

Immunosuppresseurs et grossesse : quels risques et quel suivi ?

Immunosuppressive drugs and pregnancy : safety and follow-up

BELHOMME J.

Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Saint-Pierre, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Les immunosuppresseurs sont prescrits dans le cadre de maladies auto-immunes, de greffes d'organes ou de cancers. Pendant la grossesse, les risques sont d'ordre médical, obstétrical et fœtal (tératogène ou foetotoxique). Ils sont minimisés lorsque la maladie est équilibrée avant la grossesse. Le premier trimestre est le plus à risque tératogène. Nous avons classé les immunosuppresseurs en 4 catégories : risque minimal ; usage sélectif autorisé ; risque modéré à majeur et risque inconnu.

Risque minimal : L'hydroxychloroquine (HCQ) et l'azathioprine peuvent être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement. Quand la mère a des anticorps anti-Ro/SSa, l'HCQ peut être utilisée en prévention du bloc auriculo-ventriculaire congénital chez l'enfant.

Usage sélectif autorisé : Les glucocorticoïdes n'ont pas d'effet tératogène avéré, mais ils induisent des complications obstétricales. Leur usage pendant la grossesse et l'allaitement est autorisé à la dose minimale requise. Les inhibiteurs du TNF α (principalement Infliximab et Certolizumab) et de la calcineurine (Cyclosporine et Tacrolimus) semblent dépourvus d'effets délétères sur la mère et le fœtus. Il est recommandé de retarder la vaccination par vaccin vivant de 6 mois pour les enfants dont la mère a reçu de l'Infliximab en fin de grossesse.

Risques modérés à majeurs : Le cyclophosphamide, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil sont responsables de malformations congénitales sévères. Les patientes en âge de procréer doivent bénéficier d'une contraception efficace. L'usage du cyclophosphamide en deuxième moitié de grossesse peut être envisagé si la mère encourt un risque vital (situations oncologiques).

Conclusion : Toute patiente qui désire être enceinte et qui bénéficie d'un traitement par immunosuppresseurs devrait bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle avec un obstétricien. Ensemble, et avec les soignants concernés, ils élaboreront un plan de soin individualisé. Celui-ci tiendra compte des complications potentielles sans traitement. Un traitement adéquat pour minimiser les risques est très souvent possible.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 304-3010

ABSTRACT

Introduction : Immunosuppressive drugs are prescribed to women of childbearing age in 3 circumstances : auto-immune diseases, organ transplant and neoplasias. During pregnancy, risks are related to the disease itself, obstetric complications and fetal teratogenicity or toxicity. These risks are minimized when the disease is controlled before pregnancy. Teratogenicity is highest during the first trimester. We classified immunosuppressive drugs in 4 categories : minimal risk ; selective use allowed during pregnancy ; moderate to high risk, and unknown risk

Minimal risk : Hydroxychloroquine (HCQ) and azathioprine can be used during pregnancy and lactation. HCQ can prevent congenital heart block in anti SSA/Ro positive mothers.

Selective use allowed during pregnancy : Glucocorticoids can increase obstetric complications such as premature birth or growth retardation, without marked teratogenicity. A dose less than 20mg/day of prednisone is considered safe. Anti-TNF α agents (mostly Infliximab and Certolizumab) and calcineurin inhibitors (Cyclosporin and Tacrolimus) seems safe during pregnancy and lactation. For Infliximab treated mothers, live vaccines to the newborns have to be postponed until 6 months.

Moderate to high risk : Cyclophosphamide, methotrexate and mycophenolate mofetil are strongly teratogenic. Women must use effective contraceptive methods. Under life-threatening conditions (mostly breast cancer), cyclophosphamide can be considered during the second half of pregnancy.

Conclusion : Every woman under immunosuppressive drugs who desire to become pregnant should benefit from pre-conceptual counseling with an obstetrician. Together, with the other caregivers involved, they will make an individualized care plan. This plan will take into account potential harm to the mother and the fœtus without treatment. An adequate treatment to minimize the risks is often possible.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 304-310

Key words : immunosuppressive drugs, pregnancy, teratogenicity-autoimmune disease

INTRODUCTION

Les agents immunosuppresseurs sont principalement prescrits dans 3 types d'indications : les néoplasies, les greffes d'organe et les maladies auto-immunes. Si les deux premières affections touchent rarement les femmes en âge de procréer, les maladies auto-immunes affectent 3 à 5 % de la population¹. Elles sont caractérisées par des poussées inflammatoires. On retrouve parmi celles-ci la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires du colon (MICI) ou encore le Lupus érythémateux disséminé. Les progrès de la médecine et les nouvelles thérapies ont amélioré la qualité de vie de ces patientes. Par conséquent, l'obstétricien est de plus en plus sollicité car celles-ci envisagent plus fréquemment une grossesse.

L'objet de cet article est de guider au mieux les cliniciens lorsqu'ils sont consultés par leurs patientes souffrant de telles affections et qui émettent le désir de porter un enfant.

La phase pré-conceptionnelle : une étape cruciale et un rôle majeur pour le non-obstétricien

Face à un désir de grossesse chez une patiente traitée par immunosuppresseurs, le principe de prudence amène parfois les médecins à stopper toute médication dans la phase pré-conceptionnelle. Pourtant, dans le cadre des maladies auto-immunes, le succès de la grossesse dépend de cette période. Si la maladie est stable dans l'année qui précède la grossesse, les changements hormonaux induits par cet état ont moins de chances de provoquer des poussées inflammatoires^{2,4}. Or, c'est la survenue de ces poussées qui peut accroître les risques obstétricaux. Ainsi, le traitement nécessaire à cette stabilisation est bien souvent moins délétère pour la patiente et son fœtus que la maladie non traitée. Le lupus est l'exemple le plus démonstratif de ces principes².

