



GESTION DES TRAITEMENTS DES MICI au cours de la grossesse et de l'allaitement



DigestScience

Fondation de recherche sur les maladies
de l'appareil digestif et la nutrition

SOMMAIRE

..... 2 à 5

Grossesse et Mici
Grossesse et traitement

..... 6

Allaitement
Conclusions

..... 7

Références

GROSSESSE ET MICI



Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprenant la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn touchent généralement les individus en âge de procréer. Le projet de grossesse puis la grossesse sont des moments qui peuvent être angoissants pour les patients et patientes atteint(e)s de MICI. Lors de la mise en route d'une grossesse, il est estimé que 20 % à 55 % des patientes en période prénatale sont en poussée de leur maladie. Une MICI active au moment de la conception est associée à un risque de poussée important au cours de la grossesse estimé à plus de 60% dans la littérature (1-3).



L'activité de la maladie au cours de la grossesse est associée à des complications obstétricales telles que la prématurité (naissance avant le terme), le retard de croissance intra-utérin et un enfant de petit poids de naissance (1-3). La prématurité est en elle-même associée à d'autres complications telles que le risque d'infection néonatale.



Le contrôle de l'activité de la MICI est donc primordial. Il est recommandé de débiter ce projet de grossesse après plusieurs mois de rémission (*au moins 3 mois*) pour limiter ces risques (1).



Une programmation de ce projet par le couple en relation multidisciplinaire avec le médecin traitant, le gastro-entérologue et le gynécologue/obstétricien avec des conseils pré-conceptionnels et une surveillance étroite de l'activité de la maladie pendant la gestation permettent de réduire les risques et de préparer la future mère atteinte de MICI à la poursuite souvent nécessaire des traitements spécifiques de la MICI et à un accouchement vaginal qui pourra être assuré dans la majorité des cas.

GROSSESSE ET TRAITEMENTS

LA MAJORITÉ DES TRAITEMENTS UTILISÉS DANS LES MICI ONT UN BON PROFIL DE TOLÉRANCE ET DOIVENT ÊTRE POURSUIVIS AU COURS DE LA GROSSESSE.



C'est le cas des aminosalicylés (5-ASA), traitement de 1^{ère} ligne de la RCH de forme légère à modérée, dont les données rassurantes se sont accumulées ces 30 dernières années. **Les 5-ASA aux doses classiques (<4g/j) peuvent être utilisés tout au long de la grossesse, quelque soit le terme, la voie d'administration orale ou rectale (suppositoires/lavements) et la dose (1).** Suite à la survenue d'un cas isolé de néphropathie survenue il y a 30 ans alors que la maman était traitée par 5-ASA à fortes doses, il est recommandé par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) de réaliser une surveillance rénale fœtale lorsque la dose de 5-ASA à \geq 4g par jour est nécessaire pendant la grossesse.



Le métronidazole et l'amoxicilline peuvent être administrés tout au long de la grossesse.

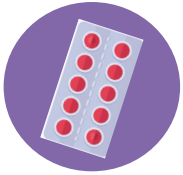
Bien que les études soient rassurantes sur l'utilisation de la **ciprofloxacine au cours de la grossesse, leur utilisation n'est pas recommandée durant le 1^{er} trimestre de la grossesse** exceptée si aucune autre stratégie thérapeutique n'est possible.



Le budésonide est considéré comme sûr dans le traitement des poussées pendant la grossesse. Les corticoïdes doivent être utilisés à la dose minimale efficace et pendant une durée limitée (<40 mg/j. < 6 semaine) pour éviter les problèmes éventuels d'hypertension maternelle, de diabète ges-

tationnel, de pré-éclampsie et d'une augmentation du risque d'infections chez les nourrissons lors de la prise de corticoïde notamment pendant le troisième trimestre de la grossesse. Ces données soulignent l'importance d'un contrôle étroit des patientes à risque par des équipes spécialisées de gastro-entérologie et d'obstétrique pour garantir la résolution de la poussée de la maladie et la poursuite d'une grossesse dans de bonnes conditions (1).

GROSSESSE ET TRAITEMENTS



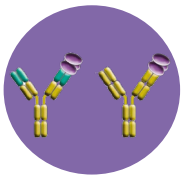
Les **thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)** peuvent être poursuivies tout au long de la grossesse (1). Il n'y a pas de contre-indication pour le partenaire avant la conception.



Le **méthotrexate** est quant à lui contre-indiqué pendant la grossesse en raison du risque de malformation et de perte fœtale. Il doit être arrêté idéalement 3 mois avant la conception. Les données récentes indiquent que la prise de méthotrexate par le partenaire avant la conception est sans conséquence pour la suite de la grossesse (3-4).



