opportunistes</b>	0,82 [0,35 - 1,89]	1,04 [0,47 - 2,28]	1,27 [0,45 - 3,63]	2,88 [0,81 - 10,24]	3,53 [0,83 - 14,96]	2,78 [0,67 - 11,44]

\*Combithérapie : exposition aux thiopurines et à un anti-TNF. HRa [IC 95%] : hazard ratio [intervalle de confiance à 95%] ajusté par pondération sur l'inverse du score de propension pour : l'année de la grossesse, l'âge, les revenus, le statut pour la couverture médicale universelle complémentaire, l'indice de défavorisation sociale, la région de résidence, le type de MICI, la durée d'évolution de la MICI, les hospitalisations pour MICI pendant la grossesse, l'utilisation de corticoïdes et de salicylés pendant la grossesse, la gestité, l'assistance médicale à la procréation, la supplémentation en acide folique avant la conception, les hospitalisations en lien avec la grossesse, les autres hospitalisations pendant la grossesse, le lieu de fin de grossesse, les grossesses gémeillaires, l'accouchement par césarienne, le terme de grossesse, le poids pour l'âge gestationnel et le sexe féminin de l'enfant.

**Tableau 35. Incidence d'infections graves par localisation jusqu'à 1an**

	Évmt	TI/1000PA (IC 95%)	Age lors de l'hospitalisation (mois), médiane (quartiles)	Durée de l'hospitalisation (jours), médiane (quartiles)
<b>Infections pulmonaires</b>	<b>1366</b>	<b>53,3 (50,4-56,1)</b>	<b>3,0 [1,5 - 6,0]</b>	<b>3 [2 - 5]</b>
Pneumopathie	152	5,7 (4,8-6,7)	5,4 [2,3 - 8,8]	2 [1 - 4]
Autres infections respiratoires basses aiguës	1249	48,6 (45,9-51,3)	2,9 [1,5 - 5,6]	3 [2 - 5]
Absès pulmonaire	0			
Empyème pleural	3	0,1 (0,0-0,2)	1,5 [0,2 - 9,0]	6 [4 - 41]
<b>Infections gastrointestinales</b>	<b>662</b>	<b>25,2 (23,3-27,2)</b>	<b>6,3 [2,8 - 9,2]</b>	<b>2 [1 - 3]</b>
Infection intestinale	659	25,1 (23,2-27,0)	6,3 [2,8 - 9,2]	2 [1 - 3]
Hépatite virale	1	0,0 (0,0-0,1)	1,7 [1,7 - 1,7]	10 [10 - 10]
Infection biliaire	5	0,2 (0,0-0,4)	3,2 [0,9 - 3,2]	4 [0 - 4]
Absès hépatique	0			
<b>Infections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>84</b>	<b>3,2 (2,5-3,8)</b>	<b>6,0 [1,6 - 9,2]</b>	<b>2 [1 - 4]</b>
Érysipèle	3	0,1 (0,0-0,2)	5,2 [2,5 - 11,7]	1 [1 - 4]
Dermatophytoses et autres mycoses superficielles	1	0,0 (0,0-0,1)	11,1 [11,1 - 11,1]	1 [1 - 1]
Cellulite et absès	15	0,6 (0,3-0,9)	2,8 [0,8 - 10,2]	1 [1 - 4]
Herpes virus	49	1,8 (1,3-2,4)	4,7 [1,6 - 7,9]	2 [1 - 3]
Autres infections locales de la peau, buccale et des tissus sous-cutanés	18	0,7 (0,4-1,0)	8,8 [6,2 - 11,4]	1 [1 - 5]
<b>Infections urinaires</b>	<b>366</b>	<b>13,9 (12,5-15,3)</b>	<b>3,7 [1,5 - 6,6]</b>	<b>3 [2 - 4]</b>
Pyélonéphrite aiguë	333	12,6 (11,3-14,0)	3,7 [1,7 - 6,9]	3 [2 - 4]
Cystite aiguë	9	0,3 (0,1-0,6)	1,4 [1,1 - 3,4]	4 [2 - 5]
Infection urinaire non spécifié	32	1,2 (0,8-1,6)	2,9 [1,4 - 6,1]	3 [2 - 5]
<b>Infections ORL</b>	<b>370</b>	<b>14,1 (12,6-15,5)</b>	<b>2,6 [1,3 - 7,5]</b>	<b>1 [1 - 2]</b>
Mastoiïdite	6	0,2 (0,0-0,4)	9,0 [8,1 - 10,5]	6 [4 - 6]
Nasopharyngite	0			
Rhinite	240	9,1 (7,9-10,3)	1,8 [1,0 - 3,0]	1 [1 - 2]
Sinusite	2	0,1 (0,0-0,2)	10,2 [9,9 - 10,4]	3 [2 - 4]
Pharyngite	28	1,1 (0,7-1,4)	6,1 [3,6 - 7,9]	1 [1 - 2]
Absès pharyngé, rétropharyngé et parapharyngé	0			
Angine	5	0,2 (0,0-0,4)	6,3 [5,6 - 7,5]	1 [1 - 2]
Laryngite et épiglottite	3	0,1 (0,0-0,2)	6,6 [3,8 - 8,8]	2 [1 - 4]
Infections aiguës des voies respiratoires supérieures de sites multiples et non précisés	8	0,3 (0,1-0,5)	1,5 [0,5 - 2,8]	2 [1 - 3]
Infection de l'oreille externe et otite moyenne aiguë	83	3,1 (2,5-3,8)	8,7 [5,5 - 11,1]	2 [0 - 3]
<b>Infections du système nerveux</b>	<b>49</b>	<b>1,8 (1,3-2,4)</b>	<b>1,3 [0,7 - 2,4]</b>	<b>4 [2 - 7]</b>
Méningite virale	30	1,1 (0,7-1,5)	1,2 [0,8 - 1,7]	3 [2 - 4]
Méningite bactérienne	18	0,7 (0,4-1,0)	2,4 [0,3 - 4,7]	9 [5 - 21]
Encéphalite et autres infections neurologiques	4	0,2 (0,0-0,3)	4,9 [1,4 - 7,5]	1 [0 - 18]
<b>Infections périnatales</b>	<b>250</b>	<b>9,5 (8,3-10,7)</b>	<b>0,0 [0,0 - 0,2]</b>	<b>6 [4 - 8]</b>
Infection périnatale bactérienne	6	0,2 (0,0-0,4)	0,5 [0,2 - 0,8]	4 [2 - 7]
Infection périnatale virale	189	7,2 (6,1-8,2)	0,0 [0,0 - 0,0]	6 [5 - 8]
Autres infections périnatales	57	2,2 (1,6-2,7)	0,3 [0,0 - 0,7]	4 [3 - 7]
<b>Autres infections</b>	<b>152</b>	<b>5,7 (4,8-6,7)</b>	<b>2,2 [1,2 - 5,1]</b>	<b>2 [1 - 4]</b>
Infection musculo-squelettique	11	0,4 (0,2-0,7)	9,7 [8,0 - 11,3]	3 [3 - 6]
Infections de l'œil	1	0,0 (0,0-0,1)	5,7 [5,7 - 5,7]	1 [1 - 1]
Infections des prothèses, implants et greffons	1	0,0 (0,0-0,1)	2,7 [2,7 - 2,7]	0 [0 - 0]
Péricardite, myocardite et endocardite aiguës infectieuses	1	0,0 (0,0-0,1)	1,9 [1,9 - 1,9]	7 [7 - 7]
Virus de l'immunodéficience humaine	0			
Septicémie, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) d'origine infectieuse et choc septique	31	1,2 (0,8-1,6)	2,6 [0,5 - 5,0]	6 [3 - 17]
Infections bactériennes	2	0,1 (0,0-0,2)	0,8 [0,7 - 1,0]	6 [2 - 10]
Infections virales	74	2,8 (2,2-3,4)	1,9 [1,2 - 3,2]	2 [1 - 3]
Mycoses	5	0,2 (0,0-0,4)	0,6 [0,5 - 1,9]	1 [1 - 1]
Parasites	2	0,1 (0,0-0,2)	4,1 [4,1 - 4,1]	8 [8 - 8]
Infections mycobactériennes	0			
Maladies infectieuses non spécifiées	25	0,9 (0,6-1,3)	3,0 [1,3 - 9,2]	2 [1 - 4]

