Asthme et grossesse

DES IDF, 12 juin 2018

Pr Camille Taillé

Service de pneumologie, Hôpital Bichat, Paris.

Liens d’intérêt

Période 2012-2018	Industrie pharmaceutique
Coordonnateur études	Bayer, GSK, Sanofi
Investigateur pour des études	GSK, Sanofi, AZ, Novartis, Roche, ALK, Stallergene
Consultant	GSK, Novartis, AstraZeneca, Sanofi
Invitation à des congrès	GSK, Novartis, AstraZeneca, Chiesi, AZ
Orateur rémunéré	Novartis, ALK, Teva, GSK, Boeringher, Chiesi, AZ

Préambule

- 3 à 14 % des femmes enceintes ont de l'asthme (Charlton RA, *PLOS One*, 2013).
- 42% des femmes enceintes pensent que les CSI sont tératogènes (Powell H, *J Asthma*, 2011)
- 20% des femmes réduisent leur traitement de l'asthme au 1er trimestre de la grossesse (Charlton RA, *PLOS One*, 2013)
- En France, un tiers des femmes ont une diminution de la dispensation des traitements de l'asthme au début de leur grossesse (Beau AB. 2017).
- 38 % des femmes enceintes consultant aux urgences pour exacerbations reçoivent des corticoïdes oraux vs 64% des femmes non enceintes (Cydulka RK, *AJRCCM*, 1999; McCallister, *Respir Med*, 2011)
- Les sociétés savantes recommandent l'usage des CSI au cours de la grossesse (NAEPP, *JACI*, 2005)

Une difficulté supplémentaire…

Pictogramme femmes enceintes et traitement de l'Asthme la position de la SPLF

Un pictogramme mentionnant un danger d'utilisation chez la femme enceinte a été apposé récemment sur les boîtes de conditionnement des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs de type beta 2 mimétiques suite à un décret paru le 17/10/2017.

Le Groupe Asthme et Allergie (G2A) de la SPLF, en lien avec le groupe Femmes et Poumon, a effectué une analyse de la littérature scientifique sur le sujet, aboutissant à une prise de position de la Société.
Cette prise de position souligne les dangers de l'arrêt de ces traitements en cas de grossesse et l'absence de donnée confirmant le danger liés à l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte.

Cette position rejoint celles de l'Académie Nationale de Médecine et du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.

L'argumentaire complet peut être trouvé ici.
Sont également disponibles un **texte court** et une **version ultra-courte.**

Asthme et fertilité

Danemark, questionnaire de fertilité adressé à 15250 paires de jumelles, 6% d'asthmatiques

TABLE 2 The relationship between asthma and prolonged time to pregnancy (TTP)

	Non-asthmatic	Asthmatic	OR (95% CI)	p-value
TTP >1 year	1415 (21.6)	120 (27.0)	1.3 (1.07–1.61)	**0.009**
Adjusted, 1 step#			1.27 (1.01–1.59)	**0.04**
Adjusted, 2 step¶			1.25 (1.0–1.58)	0.05
Temporarily infertile+	1003 (15.4)	88 (20.2)	0.81 (0.53–1.21)	0.355
Childless§	403 (6.2)	28 (6.4)	1.02 (0.99–1.05)	0.552

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. Statistically significant p-values are shown in bold. #: adjusted for age, body mass index (BMI) and smoking; ¶: adjusted for age, BMI, smoking, age at menarche and educational status; +: proportion of females that have conceived, despite an infertile period in their life; §: proportion of females from the total cohort who never, despite attempts to, conceived.

Gade, ERJ, 2013

TABLE 5 The effect of asthma medication on time to pregnancy (TTP)

Medication	Prolonged TTP[#]	OR (95% CI)	p-value
Self-reported medication[¶]			<0.001
Non-asthma	1410 (21.6)	1.00	
Untreated	60 (30.5)	1.79 (1.20–2.66)	0.004
Any treatment	65 (23.8)	1.13 (0.85–1.51)	0.389
Corticosteroids	37 (33.0)	2.34 (1.33–4.13)	0.003
Other treatments	28 (17.4)	0.76 (0.51–1.15)	0.199
Medication question[+]			
Treated	71 (26.0)	1.00	
Untreated	20 (34.5)	1.13 (0.93–1.28)	0.198

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. [#]: prolonged TTP was defined as TTP >1 year; [¶]: calculated on the basis of the question: "Do you or have you ever used any medication during longer periods on a regular basis or due to attacks?"; [+]: calculated on the basis of the question: "I'm using or have previously used asthma medication".

