

# Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI

➔ **Maria Nachury**

✉ Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Claude Huriez, Université Lille 2, Lille  
1 rue Michel Polonovski - 59000 Lille

E-mail : maria.nachury@chru-lille.fr

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les traitements autorisés et contre-indiqués avant et pendant la grossesse et l'allaitement
- Connaître les effets secondaires des traitements sur la grossesse et le fœtus
- Connaître la surveillance des patients sous traitement pendant la grossesse
- Savoir gérer la reprise ou la poursuite des traitements dans le post-partum

## Conflits d'intérêt

Abbvie, MSD, Takeda, Janssen, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Biogen

## Mots-clés

Conception, Grossesse, MICI, Traitement, Biothérapie, Allaitement

## Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, (MICI), rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, sont généralement diagnostiquées chez des patients jeunes en âge de procréer. Les femmes atteintes de MICI inactive ont des taux de fertilité similaires à ceux de la population générale [1]. En revanche, une maladie active au moment de la conception ou pendant la grossesse est associée à un sur-risque de prématurité, de retard de croissance, de fausse-couche et de mortalité néonatale [2]. La conception doit donc être encouragée en période de rémission, mais pour cela la plupart des patientes devront poursuivre leur traitement de fond. Ceci est une source d'inquiétude pour de nombreuses femmes atteintes de MICI, mais aussi pour les médecins qui les prennent en charge, ce qui entraîne parfois l'arrêt des traitements par crainte des risques supposés pour le fœtus, voire même la décision par les patients de

ne pas concevoir [3]. Il est donc nécessaire d'actualiser régulièrement nos connaissances sur la sécurité d'emploi des médicaments pour le traitement des MICI avant la conception, pendant la grossesse et pendant l'allaitement (tableaux 1, 2 et 3), afin de permettre aux patients de mener à bien leur projet parental dans les meilleures conditions.

## Traitements médicamenteux des MICI avant et pendant la grossesse (tableaux 1 et 2)

Une mise à jour régulière des connaissances pour chaque médicament est accessible sur le site du Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes (CRAT) : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org) qui est une base de données indépendante de l'industrie pharmaceutique. Nous passerons ici en revue les dernières données scientifiques publiées et les recommandations des sociétés savantes internationales.

**Tableau 1. Traitements médicamenteux des MICI pendant la conception**

Utilisation des traitements pendant la conception		
	Chez l'homme	Chez la femme
<b>Mesalamine</b>	Possible	Possible
<b>Salazopyrine</b>	Possible	Possible, avec supplémentation en acide folique
<b>Corticoïdes</b>	Possible	Possible
<b>Thiopurines</b>	Possible	Possible
<b>Méthotrexate</b>	Contre-indiqué, arrêt 3-6 mois avant	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception
<b>Infliximab</b>	Possible	Possible
<b>Adalimumab</b>	Possible	Possible
<b>Golimumab</b>	Possible	Possible
<b>Vedolizumab</b>	Possible	Possible
<b>Ustekinumab</b>	Possible	Possible

**Tableau 2. Traitements médicamenteux des MICI pendant la grossesse**

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Mesalamine	Possible (< 2-3 g/j)
Salazopyrine	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué
Infliximab	Possible, arrêt au 2 <sup>e</sup> -3 <sup>e</sup> trimestre si maladie contrôlée
Adalimumab	Possible, arrêt au 2 <sup>e</sup> -3 <sup>e</sup> trimestre si maladie contrôlée
Golimumab	Possible, arrêt au 2 <sup>e</sup> -3 <sup>e</sup> trimestre si maladie contrôlée
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

### Aminosalicylés

Les aminosalicylés, ou dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) comprenant la sulfasalazine et la mésalazine/mésalazine sont une des classes de médicaments les plus anciennes pour le traitement des MICI. La plupart des études ont confirmé l'innocuité de l'utilisation du 5-ASA pendant la grossesse. Une étude portant sur 1 703 enfants nés de femmes atteintes de MICI n'a révélé aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales associées à une exposition aux 5-ASA pendant la grossesse [8], y compris pour des doses supérieures à 3 g/jour. En outre, une méta-analyse incluant 642 femmes enceintes exposées à des médicaments à base de 5-ASA n'a montré aucune augmentation du risque de mortinatalité, d'anomalies congénitales, d'accouchement prématuré, d'avortement spontané ou de faible poids à la naissance [5]. Une seule étude avait rapporté un cas de néphropathie foetale avec insuffisance rénale chez un enfant dont la mère avait reçu de la mésalazine à une dose de 4 g/jour [6] : il est donc conseillé de ne pas dépasser la dose de 2 à 3 g/jour ou de réaliser une surveillance échographique du fœtus lorsque la dose ne peut pas être réduite.