Évmt : événement ; TI/1000PA : taux d'incidence pour 1000 patients année.

## 10.4 Discussion

Cette étude nationale en vie réelle décrit les infections graves chez plus de 25 000 enfants nés de mères atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nous avons observé que l'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF en monothérapie n'augmentait pas le risque d'infection grave au cours de la première année de vie. Les enfants exposés à la combothérapie présentaient un taux accru d'infections graves au cours de la première année de vie, en particulier les infections du système nerveux et les infections virales. L'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF, seuls ou associés, n'augmentait pas le risque d'infections graves au cours de la deuxième à la cinquième année de vie.

Comme d'autres études, nous avons observé que les thiopurines en monothérapie n'augmentaient pas le risque d'infections graves au cours des premières années de vie (39,41–44,90). L'étude de Bröms G et *col.* a retrouvé une augmentation des taux d'infections avec les immunosuppresseurs mais elle incluait des femmes exposées aux thiopurines et également, au méthotrexate, au leflunomide, aux corticoïdes, à la ciclosporine, au cyclophosphamide, au tacrolimus, à l'acitrétine, à la photothérapie ou à l'hydroxychloroquine (93). Nous n'avons pas observé que les anti-TNF en monothérapie augmentaient le risque d'infection grave au cours de la première année de vie. Ceci confirme la conclusion d'une méta-analyse récente par Gubatan J et *col.*, qui incluait 8000 patients de plusieurs pays (92). Toutefois, cette méta-analyse n'a pas distingué les femmes qui ont reçu une biothérapie en monothérapie ou associée aux thiopurines. De plus, les études récentes de Mahadevan U et *col.* (41) et de Kanis SL et *col.* (90) n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse. L'étude américaine de Mahadevan U et *col.* qui a inclus 1490 grossesses et l'étude néerlandaise de Kanis SL et *col.* qui a inclus 1000 grossesses n'ont trouvé aucune association entre l'exposition *in utero* aux anti-TNF et/ou aux thiopurines et les infections graves. La présente étude est la première à montrer que les enfants exposés à la combothérapie présentent un taux augmenté d'infections graves au cours de leur première année de vie. Dans notre étude, 816 femmes (3,1%) ont été exposées à la combothérapie ; elles étaient 60 dans l'étude de Kanis SL et *col.* et 216 dans l'étude de Mahadevan U et *col.* Notre étude avait une puissance suffisante pour détecter ce risque augmenté d'infections graves avec la combothérapie.

Cette présente étude s'inscrit dans la continuité d'un précédent travail d'une partie de notre équipe (Kirchgesner J et *col.*) montrant que le risque d'infection grave chez les adultes

atteints de MICI était augmenté avec les thiopurines, les anti-TNF, et surtout avec la combothérapie (10). Dans cette étude, nous avons évalué les hospitalisations pour infections plutôt que la prescription d'antibiotiques, car les hospitalisations sont plus représentatives des infections graves et permettent d'évaluer les infections non bactériennes. Cependant, il faut noter que certaines hospitalisations peuvent résulter d'une mesure de précaution en raison de l'exposition *in utero* à des médicaments et non de la gravité de l'infection. Les nourrissons exposés *in utero* aux anti-TNF ont des taux sériques de cette biothérapie qui dépassent ceux de leur mère. La demi-vie des anti-TNF est 2 à 4 fois plus longue chez les nourrissons que chez les adultes. Les taux sériques d'anti-TNF sont détectables jusqu'à l'âge de 12 mois chez les nourrissons exposés *in utero* (48,49). Le placenta métabolise les thiopurines, et certains des métabolites traversent le placenta, mais à des niveaux plus faibles chez l'enfant que chez sa mère (31,95). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le risque augmenté d'infections graves au cours de la première année de vie après une exposition *in utero* à la combothérapie est probablement dû à un effet de ces médicaments chez l'enfant. Comme l'augmentation du risque d'infection grave n'est observée que pour la combothérapie et non pour les thiopurines ou les anti-TNF en monothérapie, il pourrait exister un effet potentialisateur de la combothérapie. Comme ce surrisque disparaît après la première année de vie, cela suggère que ces médicaments n'altèrent pas de façon permanente le système immunitaire.

Cette étude présente des limites. Tout d'abord, comme des études publiées précédemment et faites à partir des bases de données du SNDS, des algorithmes plutôt que des données cliniques ont été utilisés pour identifier les patients atteints de MICI (76,96), les grossesses (76) et les infections graves (10). Néanmoins, la validité de l'âge maternel, du type d'accouchement, de l'âge gestationnel et du poids de naissance a été démontrée précédemment (67). De plus, dans cette base de données, il a été démontré que les diagnostics d'infection nécessitant une hospitalisation et le type d'infection étaient exacts dans respectivement 97 % et 98 % des cas (94). Deuxièmement, de manière surprenante, nous avons trouvé moins d'infections du système nerveux chez les enfants exposés aux anti-TNF que chez les enfants non exposés (aHR 0,35 ; 95%CI : 0,13-0,93). Il est possible que les parents aient été plus attentifs à l'exposition aux infections.

La présente étude présente également un certain nombre de forces. Tout d'abord, il s'agit de l'étude publiée sur ce sujet avec la plus grande taille d'échantillon. Cela a permis

d'analyser les sites d'infection et les expositions rares telles que la combothérapie. Deuxièmement, l'algorithme actuel permet d'identifier 95% des couples mère-enfant en France avec des informations complètes sur la délivrance des médicaments et des hospitalisations. Troisièmement, il s'agit d'une cohorte nationale et non sélectionnée d'enfants nés de femmes atteintes de MICI au cours de neuf années récentes, c'est-à-dire à l'ère de l'utilisation massive des biothérapies. Quatrièmement, les principaux et nombreux facteurs de confusion, notamment la gravité de la maladie, ont été pris en compte à l'aide d'un score de propension.