Gade, ERJ, 2013

Effet de l'asthme sur la grossesse
Risque maternel

l'asthme maternel est associé à une augmentation du risque maternel de :

- diabète gestationnel (RR = 1,39, 95%CI = [1,17-1,66])
- de césarienne (RR = 1,31, 95%CI = [1,22-1,39])
- d'hémorragie pré-partum (RR = 1,25, 95%CI = [1,10-1,42])
- d'hémorragie de post-partum (RR = 1,29, 95%CI = [1,18-1,41])
- de placenta praevia (RR = 1,23, 95%CI = [1,07-1,40])
- de décollement placentaire (RR = 1,29, 95%CI = [1,14-1,47])
- de rupture prématurée des membranes (RR = 1,21, 95%CI = 1,07-1,37)

Wang G et al. 2014 J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(9):934-42.

Effet de l'asthme sur la grossesse
Risque fœtal

L'asthme maternel est associé à une augmentation du risque fœtal de :

- de petit poids de naissance (RR : 1,46 ; 95%CI : 1,22 - 1,75),
- de retard de croissance intra-utérin (RR : 1,22, 95% CI : 1,14-1,31),
- de prématurité (RR : 1,41, 95% CI : 41,22-1,61)
- du risque de malformations congénitales (RR : 1,11, 95%IC : 1,02-1,21, I(2) : 59.5%), de fente labiale avec ou sans fente palatine (RR : 1,30, 95% IC : 1,01-1,68, I(2) = 65.6%),
- absence d'augmentation du risque de malformations majeures (RR : 1,31, 95% CI : 0,57-3,02, I(2) = 70.9%)

L'asthme maternel double le risque de naissance prématurée (RR : 2,37; 95% CI 1,15-4,88)

Murphy VE et al. 2011 BJOG. 2011;118(11):1314-23.
Sorensen et al. 2003 Ann Epidemiol. 2003;13(4):267-72
Murphy VE et al. 2013 BJOG. 2013;120(7):812-22.

Effet de la grossesse sur les exacerbations d'asthme

Perte de contrôle chez 40 à 50 % des femmes enceintes asthmatiques

TABLE II. Asthma morbidity during pregnancy after enrollment in the study in relationship to initial asthma severity classification

Asthma severity	Hospitalized for asthma	Unscheduled visit*	Oral corticosteroid for asthma	Exacerbation†	Asthma symptoms during labor/delivery
Mild (n = 873)	20 (2.3%)	99 (11.3%)	19 (2.2%)	110 (12.6%)	116 (13.3%)
Moderate (n = 814)	55 (6.8%), $P < .0001$‡	157 (19.3%), $P < .0001$	71 (8.7%), $P < .0001$	209 (25.7%), $P < .0001$	171 (21.0%), $P < .0001$
Severe (n = 52)	14 (26.9%), $P < .0001$	19 (36.5%), $P = .003$	20 (38.5%), $P < .0001$	27 (51.9%), $P < .0001$	24 (46.2%), $P < .0001$