Un médicament contenant du 5-ASA doit cependant faire l'objet de précautions particulières : la sulfasalazine (Salazopyrine®) inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique. Ainsi, les patientes traitées par sulfasalazine doivent prendre 2 mg d'acide folique par jour avant la conception et pendant la grossesse pour prévenir les risques d'anomalies de fermeture du tube neural [7]. Chez l'homme, des cas d'oligospermie réversible sont

décrits, et un arrêt du traitement doit être proposé en cas de difficulté à concevoir et d'anomalie du spermogramme.

### Antibiotiques

Le métronidazole et la ciprofloxacine sont les antibiotiques les plus couramment utilisés chez les patients atteints de MICI.

L'utilisation de métronidazole pendant la grossesse a été suspectée de provoquer des anomalies faciales chez l'homme (fente labiale et palatine). Cependant, une méta-analyse incluant 199 451 femmes enceintes exposées au métronidazole au cours du premier trimestre (période de l'organogenèse) n'a révélé aucune relation entre les anomalies congénitales et l'exposition au métronidazole [8]. De même, une étude cas-témoins et une étude prospective contrôlée de cohorte [9] n'ont pas montré d'association entre l'exposition au métronidazole et des effets indésirables sur la grossesse ou le nouveau-né.

Les quinolones, telles que la ciprofloxacine, ont une grande affinité pour les os et les cartilages et leur utilisation pendant la grossesse entraîne des arthropathies chez l'animal. Ce risque n'a jamais été démontré chez l'homme et une méta-analyse incluant 1 433 femmes exposées aux fluoroquinolones, n'a révélé aucune augmentation de malformations majeures, de mortinatalité, de prématurité ou de faible poids à la naissance après une exposition intra-utérine [10].

À la lumière des données actuelles, un traitement de courte durée par métronidazole ou ciprofloxacine peut être donc utilisé sans danger pendant la grossesse, mais un traitement au long-cours n'est pas recommandé [11].

### Corticoïdes

Les corticoïdes peuvent être nécessaires pour traiter une poussée de MICI pendant la grossesse et restent aujourd'hui le traitement de 1<sup>re</sup> ligne dans cette situation [12]. La 11-béta-hydroxycorticoïde placentaire métabolise rapidement la prednisone et la prednisolone et le fœtus n'est ainsi exposé qu'à environ 10 % de la dose maternelle.

Une association entre l'exposition aux corticostéroïdes au cours du premier trimestre et les fentes palatines chez le nouveau-né a été décrite, mais les études sur les patientes souffrant de MICI traitées par corticostéroïdes pendant la grossesse n'ont pas confirmé ces données et une méta-analyse récente n'a montré aucune augmentation du risque d'anomalie congénitale majeure à la suite d'une exposition aux corticostéroïdes intra-utérins [4]. Enfin, les données issues de l'étude PIANO (étude observationnelle prospective multicentrique menée auprès de femmes enceintes atteintes de MICI et de leurs nourrissons), incluant 969 femmes atteintes de MICI exposées à des corticoïdes oraux ou intraveineux pendant la grossesse, ne montrent aucune augmentation du risque d'infections néonatales, de retard de développement ou d'anomalies congénitales [13]. Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes pendant la grossesse était associée à une probabilité accrue de développer un diabète gestationnel chez la mère [Odds ratio ajusté (aOR) : 2,8 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,3 – 6,0] et un faible poids de naissance chez les nouveau-nés (aOR : 2,8 ; IC 95 % : 1,3 – 6,1).

Le budésonide est un corticostéroïde aux données pharmacologiques intéressantes (métabolisme de premier passage hépatique élevé et moindres effets secondaires systémiques), mais on dispose de très peu de données publiées chez la femme enceinte. Une série de huit patientes traitées par budésonide pour une maladie de Crohn pendant la grossesse n'a montré aucune complication de la grossesse [14].