En conclusion, cette étude suggère que l'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF en monothérapie n'augmente pas le risque d'infections graves au cours des cinq premières années de vie chez les enfants nés de mères atteintes de MICI. Notre constat d'un risque modérément accru d'infections graves au cours de la première année de vie associé à l'exposition *in utero* à la combothérapie doit être pris en compte par les médecins et mis en balance avec les risques de rechute de la MICI pendant la grossesse si la combothérapie est « désescaladée » aux thiopurines ou aux anti-TNF en monothérapie. En effet, les MICI actives pendant la grossesse sont associées à des complications telles que la césarienne, la prématurité et le petit poids de naissance (76).

# 11 Discussion générale

## 11.1 Rappel des principaux résultats des trois études

Ce travail fournit une analyse détaillée de 36 654 grossesses chez 160 515 femmes atteintes de MICI et des enfants qui en sont issus, par une étude nationale française en vie réelle entre 2010 et 2019.

Notre premier travail montre que les grossesses avec MICI se terminent plus fréquemment par des naissances prématurées, des petits poids de naissance pour l'âge gestationnel et des césariennes, et donnent plus souvent lieu à des hospitalisations en lien avec la grossesse, comparé aux grossesses sans MICI. Par ailleurs, la MC et les MICI actives avant et pendant la grossesse sont plus fortement associées à ces complications. De plus, les MICI actives pendant la grossesse étaient associées à plus de mort-nés et de naissances de grands prématurés. Par ailleurs, l'activité de la MC a tendance à diminuer pendant la grossesse alors que l'activité de la RCH reste inchangée.

Notre deuxième travail décrit l'utilisation des médicaments et leur sécurité d'emploi pendant la grossesse chez les femmes atteintes d'une MICI. Nous avons observé que l'exposition aux thiopurines en monothérapie pendant la grossesse avait diminué de moitié (de 15,3% à 8,3%) entre 2010 et 2018, tandis que l'exposition aux anti-TNF en monothérapie avait été multipliée par trois (de 7,9% à 18,2%). Les grossesses exposées aux thiopurines, seules ou en combinaison avec un anti-TNF, ont plus fréquemment donné lieu à des naissances prématurées et à des nouveau-nés avec un gros poids pour l'âge gestationnel, comparé aux grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie ou aux grossesses non exposées. Par ailleurs, les grossesses exposées aux thiopurines en monothérapie se sont plus fréquemment terminées par des mort-nés que les grossesses non exposées. En revanche, les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie n'étaient pas associées à ces résultats de grossesse défavorable.

Notre troisième travail décrit le risque d'infections graves chez 26 561 enfants nés de ces mères atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nous avons observé que l'exposition *in utero* aux thiopurines ou aux anti-TNF en monothérapie n'augmentait pas le risque d'infection grave au cours de la première année de vie. Les enfants exposés à la combothérapie thiopurines et anti-TNF présentaient en revanche des taux accrus d'infections



graves au cours de la première année de vie, en particulier d'infections du système nerveux et d'infections virales. L'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF, seuls ou associés, n'augmentait pas le risque d'infections graves au cours de la deuxième à la cinquième année de vie.

## 11.2 Implications pratiques pour les femmes enceintes

L'évaluation de l'activité de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin est la première condition avant d'envisager une grossesse chez ces patientes. En effet, une maladie active avant la grossesse est prédictive d'une maladie active et de complications pendant la grossesse : mort-nés, naissances de prématurés et de grands prématurés, petits poids de naissance pour l'âge gestationnel, césariennes et hospitalisations en lien avec la grossesse. Ainsi, tout doit être mis en œuvre avant et pendant la grossesse pour obtenir et maintenir la rémission clinique de la MICI. De plus, la décision de « désescalader » le traitement des MICI avant la grossesse doit être prise avec prudence pour éviter une poussée de la maladie.

Chez une patiente atteinte d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en rémission clinique, la question à laquelle il faut répondre est l'éventuelle toxicité des médicaments des MICI pour la grossesse et pour l'enfant exposé *in utero*. Les thiopurines entraînent plus de mort-nés et plus de naissances prématurées mais pas plus d'infections graves chez les enfants exposés *in utero*. Ainsi, chez une patiente sous thiopurines en monothérapie, il faudra mettre en balance le risque de la poursuite des thiopurines avec le risque de poussée de la maladie en cas d'arrêt du médicament avant la grossesse. Une alternative est d'arrêter les thiopurines et de les remplacer par un traitement par anti-TNF en monothérapie qui n'est ni associé à des complications pendant la grossesse ni à plus d'infections graves chez l'enfant exposé *in utero*. Chez une patiente sous anti-TNF en monothérapie avant la grossesse et en rémission clinique de la MICI, il convient de poursuivre les anti-TNF pendant toute la grossesse car cette biothérapie n'est ni associée à des complications pendant la grossesse ni à plus d'infections graves chez l'enfant exposé *in utero*. Chez une patiente sous combothérapie thiopurines et anti-TNF avant la grossesse et en rémission clinique de la MICI, il faudra mettre en balance le risque dû aux thiopurines en cas de poursuite de la combothérapie pendant toute la grossesse, ainsi que le risque d'infections graves chez les enfants exposés *in utero* avec les risques de rechute de la MICI pendant la

grossesse si la combothérapie est désescaladée aux thiopurines ou aux anti-TNF en monothérapie. En effet, les MICI actives pendant la grossesse sont aussi associées à des complications de la grossesse. On pourrait penser que pour les malades les moins sévères, on peut passer à un traitement par anti-TNF en monothérapie, alors que pour les malades les plus sévères, il faut poursuivre la combothérapie pendant toute la grossesse.

Ces propositions qui émanent des résultats des travaux présentés dans cette thèse sont proches des recommandations européennes de 2015 et américaines de 2016 (Tableau 1) en dehors des patientes sous monothérapie par thiopurines. En effet, ces recommandations suggèrent de poursuivre les thiopurines pendant toute la grossesse alors que nous avons montré qu'elles étaient associées à plus de mort-nés et plus de naissances prématurées. Il faudra en effet mettre en balance le risque de la poursuite des thiopurines avec le risque de poussée de la maladie en cas d'arrêt du médicament avant la grossesse.

### 11.3 Les questions restantes

Il reste de nombreuses questions entourant la grossesse des patientes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, en particulier sur l'utilisation des médicaments.

Premièrement, les anti-TNF traversent le placenta, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et sont retrouvés en concentration plus forte chez l'enfant que chez la mère (31,48,49). Ainsi, le nourrisson est particulièrement exposé aux anti-TNF dans la 1<sup>ère</sup> année de vie si les anti-TNF ont été poursuivis au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Sur ce point, les recommandations européennes et américaines divergent (Tableau 1). Les recommandations américaines suggèrent la poursuite des anti-TNF pendant toute la grossesse (18) alors que les recommandations européennes suggèrent d'arrêter si possible les anti-TNF au 3<sup>ème</sup> trimestre (dernière injection avant 24SA) (20). Cette question nécessite de nouvelles analyses en particulier sur deux points : n'inclure que des femmes sous anti-TNF durant les deux premiers trimestres de la grossesse et ajuster sur la sévérité de la MICI durant ces deux premiers trimestres de grossesse. Ainsi, après prise en compte de ce biais d'indication (poursuite de la combothérapie au troisième trimestre uniquement chez les patientes avec MICI les plus graves qui sont aussi les plus à risque de complications pendant la grossesse), on pourrait

évaluer les risques associés à l'exposition au troisième trimestre et ainsi fournir des arguments pour proposer ou non d'arrêter les anti-TNF au troisième trimestre de la grossesse.