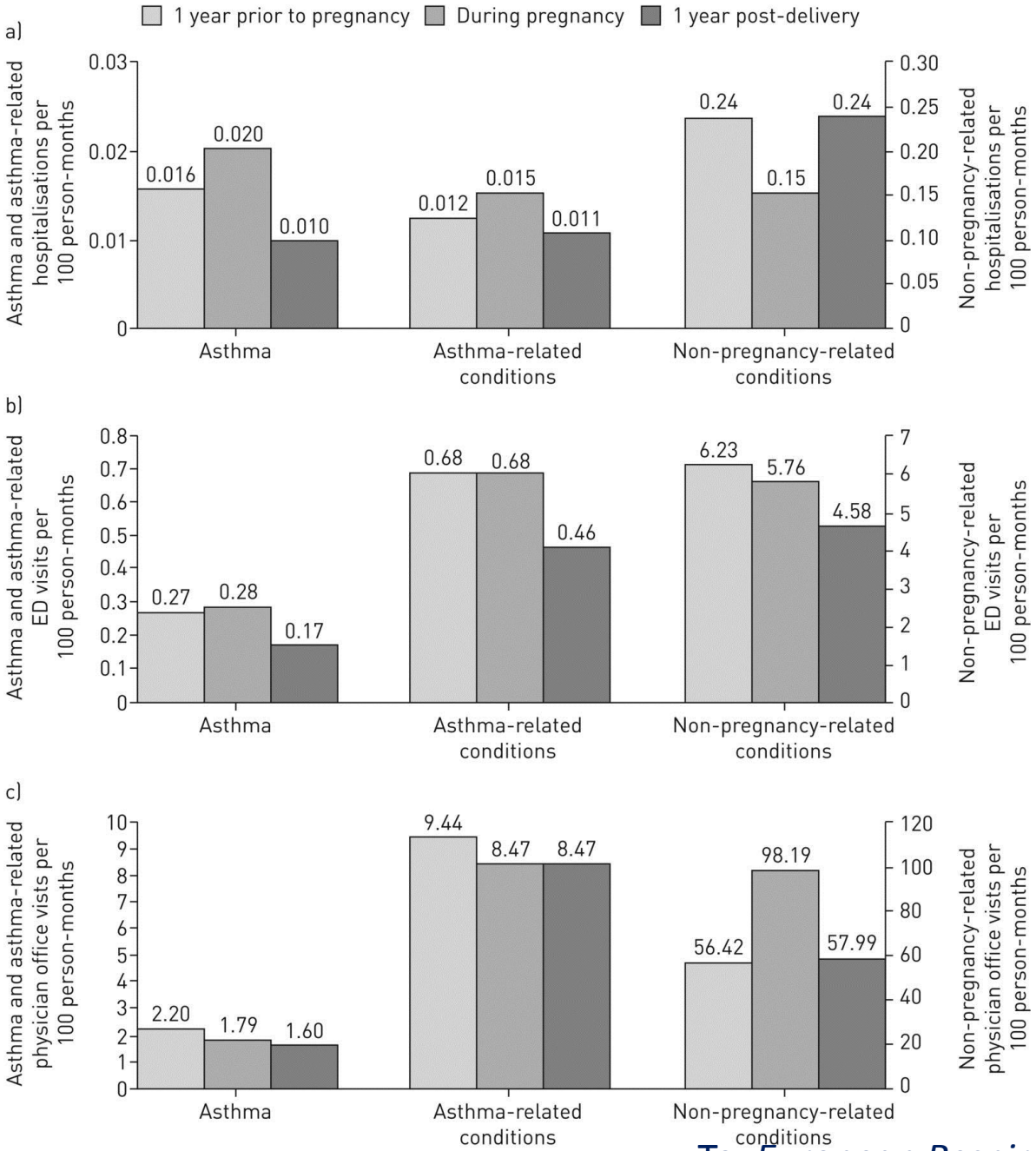
*Includes unscheduled antenatal, primary care or emergency department visit for asthma.
†Hospitalization, unscheduled visit, or oral corticosteroid course for asthma.
‡*P* values indicate comparison to group directly above.

Schatz , JACI, 2003

Hospitalisations pour asthme

Visite aux urgences pour asthme

Consultations pour asthme



To, *European Respiratory Journal* 2018 51: 1800209

Effet des exacerbations d'asthme sur la grossesse

TABLE 5 Perinatal outcomes for all sub-groups

Outcome	Severity	Exacerbation	OCS
Pre-term delivery	1.06 (0. 97–1.17)	1.54 (0.89–2.69)	1.51 (1.15–1.98)*
Low birth weight	1.15 (1.05–1.26)*	3.02 (1.87–4.89)*	1.41 (1.04–1.93)*
Small for gestational age	1.16 (1.01–1.33)*	0.78 (0.25–2.48)	0.81 (0.48–1.34)

Data are presented as relative risk (95% CI). OCS: oral corticosteroids. *: $p<0.05$.