Les corticoïdes peuvent donc être utilisés à tout moment de la grossesse, les risques liés à leur utilisation étant très faibles et largement contrebalancés par le bénéfice pour la mère et le fœtus à obtenir le contrôle rapide d'une poussée inflammatoire de MICI.

## Immunomodulateurs

### Thiopurines

L'azathioprine (AZA) et son métabolite la 6-mercaptopurine (6MP) sont des analogues des purines qui traversent le placenta. Chez l'animal, une augmentation du risque de tératogénicité et de malformations congénitales a été observée. Il faut cependant savoir que la faible biodisponibilité orale de ces traitements et l'immaturité hépatique du fœtus limitent considérablement les risques de toxicité au cours de l'organogenèse humaine. On dispose par ailleurs d'un recul important concernant l'utilisation de cette classe thérapeutique au cours de la grossesse, avec des données très rassurantes issues de cohortes de femmes transplantées ou traitées pour un lupus. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la majorité des spécialistes (89 % des médecins interrogés dans une enquête internationale) suivant des femmes atteintes de MICI déclarent poursuivre le traitement par thiopurines pendant la grossesse [15]. Les anciennes recommandations faites aux femmes d'éviter la conception lorsqu'elles prenaient des thiopurines, du fait d'un risque accru de malformations congénitales, doivent donc être revues à la lumière des données plus récentes comme celles de la cohorte CESAME, qui ne montrent aucune augmentation des malformations congénitales après une exposition *in utero* aux thiopurines [16] et il n'est donc pas nécessaire de les interrompre avant la conception.

Chez l'homme, aucune anomalie du spermogramme n'est observée sous thiopurine [17], et les données publiées concernant des enfants conçus par des hommes sous azathioprine ou 6-MP sont très nombreuses (près de 2 000) sans qu'aucun effet malformatif n'ait été observé : la poursuite du traitement est donc possible au moment de la conception.

Concernant les risques obstétricaux, quelques études chez des patientes enceintes atteintes de MICI traitées par thiopurines avaient montré un risque accru de fausse-couche, d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance, mais ces événements pouvaient être liés à la MICI plus qu'au traitement lui-même. Les études les plus récentes valident l'innocuité de l'utilisation des thiopurine pendant la grossesse, ne montrant

aucune différence en termes de risque fœtal ou obstétrical chez les femmes traitées par thiopurines par rapport aux femmes traitées avec d'autres médicaments contre les MICI et celles ne prenant aucun médicament [16,18]. Une étude rétrospective multicentrique a même montré une diminution du taux de complications néonatales chez les femmes exposées aux thiopurines (13,9 % exposées à la thiopurine par rapport à 23,3 % chez les personnes non exposées par rapport à 21,2 % par rapport aux anti-TNF ;  $p = 0,01$ ) [19]. En analyse multivariée, le traitement par thiopurines était le seul facteur prédictif de l'issue favorable de la grossesse. Plus intéressant encore, une étude prospective portant sur 30 enfants exposés aux thiopurines *in utero* ne montrait pas de retard de développement ni d'anomalies immunologiques chez les enfants après 4 ans de suivi [20].

Ainsi, sur la base des connaissances actuelles, les thiopurines semblent pouvoir être utilisées sans danger pendant toute la grossesse. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire et il n'y a pas de recommandation particulière concernant le suivi de la mère (en dehors de la surveillance biologique usuelle des patients traités par thiopurines) ou de l'enfant.

### Methotrexate

C'est un traitement tératogène et mutagène bien identifié, dont l'utilisation est contre-indiquée lors de la conception et durant la grossesse. Son utilisation doit être associée à une contraception efficace, tant chez l'homme que chez la femme.

Son utilisation au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse entraîne des malformations congénitales multiples, puis une toxicité et une mortalité fœtale en cas d'exposition plus tardive (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre).

– Chez l'homme, le risque théorique est celui d'un effet sur le matériel génétique du spermatozoïde fécondant, mais les données publiées concernant les enfants conçus par des hommes sous méthotrexate sont nombreuses (environ 400 grossesses), sans qu'aucun élément inquiétant n'apparaisse. Par précaution, et raison de la demi-vie intracellulaire longue du médicament, il est conseillé de l'interrompre 3 à 6 mois avant la conception.