Ensuite, depuis 2015, de nouveaux médicaments des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été commercialisés : le vedolizumab (96), l'ustekinumab (97) et le tofacitinib (98). Les données préliminaires sur la sécurité d'emploi de ces médicaments pendant la grossesse sont rassurantes mais les quelques études publiées ne portent que sur quelques dizaines de grossesses (99). Ces effectifs ne permettent pas d'avoir des conclusions définitives sur la sécurité d'emploi de ces médicaments, c'est pourquoi il est pour le moment recommandé, à titre de précaution, d'éviter si possible une grossesse exposée à ces nouveaux médicaments. Une étude utilisant le SNDS permettrait d'avoir des effectifs plus importants de grossesses exposées à ces nouveaux médicaments et ainsi d'apporter des réponses à ces femmes. Malheureusement, les patientes utilisant ces nouveaux traitements ont bien souvent les MICI les plus sévères, n'ayant pas répondu aux thiopurines et aux anti-TNF et donc l'arrêt de ces traitements avant la grossesse est difficilement envisageable sans entraîner une poussée de la maladie.

Par ailleurs, d'autres complications chez l'enfant n'ont pas été évaluées dans nos travaux : cancers, malformations congénitales et maladies auto-immunes par exemple. Aucune étude n'a retrouvé d'augmentation de risque pour ces complications avec les médicaments des MICI. Cependant pour ces événements rares, des effectifs importants sont probablement nécessaires pour mettre en évidence d'éventuelles augmentations de risque. Enfin, nous n'avons pas étudié le rôle de l'exposition paternelle à ces traitements, mais il n'existe pas d'inquiétude particulière sur ce point.

#### 11.4 Les essais randomisés et la pharmaco-épidémiologie

Des données fiables pour la pratique clinique sont nécessaires pour de nombreuses questions médicales : efficacité et tolérance de nouveaux traitements avant leur commercialisation, connaissance des effets indésirables en vie réelle, place de chaque médicament dans l'algorithme de traitement d'une pathologie ou encore coût/efficacité d'un traitement. La pharmaco-épidémiologie inclut l'étude de l'efficacité et de la tolérance des médicaments en vie réelle par une approche observationnelle. Cependant, depuis de nombreuses décennies, les essais contrôlés randomisés sont la référence dans ce domaine.

### *11.4.1 Les essais randomisés*

Les propriétés inhérentes aux essais randomisés en font le moyen le plus fiable d'évaluer les traitements médicaux. Lorsqu'ils sont correctement conçus, exécutés, avec une puissance suffisante et une analyse appropriée, les essais randomisés donnent la meilleure estimation de l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention médicale. Les principales caractéristiques des essais randomisés qui diffèrent des études de pharmaco-épidémiologie sont la randomisation et l'aveugle.

La randomisation est l'affectation aléatoire (tirage au sort) des patients à un groupe de traitement ; elle empêche le biais d'indication. La randomisation permet ainsi de s'assurer que les facteurs de confusion sont répartis de manière aléatoire entre les groupes. Ceci est vrai que les facteurs de confusions puissent être mesurés ou non.

L'affectation aléatoire à un groupe de traitement peut se faire à l'insu des patients uniquement (simple aveugle) ou également à l'insu des chercheurs et des cliniciens (double aveugle). L'aveugle permet d'éviter le biais de classement (bien que certains essais randomisés ne soient pas réalisés en aveugle). On peut aussi dire que la randomisation permet la comparabilité initiale des groupes et que l'aveugle permet de maintenir cette comparabilité durant le suivi.

Pour ces raisons (la randomisation et le double aveugle), qui empêchent les biais d'indication, de confusion et de classement, les essais randomisés permettent d'obtenir une estimation non biaisée de l'effet du traitement en évitant de retrouver des associations fausses ou indirectes. C'est pourquoi ils sont la méthodologie de référence pour estimer l'effet du traitement, relatif et absolu et sont donc les plus utiles pour la prise de décision clinique.

Les essais randomisés bien conçus et bien conduits ont une bonne validité interne. C'est particulièrement le cas lorsque l'effectif de la population étudiée est important. Cependant, un essai randomisé peut produire une estimation de l'effet du traitement non généralisable au-delà de la population étudiée, malgré sa validité interne. En effet, c'est la principale limite des essais randomisés, même s'ils ont été bien conçus : la généralisabilité des résultats due à des critères d'inclusion et/ou d'exclusion stricts. Une étude a montré que la plupart des patients atteints de MICI modérée à sévère évalués en consultation ne répondaient pas aux critères d'inclusion des protocoles des essais randomisés des nouvelles

biothérapies (100). Les patients n'étaient pas inclus principalement car ils avaient une maladie sténosante ou fistulisante, qu'ils prenaient de fortes doses de corticoïdes, qu'ils avaient des comorbidités, ou avaient déjà été exposés à une biothérapie. Ainsi, seulement 34% des patients avec une maladie de Crohn et 26% de ceux avec une rectocolite hémorragique étaient incluables dans les récents essais des biothérapies des MICI (100). Ceci n'est pas seulement vrai dans les MICI, mais aussi par exemple en oncologie (101). En revanche, après commercialisation de ces biothérapies, on les utilise pour toute la population ou presque, et non pour cette population hyper-sélectionnée des essais randomisés. Une évaluation de ces médicaments doit donc être faite dans la population générale après leur commercialisation.

Cette question de généralisabilité des essais randomisés est encore plus valable dans la population des femmes enceintes. En effet, ces dernières sont exclues des essais médicamenteux, quel que soit la pathologie, pour éviter des complications de la grossesse ou chez l'enfant exposé *in utero*. Il faut souvent de nombreuses années après commercialisation des médicaments pour que des femmes aient été exposées par accident ou par absence d'alternative thérapeutique validée pendant la grossesse, et pour que des données soient disponibles. À partir de ces dernières, on peut autoriser ou non, secondairement, l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse.

Parmi les autres limites des essais randomisés figurent la durée du suivi courte, les effectifs limités, et le coût important de sa réalisation. Lorsqu'ils sont longs et/ou avec de grands effectifs, les coûts peuvent augmenter de façon spectaculaire. Mais s'ils ne le sont pas, cela peut entraîner une puissance insuffisante pour détecter l'effet du traitement et, plus fréquemment, les événements indésirables rares.

#### 11.4.2 La pharmaco-épidémiologie

Les études observationnelles de pharmaco-épidémiologie incluent les cohortes, les études cas-témoins et les études transversales. La principale différence de ces études, comparée aux essais randomisés, est que l'intervention ou le traitement n'est pas aléatoire mais choisi par le patient ou son médecin. Cela rend plus difficile de conclure à une différence d'efficacité de deux médicaments car le biais d'indication ou les facteurs de confusion peuvent expliquer les différences observées. En particulier, le biais d'indication est un problème difficile à résoudre dans le cadre de la pharmaco-épidémiologie. Mais il existe des

méthodologies permettant de prendre en compte ce biais d'indication, par exemple par l'utilisation de méthodes fondées sur des scores de propension. La principale force de ces études observationnelles de pharmaco-épidémiologie est leur généralisabilité du fait de critères d'inclusion et d'exclusion bien plus larges que dans les essais randomisés. Elles ont donc une bonne validité externe. Les autres forces sont des périodes d'étude plus longues, des effectifs plus importants permettant de détecter des effets indésirables rares et/ou de survenue retardée par rapport à l'exposition, et pour les études utilisant une base de données médico-administrative un coût généralement plus faible.