Namazy, ERJ, 2013

Effet des exacerbations d'asthme sur le risque malformatif

Les exacerbations du 1er trimestre sont associées à une augmentation du risque de malformations congénitales (RR : 1,64, 95% CI : 1,02 - 2,64) :

- 19,1% en cas d'exacerbations sévères,
- 11,7% en cas d'exacerbations légères à modérées
- 12,0% en l'absence d'exacerbation.

- Rôle possible des corticoïdes oraux
- Il faut donc prévenir les exacerbations +++

Blais L et al 2008,
Blais L et al. 2015

Effet d'une stratégie de contrôle de l'asthme pendant la grossesse par mesure de FeNO

220 femmes enceintes non fumeuses
Visites mensuelles

Avec mesure du NO exhalé

	F_ENO concentration (ppb)	Symptoms (ACQ score)	ICS dose change	β2-agonist dose change
Level 1	>29	NA	↑ ICS × 1 step	No change
Level 2	16–29	≤1·5	No change	No change
Level 3	16–29	>1·5	No change	↑ LABA × 1 step
Level 4	<16	≤1·5	↓ ICS × 1 step	No change
Level 5	<16	>1·5	↓ ICS × 1 step	↑ LABA × 1 step

F_ENO=fraction of exhaled nitric oxide. ACQ=asthma control questionnaire. ICS=inhaled corticosteroid. NA=not part of the assessment at this F_ENO level. LABA=longacting β2 agonist.

Table 1: Dose changes based on F_ENO and ACQ results for the F_ENO intervention algorithm

	ICS step	β2 step
Step 1	0	Salbutamol as required
Step 2	Budesonide 100 µg twice per day	Formoterol 6 µg twice per day
Step 3	Budesonide 200 µg twice per day	Formoterol 12 µg twice per day
Step 4	Budesonide 400 µg twice per day	Formoterol 2 × 12 µg twice per day
Step 5	Budesonide 800 µg twice per day	Formoterol 2 × 12 µg twice per day

F_ENO=fraction of exhaled nitric oxide. ICS=inhaled corticosteroid.

Table 2: F_ENO algorithm treatment steps

Sans mesure du NO exhalé

	ACQ score	Treatment adjustment
Level 1	>1·5	↑ 1 step
Level 2	0·75–1·5	No change
Level 3	<0·75	↓ 1 step

ACQ=asthma control questionnaire.