La **ciclosporine** n'est pas associée à une augmentation du taux de malformations congénitales. Les données sur l'utilisation de la ciclosporine chez les patientes enceintes atteintes d'une MICI sont limitées mais rassurantes. En raison de son profil d'effets secondaires connu, **l'utilisation de la ciclosporine pendant la grossesse au cours des MICI doit être discutée dans des centres experts après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices.**



Les anti-TNF (**infiximab, adalimumab, golimumab**) sont largement prescrits dans les MICI de formes modérées à sévères. Ces molécules passent la barrière placentaire dès la 14^{ème} semaine d'aménorrhée (et de façon exponentielle au cours du 2^{ème} puis du 3^{ème} trimestre), en utilisant le transport actif des immunoglobulines maternelles pour passer du sang maternel vers le sang fœtal. **Les recommandations européennes sont en faveur de la poursuite des anti-TNF tout au long de la grossesse y compris au 3^{ème} trimestre afin de limiter le risque de poussée et les complications qui peuvent en découler, et de limiter les risques d'immunisation à la reprise de l'anti-TNF (1).** Les données dans la littérature sont rassurantes en termes de survenue de malformation, de prématurité, de fausse couche spontanée, sans avoir identifié de majoration du risque d'infections néonatales (5).

GROSSESSE ET TRAITEMENTS



Concernant l'**ustekinumab** et le **vedolizumab**, les données sont encore pauvres, mais à ce jour rassurantes. **Les recommandations européennes sont en faveur de la poursuite de l'ustekinumab et du vedolizumab en cas de maladie active au moment de la grossesse ou de MICI complexe/réfractaire.**

En cas de rémission sous ustekinumab ou vedolizumab, la discussion de la poursuite ou non doit se faire au cas par cas après discussion avec la patiente.



Les inhibiteurs des Janus kinases (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) sont contre-indiqués durant la grossesse et doivent être interrompus 4 semaines avant la conception. Ces molécules, de petites tailles,

passent dès les premiers jours après la conception la barrière placentaire. Chez l'animal, des malformations et des pertes fœtales ont été rapportées à des doses supra-thérapeutiques avec le tofacitinib. Chez l'homme, à ce jour, les expositions rapportées sont très rares (1).

Dans tous les cas si la biothérapie (anti-TNF ou non anti-TNF) devait être poursuivie, la dernière injection/perfusion doit être programmée le plus à distance de la date du terme connue

(exemple : 8 semaines avec l'infliximab IV) (1).

En effet, les biothérapies sont présentes dans le sang fœtal à la naissance, et leur temps de clairance dans le sang du nouveau-né dépend de la molécule utilisée et peut parfois être retrouvée au cours des 12 premiers mois après la naissance.

ALLAITEMENT



Concernant l'allaitement, les molécules autorisées au cours de la grossesse le sont également pour l'allaitement. **Le méthotrexate, la ciclosporine et les inhibiteurs des janus kinase sont donc contre-indiqués.** Pour les patientes sous fortes doses de corticoïdes (> 40 mg/j), il est conseillé de

différer l'allaitement de 4 heures par rapport à la dernière administration du médicament (4). Les biothérapies (anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab) passent de façon infime dans le lait maternel et on suppose que cette quantité est détruite au cours de la digestion du nouveau-né. L'allaitement est recommandé pour ces bénéfiques dans la population générale mais également chez les patientes atteintes de MICI (1).

CONCLUSIONS

LA POURSUITE DES TRAITEMENTS EST DONC SOUVENT NÉCESSAIRE AU COURS DE LA GROSSESSE POUR LIMITER LES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES ET LE RISQUE DE POUSSÉE DE LA MICI.

LES DONNÉES SUR L'UTILISATION DES ANTI-TNF SONT RASSURANTES.

POUR LES AUTRES BIOTHÉRAPIES, CELLES-CI SONT MOINS NOMBREUSES ET CETTE LIMITATION DES CONNAISSANCES DOIT AMENER À DISCUTER DE LA POURSUITE DE CES TRAITEMENTS AVEC LA PATIENTE ET SON GYNÉCOLOGUE.

POUR CHAQUE GROSSESSE SURVENANT CHEZ UNE PATIENTE ATTEINTE DE MICI CETTE DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE EST RECOMMANDÉE, ET DE FAÇON OPTIMALE CELLE-CI DOIT AVOIR LIEU AVANT DE DÉBUTER CE PROJET (1)

RÉFÉRENCES

..... 1

Torres J, Chaparro M, Julsgaard M et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohn's Colitis* 2023 ; 17 : 1-27.

..... 2

Prentice R, Wright EK, Flanagan E et al. Preconception, antenatal and postpartum management of inflammatory bowel disease. *AJGP* 2022 : 51 : 747-53.

..... 3

Gubatan J, Barber GE, Nielsen OH et al. Paternal medications in inflammatory bowel disease and male fertility and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023 ; 21 : 2222-2238.

..... 4

Laube R, Selinger C, Seow CH et al. Australian inflammatory bowel disease consensus statements for pre-conception, pregnancy and breast feeding. *Gut* 2023 ; 72 : 1040-53.

..... 5

Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO : a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. Presented at Digestive Disease Week; May 19-22, 2012 ; San Diego, California. Abstract 865.

..... Rédacteurs

Pr. Pierre Desreumaux et Dr. Pauline Wils.



8 RUE JEAN WALTER 59000 LILLE
TÉL : +33 (0)3 20 96 81 26
contact@digestscience.com

www.digestscience.com