– Chez la femme, du fait de l'absence de pénétration ovulaire du médicament, la conception peut par contre être envisagée 24 heures après la dernière prise [www.lecrat.org]. En cas de grossesse sous traitement, le méthotrexate doit être immédiatement interrompu et une supplémentation en acide folique à forte dose doit être débutée ; un suivi obstétrical spécialisé est conseillé, et une interruption thérapeutique de grossesse devra être discutée au cas par cas.

### Ciclosporine et tacrolimus

La plupart des données disponibles proviennent de patientes traitées après greffe de moelle ou d'organe solide. Une méta-analyse incluant 410 patientes traitées par ciclosporine pendant la grossesse n'a révélé aucune augmentation du taux de malformations congénitales [21]. Au cours des MICI les données sont limitées, et toujours chez des patientes traitées pour une poussée sévère : aucune anomalie congénitale n'est rapportée, mais par contre on observe une augmentation du risque de prématurité et de faible poids de naissance, probablement liée à la sévérité de la maladie plus qu'à un effet propre de la ciclosporine [22]. Des données similaires, mais moins nombreuses, existent pour le tacrolimus.

En situation de colite aiguë grave corticorésistante, l'utilisation de cette classe thérapeutique est donc possible et représente une très bonne alternative à la colectomie qui est, *a contrario*, grevée d'un sur-risque de mortalité fœtale.

### Biothérapies

#### Anticorps anti-TNF

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les trois anticorps anti-TNF disponibles en France indique que leur utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse, le maintien de ces traitements chez la femme enceinte s'est largement répandu.

Les anticorps anti-TNF disponibles en France sont l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADA) et le golimumab (GOL). Ce sont des anticorps monoclonaux anti-IgG1, qui traversent activement le placenta. Ce passage transplacentaire débute faiblement à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, c'est-à-dire après la phase d'organogenèse, puis s'intensifie progressivement et surtout après

la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Une analyse rétrospective de 96 grossesses exposées à l'IFX lors de la conception ou du 1<sup>er</sup> trimestre n'a révélé aucune augmentation du taux d'avortement spontané [23]. Le registre TREAT incluait 142 grossesses avec exposition intra-utérine à l'IFX et ne montrait pas de différence entre les taux de complications néonatales (7,6 % contre 14,7 %) ou d'avortements spontanés (16,9 % contre 9,3 %) par rapport aux groupes non exposés [24]. Les mêmes données rassurantes sont publiées avec l'ADA [25]. Dans l'étude prospective PIANO, incluant plus de 100 femmes exposées aux anticorps anti-TNF, aucun risque accru de grossesse défavorable ou de conséquences néonatales n'a été observé par rapport à une cohorte non exposée à la maladie [18].

Le transport actif de ces anticorps monoclonaux à travers le placenta a lieu au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Plusieurs études montrent que l'on peut détecter des taux d'IFX ou d'ADA à la naissance parfois supérieurs aux taux maternels, y compris lorsque la dernière injection chez la mère avait été réalisée avant la 26<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée [26,27]. Il est important de savoir aussi que l'IFX et l'ADA peuvent être détectés jusqu'à 6, voire 12 mois après la naissance chez ces enfants exposés *in utero* [26]. Cela contre-indique la réalisation des vaccins vivants ou atténués chez ces enfants avant l'âge de 6 mois et cette information doit être partagée avec les parents et le pédiatre en charge de l'enfant.

Plusieurs études se sont attachées à suivre les enfants exposés aux anticorps anti-TNF *in utero*, et aucune d'entre elles n'a montré d'augmentation du risque d'infection après 12 à 47 mois de suivi [28,29,30]. De plus, plusieurs études ont montré une réponse immunitaire satisfaisante après la vaccination des nouveau-nés exposés aux anticorps anti-TNF [27,31]. Enfin, le développement psychomoteur des enfants ayant été exposés à des thiopurines et/ou des anticorps anti-TNF est similaire à celui des enfants non exposés [32].