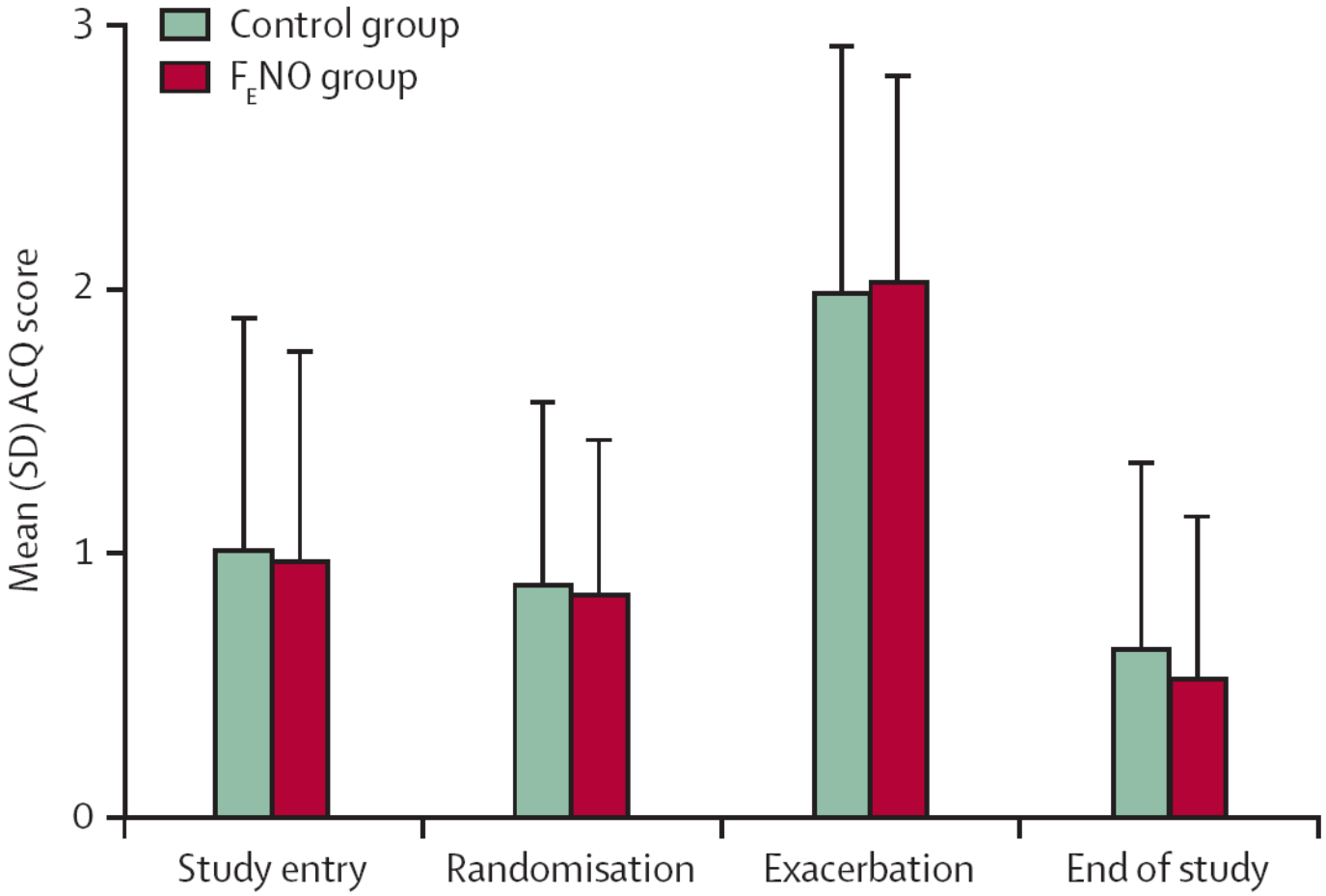
Table 3: Dose changes based on clinical assessment for the clinical algorithm (control)

	Treatment
Step 1	Salbutamol as required
Step 2	Budesonide 200 µg twice per day
Step 3	Budesonide 400 µg twice per day
Step 4	Budesonide 400 µg and formoterol 12 µg twice per day
Step 5	Budesonide 800 µg and formoterol 24 µg twice per day

Table 4: Clinical algorithm treatment steps

Powell H, *Lancet*, 2011

Réduction des exacerbations dans le groupe FeNO
Bon contrôle dans les deux groupes



Powell H, *Lancet*, 2011

Quel impact d'une stratégie agressive du maintien du contrôle de l'asthme sur l'enfant ?

Stratégie « FeNO » (bon contrôle, moins d'exacerbations) associée à :

- Poids de naissance plus gros (3520g [IQR 3060-392] vs 3460g [3040-3730 p=0,233)
- Moins de prématurité (6% vs 8% p=0,466)
- Moins d'hospitalisations néonatales
- Idem pour les petits poids et les retards de croissance

- Réduction des infections respiratoires chez l'enfant la première année (OR 0.08, 95% CI 0.01 to 0.62; p=0.016)

- Réduction de l'asthme entre 4 et 6 ans (25.9% vs 43.2%; odds ratio [OR], 0.46, 95% CI, 0.22-0.96; P = .04).