Malgré ces limites, les études de pharmaco-épidémiologie fournissent également des données fiables et utiles pour l'efficacité et la tolérance des médicaments, par exemple pour la pharmacovigilance après commercialisation d'un médicament. Le benfluorex (Mediator®), un antidiabétique a pendant plusieurs années été suspecté d'entraîner des valvulopathies cardiaques mais cet effet indésirable étant rare, il a fallu une étude réalisée à l'échelle nationale française pour mettre en évidence ce surrisque (102). Dans le domaine de la gastroentérologie, l'olmesartan, un antihypertenseur était suspecté d'entraîner une entéropathie sur des cas rapportés de quelques dizaines de patient. C'est à nouveau une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée à l'échelle nationale française qui a permis de confirmer la présence de ce surrisque (103). Par ailleurs, il est bien admis que les études observationnelles sont utiles pour définir l'histoire naturelle des maladies, leurs facteurs de risque et leurs marqueurs pronostiques. Cependant, les études observationnelles, dans lesquelles le bénéfice et les risques d'un traitement sont quantifiés, font l'objet de critiques parce que le biais d'indication et les facteurs de confusion rendent difficile de retenir que les associations retrouvées sont causales. Néanmoins, il existe des méthodologies permettant de prendre en compte ce biais d'indication, par exemple par l'utilisation de méthodes basées sur des scores de propension. Les études de pharmaco-épidémiologie sont ainsi le pilier de la pharmacovigilance. En effet, ces études sont précieuses pour détecter et confirmer les effets indésirables une fois qu'un médicament a été commercialisé. Ainsi, après une évaluation de l'efficacité d'un médicament par un essai contrôlé randomisé, les études de pharmaco-épidémiologie sont capables d'évaluer s'ils sont efficaces dans la pratique clinique quotidienne, qui comprend souvent des groupes de patients plus hétérogènes et des critères d'inclusion moins restreints que ceux d'un essai contrôlé randomisé. Par exemple, après commercialisation des biosimilaires de l'infliximab, deux études ont confirmé que ces

biosimilaires étaient aussi efficaces et sûrs que le médicament de référence (Remicade®) (65,66).

La France est en situation de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie très utiles grâce au SNDS qui est probablement la base de données médico-administrative la plus grande et exhaustive au monde. En effet, en France, depuis 2006, le régime général de sécurité sociale (87% de la population française) alimente le SNDS et les autres régimes (notamment celui des agriculteurs et des indépendants) ont fait de même dans les années suivantes. C'est depuis 2019 que tous les régimes de sécurité sociale (>99% de la population française) alimentent le SNDS pour réaliser des études à l'échelle nationale. D'autres pays sont dans cette situation, comme le Danemark, la Suède ou les Pays-Bas. Mais ces derniers comptent moins d'habitants que la France. Les USA possèdent eux aussi de grandes bases de données médico-administratives comme OptumLabs Data Warehouse qui regroupe 160 millions d'américains. Cependant cette dernière n'est pas exhaustive dans le temps. En effet, aux USA, l'affiliation à une assurance de santé est associée à l'emploi. Chaque entreprise souscrit pour ses salariés un contrat d'assurance santé. Ainsi, à chaque changement d'emploi (ce qui est fréquent), un patient passe d'une assurance santé à une autre, souvent sans suivi possible, limitant l'exploitation de cette base de données lorsqu'un suivi de plusieurs années est nécessaire. Pour toutes ces raisons, en France, le SNDS est un outil exceptionnel pour réaliser des études de pharmaco-épidémiologie, et à ce jour cet outil est largement sous-exploité.

L'un des tout premiers travaux ayant utilisé les données du SNDS pour investiguer une problématique en lien avec la grossesse est celui réalisé conjointement par l'ANSM et la CNAM sur l'utilisation et les risques de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (17,54–56). Le résumé des caractéristiques du produit stipule depuis 1986 que l'acide valproïque est associé à des malformations congénitales et depuis 2006 qu'il est associé à des troubles neuro-développementaux. Ces travaux ont utilisé un algorithme proche de celui présenté dans le Tableau 2 et utilisé dans cette thèse pour identifier les grossesses en France entre 2007 et 2014. La première étude a montré que l'acide valproïque était encore utilisé au cours d'environ 1100 grossesses par an en France en 2014, principalement pour l'épilepsie et des troubles bipolaires (17). Une deuxième étude a montré que chez ces femmes enceintes, entre 2007 et 2014, l'exposition *in utero* à l'acide valproïque était associée à des risques fortement accrus de malformations congénitales majeures : spina bifida, communication inter-ventriculaire et inter-auriculaire cardiaque, atrésie de l'artère pulmonaire, hypoplasie du

ventricule gauche cardiaque, fente palatine, atrésie anorectale, hypospadias et polydactylie pré-axiale (54). La troisième étude a montré dans cette même population une augmentation de l'ordre de 4 à 5 fois du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero* (55). Ainsi ces travaux observationnels, ont confirmé en vie réelle, des données déjà connues et ils ont permis de mettre en évidence l'ampleur du problème et sa persistance dans les années 2010 en France. Ces travaux ont ainsi fourni des arguments forts en faveur de la mise en place de mesures de réduction du risque. De telles mesures, notamment l'application de nouvelles conditions de prescription et de délivrance à partir de 2015, ont permis entre 2015 et 2020 en France, de réduire de 62% l'utilisation de l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer (de 67 000 à 28 000 femmes en âge de procréer exposées par an) et de 80% le nombre de grossesse exposées (de 1100 à 240 grossesses par an) (données non encore publiées).

#### 11.4.3 Essais randomisés ou pharmaco-épidémiologie ?

Un faux "conflit" entre les partisans des essais contrôlés randomisés et des études de pharmaco-épidémiologie s'est créé. Les deux types d'études ont des objectifs utiles, souvent complémentaires et qui se potentialisent, et chacun peut apporter des preuves que l'autre ne fournit pas. Les essais contrôlés randomisés et les études de pharmaco-épidémiologie ont tous deux des forces et des faiblesses. Les deux fournissent des réponses imparfaites, en raison du design de ces études, des critères d'inclusion et d'exclusion et des méthodes d'analyse des données. On se pose également la question de l'écart observé entre l'efficacité dans les essais et l'efficacité en vie réelle des médicaments. Des études de pharmaco-épidémiologie bien conçues, parallèlement à des essais contrôlés randomisés plus généralisables, contribueront à combler cet écart.