Le seul signal négatif concerne l'augmentation du risque d'infection chez les enfants nés de mères traitées par une association de traitements (anticorps anti-TNF et immunosuppresseurs) : le registre PIANO montre une augmentation des infections jusqu'à 1 an chez les nourrissons

exposés à une combothérapie *in utero* par rapport à la cohorte de nourrissons non exposés [risque relatif (RR) : 1,50 ; IC 95 % : 1,08 - 2,09] [18] et une étude prospective portant sur 80 grossesses chez des femmes atteintes de MICI, dont 39 sous combothérapie, montre également un risque d'infection deux fois plus important au cours des 12 premiers mois de vie en cas d'exposition à une combothérapie *in utero* (RR : 2,7 ; IC 95 % : 1,09 - 6,78, P = 0,02) [26].

Enfin, les données concernant l'induction d'un traitement par anticorps anti-TNF pendant la grossesse sont très limitées avec moins de 10 cas publiés, mais cette option peut se discuter en cas de poussée corticorésistante, car le mauvais contrôle d'une poussée de MICI en cours de grossesse est le facteur de risque le plus important de complications materno-fœtales.

L'utilisation des anticorps anti-TNF au cours de la grossesse ne semble donc aujourd'hui associée à aucune complication maternelle, fœtale ou néonatale. Les anticorps étant détectables chez l'enfant, l'administration de vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus) doit être évitée pendant les six, voire les douze premiers mois de la vie [11,12]. Quand elle est possible, une monothérapie doit être préférée à une combothérapie par immunosuppresseurs et anticorps anti-TNF.

Pour les femmes ayant une MICI quiescente, le consensus européen actuel propose d'administrer la dernière perfusion ou injection d'anticorps anti-TNF vers la 24-26<sup>e</sup> semaine de grossesse [12] afin de diminuer l'exposition fœtale à ces médicaments tout en maintenant la mère en rémission. Une étude de cohorte française récente suggère également que l'arrêt du traitement avant la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée augmente le risque de poussée de la MICI [29], dont les conséquences délétères sur l'état de santé de la mère et le déroulement de la grossesse sont bien connues. Comme toujours, tout ajustement du schéma thérapeutique doit être individualisé en fonction de la gravité de la maladie, de son activité et des souhaits de la mère : une maladie instable doit faire envisager la poursuite du traitement pendant toute la durée de la grossesse, tandis que l'on peut proposer un arrêt dès le 1<sup>er</sup> trimestre à une patiente dont la maladie est bien contrôlée.

## Vedolizumab

Le vedolizumab (VDZ) est un anticorps monoclonal IgG1 qui cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , dont le passage transplacentaire attendu est similaire à celui des anticorps anti-TNF. En revanche, les données sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse sont pour l'instant très limitées et ne portent que sur vingt-quatre femmes ayant reçu du VDZ au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, avec 11 naissances vivantes, 4 naissances prématurées et 1 enfant né avec une anomalie congénitale chez une volontaire saine tombée enceinte 79 jours après une dose unique de VDZ [33].

D'autres données sont nécessaires pour mieux comprendre les risques associés à l'exposition intra-utérine au VDZ et l'utilisation du VDZ au cours de la grossesse ne peut pas être recommandée à l'heure actuelle. Son interruption avant la conception n'est cependant pas nécessaire en raison d'un passage transplacentaire inexistant au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

## Ustekinumab

L'ustekinumab (UST) est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie à la sous-unité p40 de l'interleukine (IL)-12 et de l'IL-23. Ce traitement est utilisé depuis plusieurs années pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique et la plupart des données concernent des femmes traitées par UST pour ces maladies. On recense moins de 100 cas de grossesse chez des femmes ayant reçu de l'UST et il ne semble pas y avoir d'anomalie significative en termes de complication de la grossesse, de malformation ou de complication néo-natale. En raison du nombre limité de données, comme pour le VDZ, la poursuite du traitement par UST au cours de la grossesse ne peut pas être recommandée actuellement [34].

---

## Traitements médicamenteux en post partum et pendant l'allaitement (tableau 3)

---

Que les traitements aient été poursuivis pendant la grossesse ou qu'ils aient été interrompus, il est important d'éviter toute reprise évolutive de la MICI dans la période du post-partum. On sait que cette



**Tableau 3 : traitements médicamenteux des MICI pendant l’allaitement**

Utilisation des traitements pendant l’allaitement	
Mesalamine	Possible
Salazopyrine	Possible
Corticoïdes	Possible (> 50 mg/jour: 4h entre la prise du traitement et la tétée)
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Ne pas allaiter pendant les 24h suivant la prise
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

période favorise le rebond inflammatoire avec une augmentation du risque de poussée et que le maintien ou la reprise des traitements dans le mois qui suit l’accouchement est souvent nécessaire. Il est important de connaître les traitements compatibles avec l’allaitement maternel afin de permettre aux patientes atteintes de MICI d’allaiter leur enfant si elles le souhaitent.