Powell H, *Lancet*, 2011
Mattes J, *Thorax*, 2013
Morten, *JACI*, 2018

Le contrôle de l'asthme pendant la grossesse influence le risque d'asthme chez l'enfant jusqu'à 6 ans

TABLE II. PRs of early-onset transient, early-onset persistent, and late-onset asthma according to maternal and paternal asthma in the whole study population (n = 675,379)

		Early-onset transient asthma			Early-onset persistent asthma			Late-onset asthma		
Parental asthma	No.	Cases (%)	Crude PR	Adjusted PR (95% CI)	Cases (%)	Crude PR	Adjusted PR (95% CI)	Cases (%)	Crude PR	Adjusted PR (95% CI)
Nonasthmatic mothers	660,365	54,467 (8.2)	1	1 (reference)	43,610 (6.6)	1	1 (reference)	20,944 (3.2)	1	1 (reference)
Asthmatic mothers	15,014	1,971 (13.1)	1.59	1.42 (1.36-1.48)	2,290 (15.3)	2.31	2.11 (2.03-2.20)	914 (6.1)	1.92	1.89 (1.77-2.02)
With no active asthma	7,826	1,021 (13.0)	1.58	1.36 (1.29-1.45)	1,016 (13.0)	1.97	1.76 (1.66-1.87)	435 (5.6)	1.75	1.72 (1.57-1.88)
With active asthma	7,188	950 (13.2)	1.60	1.49 (1.41-1.58)	1,274 (17.7)	2.68	2.52 (2.39-2.65)	479 (6.7)	2.10	2.08 (1.90-2.27)
Nonasthmatic fathers	664,934	55,254 (8.3)	1	1 (reference)	44,474 (6.7)	1	1 (reference)	21,285 (3.2)	1	1 (reference)
Asthmatic fathers	10,445	1,184 (11.3)	1.36	1.21 (1.15-1.28)	1,426 (13.7)	2.04	1.83 (1.74-1.93)	573 (5.5)	1.71	1.69 (1.55-1.83)

Early-onset transient asthma is defined as asthma treatment during 0 to 3 years but no treatment during 4 to 6 years of age. *Early-onset persistent asthma* is defined as asthma treatment during both 0 to 3 years and 4 to 6 years of age. *Late-onset asthma* is defined as no asthma treatment during 0 to 3 years but with treatment during 4 to 6 years of age. Results are adjusted for maternal age at delivery, parity, smoking during pregnancy, maternal bereavement before or during pregnancy, place of residence at delivery, income status, education status, and calendar year of birth. Maternal asthma and father's asthma were mutually adjusted in the models.

Liu, JACI, 2017

Comment traiter une femme enceinte asthmatique ?

Mise à jour : 21 avril 2011

Chez la femme enceinte, l'asthme doit être traité aussi efficacement qu'en dehors de la grossesse.

EN PRATIQUE

- **Corticoïdes** (cliquez ici)
  - Les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés en cours de grossesse : **budésonide (Pulmicort®)**, **béclometasone (Bécotide®)** et **fluticasone (Flixotide®)**.
  - Si un corticoïde par voie orale ou injectable est nécessaire, la **prednisone (Cortancyl®)**, la **prednisolone (Solupred®)** et la **méthylprednisolone (Solumédrol®)** peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

- **Bêta -2 mimétiques**
  - β-2 rapides et de courte durée d'action :
    - On préférera, si possible, le **salbutamol** (Ventoline®) ou la **terbutaline** (Bricanyl®) inhalés, mieux connus chez la femme enceinte.
    - Cependant, si le **fénotérol** (Bronchodual®) présente un réel avantage thérapeutique, il pourra être utilisé à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.
    - En cas d'utilisation par voie injectable avant l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonatals transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né.
  - β-2 d'action prolongée :
    - On **préférera la voie inhalée** en raison d'un passage systémique moindre : **formotérol** (Foradil®) ou **salmétérol** (Sérévent®).
    - Cependant, si les β-2 d'action prolongée par voie orale (**terbutaline LP-Bricanyl® LP** ou **bambutérol-Oxéol®**) présentent un avantage thérapeutique par rapport à la voie inhalée, ils pourront être utilisés à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.
    - En cas d'utilisation par voie orale avant l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonatals transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né.

Pour en savoir plus :

Asthme : recommandations ANAE

Quelle prise en charge de l'asthme pendant la grossesse ?