La prise en compte de multiples sources de preuves est indispensable pour la prise de décision clinique. À la lumière de ce qui précède, les deux types d'études (essais contrôlés randomisés et études de pharmaco-épidémiologie) doivent être utilisés pour prendre des décisions cliniques. Les études de pharmaco-épidémiologie doivent être particulièrement bien conçues, analysées et présentées pour qu'elles soient utiles et comprises pour les cliniciens. Cependant, il faut admettre que lorsque les résultats d'essais randomisés et d'études de pharmaco-épidémiologie dans des populations de patients similaires sont contradictoires, les



résultats d'essais contrôlés randomisés bien conçus et exécutés sont plus susceptibles d'estimer l'effet du traitement sans biais. Cependant, lorsque les études de pharmaco-épidémiologie sont bien conçues et exécutées, elles peuvent confirmer et étendre les résultats des essais contrôlés randomisés et montrer que le traitement fonctionne dans des groupes souvent exclus des essais contrôlés randomisés, comme les femmes enceintes, les personnes âgées, les très jeunes et les patients présentant des comorbidités.

### 11.5 Forces et limites

Nos travaux présentent plusieurs forces. Premièrement, ils s'appuient sur une large cohorte non sélectionnée de femmes atteintes de MICI dont la grossesse s'est déroulée au cours de neuf années récentes, c'est-à-dire à l'époque où l'utilisation des biothérapies est très répandue. Deuxièmement, ces études en vie réelle, à grande taille d'échantillon ont permis d'analyser des complications rares de la grossesse et chez le nourrisson, telles que les mort-nés, les naissances de grands prématurés et la localisation et le type d'infection chez l'enfant. Il a aussi été possible d'évaluer les expositions rares comme la combothérapie. Troisièmement, le SNDS est une base de données exhaustive comprenant des données sur la délivrance des médicaments, les hospitalisations et les interventions chirurgicales, couvrant plus de 99 % de la population française (environ 66 000 000 de personnes). L'algorithme développé au sein du GIS EPI-PHARE permet d'identifier 95% des couples mère-enfant en France. Quatrièmement, les principaux et nombreux facteurs de confusion, notamment la gravité de la maladie, ont pu être pris en compte à l'aide d'un score de propension.

Nos travaux présentent également des limites. Tout d'abord, comme des études publiées précédemment et faites à partir des bases de données du SNDS, des algorithmes plutôt que des données cliniques ont été utilisés pour identifier les patients atteints de MICI (76,96), les grossesses (76) et les infections graves (10). Néanmoins, la validité de l'âge maternel, du type d'accouchement, de l'âge gestationnel et du poids de naissance a été démontrée précédemment (67). De plus, dans cette base de données, il a été démontré que les diagnostics d'infection nécessitant une hospitalisation et le type d'infection étaient exacts dans respectivement 97 % et 98 % des cas (94). Deuxièmement, le SNDS ne contient pas toutes les données cliniques permettant d'évaluer précisément l'activité des MICI. Nous avons donc utilisé des données indirectes pour estimer l'activité de la maladie, telles que l'utilisation de

corticoïdes ou de budésonide, l'initiation de thiopurines/biothérapies, l'hospitalisation ou la chirurgie en lien avec les MICI. Cependant, ces proxys pourraient ne pas inclure des poussées minimales de MICI. De plus, l'indication des corticoïdes n'était pas disponible dans le SNDS, cependant, seulement 3,5% de patientes enceintes atteintes de MICI présentaient également des rhumatismes inflammatoires, qui pourrait nécessiter un traitement par corticoïdes. Troisièmement, certaines fausses couches spontanées peuvent avoir été manquées parce qu'elles n'ont pas nécessité d'hospitalisation ou de traitement et n'ont donc pas pu être identifiées sur le SNDS. Cependant, les données concernant les grossesses avec accouchement sont complètes. Quatrièmement, l'indication de la césarienne n'était pas disponible dans notre base de données, par conséquent, ce résultat inclut les césariennes programmées et les césariennes d'urgence. Cinquièmement, le poids de naissance était manquant pour 22,1% des grossesses avec accouchement car il n'a été enregistré administrativement dans le séjour d'accouchement du PMSI. Il s'agit d'un biais non différentiel, qui n'est en effet pas lié aux MICI ou à leurs traitements. Sixièmement, une confusion résiduelle ne peut être exclue car certains prédicteurs des complications de la grossesse n'étaient pas disponibles : tabagisme, obésité et caractéristiques socio-économiques du père.

## 11.6 Conclusions générales sur les grossesses & MICI

La problématique de la grossesse chez les patientes atteintes d'une MICI est fréquente pour le gastro-entérologue. En effet, les MICI sont des maladies non rares (0,5% de la population française) et touchent pour moitié les femmes qui ont le plus souvent entre 20 et 40 ans, âge de la procréation. Les essais randomisés excluent généralement les femmes enceintes, notamment dans les études concernant les MICI. Nous avons adapté et utilisé un algorithme permettant d'identifier et d'étudier 36 654 grossesses chez les patientes avec MICI, en France entre 2010 et 2019, à partir des données du SNDS.

Nos travaux montrent que les grossesses avec MICI se terminent plus fréquemment par des naissances prématurées, des petits poids de naissance pour l'âge gestationnel, des césariennes et des hospitalisations en lien avec la grossesse, comparé aux grossesses sans MICI. Par ailleurs, les MICI actives avant et pendant la grossesse sont plus fortement associées à ces complications ainsi qu'à un plus grand nombre de mort-nés et de naissances de grands prématurés. Les grossesses exposées aux thiopurines, seules ou en combinaison avec un anti-

TNF, ont plus fréquemment donné lieu à des mort-nés, des naissances prématurées et des gros poids pour l'âge gestationnel, comparé aux grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie ou aux grossesses non exposées. En revanche, les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie n'étaient pas associées à ces résultats de grossesse défavorables. L'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF en monothérapie n'augmentait pas le risque d'infection grave au cours des cinq premières années de vie. Les enfants exposés à la combothérapie présentaient un taux accru d'infections graves au cours de la première année de vie, en particulier les infections du système nerveux et les infections virales.

Nos travaux ont permis d'étudier à partir de données récentes, des évènements rares comme la grande prématurité ou les mort-nés, des expositions rares comme la combothérapie, et de comparer entre eux les différents médicaments utilisés pendant la grossesse. En effet, l'utilisation du SNDS, une base de données médico-administrative puissante et exhaustive a été déterminante pour mener à bien nos travaux. Il n'aurait en effet pas été possible à partir de registres d'étudier ces expositions/évènements rares par manque de puissance. Nos travaux vont permettre de rassurer les femmes atteintes de MICI lorsqu'elles envisagent une grossesse et de transmettre des messages clairs et utiles au cliniciens : le risque de complication pendant la grossesse est faible que ce soit pour la mère ou pour l'enfant, il convient d'obtenir et de maintenir une rémission des MICI avant et pendant la grossesse et d'éviter si possible une grossesse sous thiopurines.