Les 5-ASA sont excrétés dans le lait maternel, le plus souvent à faible concentration, tandis que la sulfasalazine est excrétée à environ 30 % de la concentration plasmatique maternelle. Deux cas de diarrhée ont été rapportés chez des nourrissons exposés à la mésalazine, mais dans l’ensemble, cette classe pharmacologique est considérée comme sûre pendant la période d’allaitement [12].

De manière similaire, les corticoïdes ont été détectés à de faibles concentrations dans le lait maternel et peuvent être utilisés pendant l’allaitement. Afin de limiter l’exposition du nouveau-né, on peut recommander de respecter un délai de 4 heures entre la prise du traitement et la tétée, en particulier pour des doses supérieures à 50 mg/jour [12].

Le métronidazole et la ciprofloxacine sont déconseillés pendant l’allaitement en raison de leur excrétion dans le lait et de leur toxicité potentielle chez le nourrisson [35, 36].

Concernant le méthotrexate, quelques observations disponibles dans la littérature font état d’un très faible passage du méthotrexate dans le lait (l’enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle). Cependant, le

méthotrexate étant un antimétabolite susceptible d’entraîner des effets indésirables hématologiques et hépatiques, il est préférable, d’attendre 24 heures (7 demi-vies) après l’administration du méthotrexate pour allaiter un enfant [[www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)].

Les thiopurines sont détectées dans le lait maternel à des concentrations extrêmement faibles et aucune augmentation du risque d’infection n’est trouvée chez les enfants allaités par des mères traitées, avec un suivi jusqu’à 4,7 ans [37].

La ciclosporine est excrétée dans le lait maternel et peut être mesurée à des taux thérapeutiques chez les nouveau-nés allaités ; son utilisation est donc déconseillée. Les données concernant le tacrolimus sont rassurantes, mais trop limitées.

Les anticorps anti-TNF sont détectés dans le lait maternel à des concentrations très faibles. Les enfants allaités par des mères traitées par anticorps anti-TNF seuls ou en association à un immunosuppresseur ne développent pas plus d’infections, ni d’anomalies du développement que les enfants non allaités ou allaités par des mères non exposées à ces traitements [38].

Les données concernant le vedolizumab et l’ustekinumab sont trop limitées aujourd’hui pour émettre des recommandations.

La plupart des traitements des MICI peuvent donc être utilisés sans restriction pendant l’allaitement, ce qui permet d’encourager l’allaitement maternel chez les patientes atteintes de MICI sans les exposer à une rechute dans la période du post-partum.

## Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin (MICI) sont en général diagnostiquées chez des patientes jeunes en âge de procréer. L’amélioration constante dans la prise en charge des MICI autorise aujourd’hui les patients à mener à bien leur projet parental dans l’immense majorité des cas, mais nécessite un accompagnement avant, pendant et après la grossesse par les différents professionnels de santé impliqués. Une bonne connaissance des traitements utilisables pendant cette période est indispensable, tant par le gastro-entérologue que par les patientes elles-mêmes. L’obtention d’une rémission de la MICI avant la conception et tout au long de la grossesse est un facteur essentiel pour favoriser le bon déroulement de la grossesse et limiter les risques néonataux. Cela implique généralement la poursuite du traitement avant et pendant la grossesse, en particulier des immunomodulateurs et des biothérapies. De nombreuses études montrent aujourd’hui que la plupart des médicaments utilisés pour traiter les MICI (à l’exception du méthotrexate) présentent un bon profil de sécurité leur permettant d’être utilisés à tous les stades de la grossesse et de l’allaitement. De plus, les études évaluant les effets à long terme chez les nourrissons exposés à ces médicaments *in utero* n’ont montré aucune anomalie, que ce soit en termes d’infections ou de développement psychomoteur. Les bénéfices liés au maintien des traitements dépassent donc largement les risques liés à leur interruption par excès de précaution. Un arrêt peut cependant être proposé avant conception ou en cours de grossesse lorsque la MICI est quiescente.