- **Pas de restriction pour** :
  - Bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés ou nébulisés
  - Montelukast
  - Bronchodilatateurs de longue durée d'action
  - Anti Histaminiques
  - Corticoïdes par voie nasale
  - Immunothérapie (si débutée avant la grossesse)
  - Corticoïdes oraux

- **Les vasoconstricteurs nasaux sont prohibés**
- **La prescription de théophylline est déconseillée**

- Omalizumab (2014) : maintenir le traitement si bénéfice démontré avant la grossesse ?

Quelle prise en charge de l’asthme pendant la grossesse ?

“Contrôler” les facteurs aggravants :

- Tabac
- Viroses
- Obésité
- RGO
- Rhinite
- Stress
- Observance, arrêt du traitement
- Sexe du fœtus ?

Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de l'asthme pendant la grossesse

Les risques liés au non contrôle de l'asthme au cours de la grossesse sont clairement montrés. L'ensemble de ces données montrent un rapport bénéfice/risque très en faveur des traitements de fond de l'asthme, le risque lié à l'utilisation des médicaments de l'asthme étant très inférieur à celui lié à un asthme mal contrôlé en termes de symptômes ou d'exacerbations. Ce jugement est partagé par l'ensemble de la communauté scientifique et médicale pneumologique, obstétricienne et par les spécialistes de la tératogénicité (CRAT). A partir de ces données, toutes les recommandations nationales et internationales concernant la prise en charge de l'asthme au cours de la grossesse recommandent sans aucune réserve de traiter l'asthme de façon optimale et d'utiliser les traitements de fond nécessaires pour contrôler l'asthme (Global INitiative for Asthma 2018 (international), National Asthma Council 2006 (Australie), National Heart, Lung, and Blood Institute; NAEPP Expert panel report., BTS/SIGN management of asthma in pregnancy guideline 2014 (Grande-Bretagne)).

Peut-on prévenir le développement de l'asthme/de l'atopie chez l'enfant ?

• Risque 2 à 10 chez l'enfant (surtout si petit poids, prématurité, césarienne, tabac, prise de poids insuffisante obésité, carence en vitamine D..)

• **Arrêt du tabac +++**
• **Bon contrôle de l'asthme pendant la grossesse**

• **Allaitement maternel > 3 mois**
-prévient les sifflements <4 ans
-Diminue le risque de dermatite atopique chez les enfants à risque d'atopie
-Ne protège pas des allergies alimentaires

• **Régime pendant la grossesse**
-Régime riche **en vitamine D,** E et zinc, **poissons** et pommes : minimise le risque de sifflements après 5 ans.
-Pas d'intérêt de l'éviction des aliments allergisants

• **Régime d'éviction pendant l'allaitement**
- efficace sur la dermatite atopique

Greer FR, *Pediatrics*, 2008

Tabagisme maternel
et santé respiratoire de l'enfant

- Tabagisme associé à une réduction du VEMS chez l'enfant *(Li, AJRCCM, 2000)*
- Augmente le risque de développer un asthme avant l'âge de 3 ans

- Tabagisme *in utero* : risque de « BPCO »
- Tabagisme post natal : augmente la sensibilisation aux aéro et trophallergènes.

- Effet transgénérationnel

- Adapté au contrôle de la maladie
- Si l'asthme est équilibré : pas de modification du trt de fond
- La grossesse doit être l'occasion de revoir le traitement
- Education, prévention

- Attention aux arrêts intempestifs de trt inhalé par crainte pour le fœtus, Rechercher la dose minimale efficace
- Privilégier les molécules les plus étudiées

- Arrêt du tabac+++

- Traiter les reflux gastro oesophagiens +++
- Traiter la rhinite ++++

- Suivi pneumologique régulier , mesure du VEMS ou du DEP
- **Programme de suivi individuel, dès que la grossesse est envisagée**

En résumé

- Le pronostic de la grossesse chez une asthmatique est globalement favorable
- D’autant plus que la maladie est contrôlée, ce qui doit être l’objectif principal
- Les exacerbations doivent être prévenues et traitée de façon agressive
- La maladie doit être régulièrement évaluée selon les critères de contrôle