## 12 Références

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
3. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Mar;31(1):1–20.
4. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Mar;22(2):214–8.
5. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724–9.
6. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1679–86.
7. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Nov;14(11):1575–84.
8. Romberg-Camps M, Kuiper E, Schouten L, Kester A, Hesselink-van de Kruijs M, Limonard C, et al. Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991-2002: results of a population-based study: the IBD South-Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug;16(8):1397–410.
9. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1679–86.
10. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):337-346.e10.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
12. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):392-400.e3.
13. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1723–36.
14. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 2019 May 16 [cited 2021 Jan 18];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535722/>
15. Francisco EM. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk->

blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis

16. Meyer A, Fermat M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010–2018. Lupattelli A, editor. PLOS ONE. 2021 Jan 22;16(1):e0245854.
17. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jul;27(7):763–70.
18. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016 Mar;150(3):734-757.e1.
19. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* 2007 Jun 1;56(6):830–7.
20. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb 1;9(2):107–24.
21. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010 Nov;4(5):493–510.
22. Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis.* 2013 Jul;7(6):e206-213.
23. Fairchild A, Kushner T, Johnson FR, Sands BE, Mahadevan U, Ananthakrishnan A, et al. Women’s Preferences for IBD Medical Therapy during Pregnancy. *Gastroenterology.* 2017 Apr 1;152(5):S84–5.
24. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008 Feb 1;25(2):271–5.
25. Kelley KE, Hernández-Díaz S, Chaplin EL, Hauser R, Mitchell AA. Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada. *Environ Health Perspect.* 2012 Mar;120(3):379–84.
26. Gallinger ZR, Nguyen GC. Presence of phthalates in gastrointestinal medications: Is there a hidden danger? *World J Gastroenterol WJG.* 2013 Nov 7;19(41):7042–7.
27. Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2011 Jun 1;24(2):115–41.
28. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Nov;12(11):1101–8.
29. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic Review and Meta-analysis on the Effects of Thiopurines on Birth Outcomes from Female and Male Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jan;19(1):15–22.
30. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease: Effects of Disease Activity and Drug Exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jun 1;20(6):1091–8.
31. Jharap B, de Boer NKH, Stokkers P, Hommes DW, Oldenburg B, Dijkstra G, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2014 Mar;63(3):451–7.
32. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hebuterne X, Lerebours E, Lemann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines:

- cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011 Feb 1;60(2):198–203.
33. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of Thiopurines and Anti-TNF- $\alpha$  Drugs During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433–40.
  34. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):9–17.
  35. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited Risks of Major Congenital Anomalies in Children of Mothers With IBD and Effects of Medications. *Gastroenterology*. 2014 Jan 1;146(1):76–84.
  36. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D’Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006: Pregnancy outcome in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(7):724–34.
  37. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Jan 1;33(1):1–8.
  38. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic Drug Use in Women With Crohn’s Disease and Birth Outcomes: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1406–13.
  39. Meij TGJ de, Jharap B, Kneepkens CMF, Bodegraven AA van, Boer NKH de. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(1):38–43.
  40. Mozaffari S, Abdolghaffari A, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: A systematic review with meta-analysis. *Hum Exp Toxicol*. 2015 May;34(5):445–59.
  41. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2020 Nov;S001650852035441X.
  42. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, van der Woude CJ. Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;15(8):1232-1241.e1.
  43. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):95–100.
  44. Nørgård BM, Nielsen J, Friedman S. In utero exposure to thiopurines/anti-TNF agents and long-term health outcomes during childhood and adolescence in Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep;52(5):829–42.
  45. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug;10(8):979–88.
  46. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Lahesmaa-Korpinen A, et al. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020 Mar;29(3):316–27.
  47. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNF $\alpha$  Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for

- the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION): *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1669–77.
48. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):110–9.
  49. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):286–92.
  50. Chaparro M, Verreth A, Lobato T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF $\alpha$  Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study: *Am J Gastroenterol*. 2018 Mar;113(3):396–403.
  51. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017 Oct;65 Suppl 4:S149–67.
  52. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:33.
  53. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):636–44.
  54. Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e167–80.
  55. Coste J, Blotiere P-O, Miranda S, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):17362.
  56. Blotière P-O, Miranda S, Weill A, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020 Jun;10(6):e034829.
  57. Bröms G, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Preterm birth in women with inflammatory bowel disease – the association with disease activity and drug treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Dec;51(12):1462–9.
  58. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Complications From Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy and Delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1246–52.
  59. Gonzalez-Suarez B, Sengupta S, Moss AC. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 7;23(45):8082–9.
  60. Ito A, Iizuka B, Omori T, Nakamura S, Tokushige K. Relationship between the Clinical Course of Ulcerative Colitis during Pregnancy and the Outcomes of Pregnancy: A Retrospective Evaluation. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2018 Jan 15;57(2):159–64.
  61. Leung KK, Tandon P, Govardhanam V, Maxwell C, Huang V. The Risk of Adverse Neonatal Outcomes With Maternal Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 May 29;izaa122.
  62. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Large Community-Based Study

- From Northern California. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1106–12.
63. de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Dejkova Z, van der Woude CJ. The Effects of Active IBD During Pregnancy in the Era of Novel IBD Therapies: *Am J Gastroenterol*. 2016 Sep;111(9):1305–12.
  64. Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):1947–54.
  65. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Coste J. Effectiveness and Safety of Reference Infliximab and Biosimilar in Crohn Disease: A French Equivalence Study. *Ann Intern Med*. 2018 Dec 11;170(2):99–107.
  66. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Coste J, Carbonnel F, Weill A. The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Aug;50(3):269–77.
  67. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet M-C, Fresson J, et al. Qualité des données périnatales issues du PMSI: comparaison avec l'état civil et l'enquête nationale périnatale 2010. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Nov;43(9):680–90.
  68. Carey V, Zeger SL, Diggle P. Modelling multivariate binary data with alternating logistic regressions. *Biometrika*. 1993 Sep 1;80(3):517–26.
  69. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's Disease Is a Risk Factor for Preterm Birth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):509–15.
  70. Shand A, Chen J, Selby W, Solomon M, Roberts C. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Oct;123(11):1862–70.
  71. Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. Siegmund B, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jun 17;10(6):e0129567.
  72. Abdul Sultan A, West J, Ban L, Humes D, Tata LJ, Fleming KM, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study from England. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1621–30.
  73. Dornitz JA, Young JCC, Boyko EJ. Outcomes of Infants Born to Mothers With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):641–8.
  74. Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, et al. Does Pregnancy Change the Disease Course? A Study in a European Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1539–45.
  75. Koslowsky B, Grisaru-Granovsky S, Livovsky DM, Milgrom Y, Goldin E, Bar-Gil Shitrit A. Pregnancy-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Subtle Diagnosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 12;24(8):1826–32.
  76. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010-2018. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(9):1480–90.
  77. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(1):37–49.
  78. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):36–46.
  79. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel J-F, Satsangi J. De-escalation of



- immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):63–79.
80. Serfaty A. Stillbirth in France. *The Lancet.* 2014 Nov;384(9955):1672.
  81. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med.* 2013 Aug 30;32(19):3388–414.
  82. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med.* 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
  83. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Jul;85(7):647–54.
  84. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, et al. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology.* 2012 May 1;142(5):S-149.
  85. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017 Aug 15;167(4):268.
  86. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *The Lancet.* 2013 Aug;382(9890):417–25.
  87. ACOG. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):e18.
  88. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta.* 2014 Sep 1;35(9):684–90.
  89. Gomes SZ, Araujo F, Bandeira CL, Oliveira LG, Hoshida MS, Zugaib M, et al. The Impact of Immunosuppressive Drugs on Human Placental Explants. *Reprod Sci.* 2019 Sep 1;26(9):1225–34.
  90. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, Erler N, Beukers R, de Boer N, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut.* 2020 Oct 12;gutjnl-2019-319129.
  91. Freud A, Beharier O, Walfisch A, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Maternal Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy is Not a Risk Factor for Long-term Morbidity of the Offspring. *J Crohns Colitis.* 2016 Nov;10(11):1267–72.
  92. Gubatan J, Nielsen OH, Levitte S, Juhl CB, Maxwell C, Streett SE, et al. Biologics During Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease and Risk of Infantile Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021 Feb;116(2):243–53.
  93. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, et al. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):843–54.
  94. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jul;25(7):785–9.
  95. de Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine Use During Pregnancy: Unexpected Intrauterine Exposure to Metabolites. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jun;101(6):1390–2.
  96. Moens A, Woude CJ van der, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):129–38.