Les données manquent encore sur les biothérapies les plus récentes (vedolizumab et ustekinumab), mais devraient parvenir progressivement et lever les restrictions qui leur sont appliquées actuellement.

Dans tous les cas, la décision de la poursuite ou de l’arrêt des traitements doit faire l’objet d’une discussion au cas par cas avec les patients, à la lumière des dernières données scientifiques qui ont été résumées ici.

---

## Bibliographie

---

1. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut*. 1984;25:52-6.
2. Bröms G, Granath F, Linder M, *et al*. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1091-8.
3. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, *et al*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:847-53.
4. Ban L, Tata L, Fiaschi L, *et al*. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146:76-84.
5. Rahimi R, Nikfar S, Rezale A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271-5.
6. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, *et al*. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet*. 1994;344:620-1.
7. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, *et al*. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:179-82.
8. Gaidos JK, Kane SV. Managing IBD therapies in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Mar;15(1):71-83.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, *et al*. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology*. 2001;63:186-92.
10. Bar-Oz B, Moretti M, Boskovic R, *et al*. The safety of quinolones - A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143:75-8.
11. Nguyen GC, Seow C, Maxwell C, *et al*. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150:734-57.
12. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, *et al*. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:493-510.
13. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, *et al*. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2015;146:S1.
14. Beaulieu DB, Ananthakrishnan A, Issa M, *et al*. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:25-8.
15. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, *et al*. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:707-13.
16. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, *et al*. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011;60:198-203.
17. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, *et al*. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048-53.
18. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, *et al*. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S149.
19. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, *et al*. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433-40.
20. De Meij TGJ, Jharap B, Kneepkens CMF, *et al*. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:38-43.
21. Bar-Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5.
22. Branche J, Cortot A, Bourreille A, *et al*. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1044-8.
23. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, *et al*. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
24. Lichtenstein GR, Feagen B, Cohen RD, *et al*. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409-22.
25. McConnell RA, Mahadevan U. Use of immunomodulators and biologics before, during and after pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:213-31.
26. Julsgaard M, Christensen L, Gibson PR, *et al*. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9.
27. Zelinkova A, de Haar C, de Ridder L, *et al*. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8.
28. Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, *et al*. Exposure to anti-TNF $\alpha$  therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S170.
29. Luu M, Benzenine E, Doret M, *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. doi:10.1038/s41395-018-0176-7.
30. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, *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;113:396-403.
31. Sheibani S, Cohen R, Kane S, *et al*. The effect of maternal peripartum anti-TNF $\alpha$  use on infant immune response. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1622-7.
32. Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, *et al*. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S1.
33. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, *et al*. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:941-50.
34. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, *et al*. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795-810.
35. Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol*. 2003;20:405-14.
36. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96:874-80.
37. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, *et al*. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*. 2011;5:95-100.
38. Matro R, Martin CF, Wolf D, *et al*. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology*. 2018;155:696-704.

## LES CINQ POINTS FORTS

Les corticoïdes sont le traitement de première ligne en cas de poussée pendant la grossesse.

Seul le méthotrexate est formellement contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsque la MICI est bien contrôlée, un arrêt du traitement par anticorps anti-TNF peut être envisagé à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse ; si la poursuite du traitement est nécessaire, une monothérapie sera privilégiée.

Les thiopurines et les anticorps anti-TNF peuvent être poursuivis pendant l'allaitement.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours des 6 premiers mois de vie chez les enfants ayant été exposés aux anticorps anti-TNF *in utero*.

### Questions à choix unique

#### Question 1

Combien de temps avant la conception doit-on interrompre le méthotrexate chez la femme ?

- A. 1 an
- B. 6 mois
- C. 3 mois
- D. 24 h
- E. Pas d'interruption nécessaire

#### Question 2

Quel vaccin est contre-indiqué au cours des 6 premiers mois de la vie chez un enfant ayant été exposé aux anticorps anti-TNF *in utero* ?

- A. Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite
- B. Rougeole-Oreillons-Rubéole
- C. Méningocoque
- D. Hépatite B
- E. Coqueluche

#### Question 3

Quel traitement doit être évité pendant l'allaitement ?

- A. Corticoïdes
- B. Mésalazine
- C. Ciprofloxacine
- D. Azathioprine
- E. Infliximab

---

## Notes

---