97. Watson N, Wu K, Farr P, Reynolds NJ, Hampton PJ. Ustekinumab exposure during conception and pregnancy in patients with chronic plaque psoriasis: a case series of 10 pregnancies. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):195–6.
98. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov 29;24(12):2494–500.
99. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs*. 2020 Jul;80(11):1085–100.
100. Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Do Not Represent the Inflammatory Bowel Disease Patient Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;10(9):1002–7.
101. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2061–7.
102. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Dec;19(12):1256–62.
103. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. 2016 Oct 1;65(10):1664–9.

**Titre :** La grossesse et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude à partir des données du SNDS 2010-2019

**Mots clés :** maladie inflammatoire chronique de l'intestin, grossesse, SNDS, pharmaco-épidémiologie, anti-TNF, thiopurines

**Introduction :** Les données sur la grossesse et sur l'utilisation des thiopurines ou des anti-TNF pendant la grossesse chez les femmes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont rassurantes. Cependant, ces données reposent généralement sur des études basées sur des effectifs limités et réalisées avant l'utilisation massive des biothérapies.

**Objectif :** Notre objectif général était d'évaluer les risques vis-à-vis de la santé de la mère et de l'enfant, des MICI et des médicaments utilisés pour leur prise en charge pendant la grossesse, à l'échelle de l'ensemble de la population en France.

**Méthodes :** À partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui portent sur 99% de la population française, nous avons identifié toutes les grossesses se terminant entre le 1er avril 2010 et le 31 décembre 2018 chez des femmes avec et sans MICI en France. Les issues de grossesse (statut vital à la naissance, terme de la naissance et poids pour l'âge gestationnel) ont été comparées entre les grossesses avec et sans MICI par des modèles de régression logistique multivariés. Les issues de grossesse et le risque d'infections graves dans les 5 premières années de vie des enfants ont été comparés en fonction de l'exposition médicamenteuse (thiopurines en monothérapie, anti-TNF en monothérapie, combinaison anti-TNF et thiopurines ou aucun de ces médicaments) pendant la grossesse par des modèles de régression logistique/Cox marginaux pondérés par l'inverse du score de propension.

**Résultats :** Nous avons inclus 36 654 grossesses chez 160 515 femmes atteintes de MICI. Les grossesses avec MICI s'étaient

plus fréquemment terminées par des naissances prématurées, des petits poids de naissance pour l'âge gestationnel et des césariennes, et elles avaient plus souvent donné lieu à des hospitalisations en lien avec la grossesse, comparé aux grossesses sans MICI. Par ailleurs, en cas de MICI active avant et pendant la grossesse ces risques étaient plus élevés et les risques de mort-nés et de naissances grandement prématurées étaient également accrus. Les grossesses exposées aux thiopurines, seules ou en combinaison avec un anti-TNF, avaient plus fréquemment donné lieu à des mort-nés, des naissances prématurées et des gros poids pour l'âge gestationnel, comparé aux grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie ou aux grossesses non exposées. En revanche, les grossesses exposées à un anti-TNF en monothérapie n'étaient pas associées à ces résultats de grossesse défavorables. L'exposition *in utero* aux thiopurines et aux anti-TNF en monothérapie n'augmentait pas le risque d'infection grave au cours des cinq premières années de vie. En revanche, les enfants exposés à la combinaison présentaient un taux accru d'infections graves au cours de la première année de vie, en particulier les infections du système nerveux et les infections virales.

**Conclusions :** Les femmes atteintes de MICI doivent être rassurées lorsqu'elles envisagent une grossesse. En effet le risque de complication est faible que ce soit pour la mère ou pour l'enfant. Il convient d'obtenir et maintenir une rémission des MICI avant et pendant la grossesse et d'éviter si possible une grossesse sous thiopurines.

**Title:** Pregnancy and inflammatory bowel diseases: a French nationwide study 2010-2019

**Keywords:** inflammatory bowel disease, pregnancy, SNDS, pharmaco-epidemiology, anti-TNF, thiopurines

**Introduction:** Data on pregnancy and about thiopurines or anti-TNF use during pregnancy in women with inflammatory bowel diseases (IBD) are reassuring. However, these data are mostly based on studies with small sample sizes and conducted before the widespread use of biotherapies.

**Aim:** We aimed to assess the risks to maternal and child health, of IBD and the drugs used for its management during pregnancy, at the scale of the entire French population.

**Methods:** Using data from the national health data system (SNDS), which covers 99% of the French population, we identified all pregnancies ending between April 1, 2010, and December 31, 2018, in women with and without IBD in France. Pregnancy outcomes (vital status at birth, birth term, and weight for gestational age) were compared between pregnancies with and without IBD by multivariable logistic regression models. Pregnancy outcomes and risk of serious infections in the first 5 years of life of children were compared according to drug exposure (thiopurines monotherapy, anti-TNF monotherapy, anti-TNF and thiopurines combination therapy, or none of these drugs) during pregnancy using propensity score-weighted marginal logistic/Cox models.

**Results:** We included 36,654 pregnancies in 160,515 women with IBD. Pregnancies with IBD more frequently ended in preterm

birth, low birth weight for gestational age, cesarean section, and more often resulted in pregnancy-related hospitalizations, compared with pregnancies without IBD. In addition, in the case of active IBD before and during pregnancy, these risks were higher and the risks of stillbirths and very preterm births were also increased. Pregnancies exposed to thiopurines, alone or in combination with an anti-TNF, more frequently resulted in stillbirths, preterm births, and large for gestational age births compared with pregnancies exposed to anti-TNF monotherapy or unexposed pregnancies. In contrast, pregnancies exposed to anti-TNF monotherapy were not associated with these pregnancy complications. *In utero* exposure to thiopurines and anti-TNF monotherapy did not increase the risk of serious infection during the first 5 years of life. However, infants exposed to combination therapy had an increased rate of serious infections in the first year of life, particularly nervous system and viral infections.

**Conclusions:** Women with IBD should be reassured when considering pregnancy. Indeed, the risk of complications is low for both the mother and the child. It is advisable to obtain and maintain a remission of IBD before and during pregnancy and to avoid, if possible, a thiopurines-exposed pregnancy.