Concernant les greffes d'organe, le traitement anti-rejet doit être maintenu. La greffe d'organe la plus fréquente est la greffe de rein. En anténatal, on veillera à stabiliser la fonction rénale et à connaître le statut rénal et la protéinurie avant grossesse. Cela permet entre autres à l'obstétricien de diagnostiquer plus aisément un trouble de type pré-éclampsie surajoutée^{5,6}.

Les cancers durant la grossesse sont rares. Le plus fréquent est le cancer du sein. La grossesse est possible en phase de rémission de la maladie (après concertation oncologique). Si une néoplasie du sein est découverte durant la grossesse, le traitement sera établi en fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic.

Les médecins généralistes et spécialistes qui suivent ces patientes doivent donc leur conseiller de programmer leur grossesse afin d'obtenir une stabilisation de la maladie au préalable, mais aussi de consulter un obstétricien expérimenté en anténatal. Ils doivent aussi anticiper un traitement compatible avec la grossesse. Etant donné que le moment de survenue d'une grossesse n'est pas très prévisible, ce traitement peut être prescrit à la patiente autonome de façon anticipative afin qu'elle puisse se l'administrer dès le diagnostic de grossesse posé.

Le rôle de l'obstétricien

Il intervient dès la période pré-conceptionnelle et ceci dans un but essentiellement informatif. Il peut expliquer à la patiente les risques obstétricaux liés à sa pathologie et à son traitement et les principes de base d'une surveillance accrue (dite « à haut risque ») durant la grossesse. Il s'assurera par ailleurs de sa santé globale (soins pré-conceptionnels de base).

Dès le diagnostic de grossesse établi, l'obstétricien est averti par la patiente et programme une visite prénatale dans un délai court (idéalement moins de 3 semaines). Ensuite, le suivi prénatal se base sur des visites plus fréquentes, des échographies supplémentaires éventuelles (ex : recherche d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital en cas d'anticorps anti-SSA/Ro) et des surveillances biologiques plus étroites (suivi de la fonction rénale en cas de lupus, surveillance de la glycémie si traitement par glucocorticoïdes, etc.). Cette surveillance se fait toujours en collaboration étroite avec les autres soignants impliqués.

En postpartum, le risque de poussée inflammatoire est accru⁴, sans doute en raison de la fatigue extrême liée à cette période. L'obstétricien doit donc veiller à ne pas relâcher sa vigilance dans les 6 à 9 mois qui suivent l'accouchement et à assurer la continuité du suivi auprès des praticiens habituels de la patiente.

CHOISIR UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Principes de base

Le défi du suivi de grossesse repose sur deux piliers : d'une part tenter de limiter les effets de la maladie chronique originelle sur la grossesse (et inversement) et d'autre part établir quel est le traitement optimal pour réaliser cet objectif. Idéalement, ce traitement est établi en anténatal, mais environ 10 % des grossesses ne sont pas planifiées en Belgique⁷. Par conséquent, la découverte fortuite d'une grossesse sous traitement immunosuppresseur n'est pas rare. Dans ce contexte, un rendez-vous rapide doit être programmé chez l'obstétricien ou le spécialiste de référence, afin d'adapter le traitement et non pas de l'arrêter.

Les risques peuvent être de nature obstétricale (augmentation du taux de fausses couches, augmentation des troubles hypertensifs maternels, augmentation de la prématurité ou encore des césariennes etc...) mais ils peuvent aussi toucher le fœtus (tératogénicité : effets malformatifs ou embryotoxiques). Les risques malformatifs doivent cependant être comparés à la prévalence des malformations sévères dans une population générale, évaluée à environ 2-4 %⁸.

L'évaluation des risques tératogènes dépend de la période considérée : le premier trimestre de la grossesse (jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée, période embryonnaire) est considéré comme le plus vulnérable car il correspond à la période de l'organogenèse. Par ailleurs, le système nerveux central du fœtus se développe tout au long de la grossesse et reste vulnérable au-delà du premier trimestre⁸. Lors des deuxième et troisième tri-

mestres, la résorption placentaire des agents médicamenteux et la capacité fœtale à métaboliser ces agents va conditionner leur toxicité éventuelle. Enfin, lors de la période du post-partum, le nouveau-né peut présenter des complications liées à son imprégnation *in utero* (ex : persistance d'une immunité cellulaire défaillante dans les premiers mois de la vie) ou via le lait maternel. Lorsque l'enfant ingère moins de 10 % de la dose maternelle, sa dose est considérée comme acceptable⁹.

Même si ces enjeux sont bien connus, il n'est pas toujours facile de les évaluer avec précision car pour des raisons éthiques, peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'usage des nouvelles molécules durant la grossesse. Dès lors, celles-ci résultent bien souvent d'études observationnelles portant sur les patientes exposées à ces agents par accident, lors de grossesses non planifiées. Les données issues de ces études comportent des variables confondantes et il est souvent difficile de discriminer les effets d'une seule molécule par rapport aux autres traitements et aux effets de la maladie sous-jacente. Lorsqu'il n'y a aucune information disponible sur les effets tératogènes chez l'humain, les études portant sur l'animal peuvent aider à la décision d'administrer (ou non) un traitement jugé indispensable.

Afin de conseiller au mieux les praticiens, la FDA classait les médicaments en différentes catégories nommées par des lettres (A : pas de risque fœtal ; B : Pas de risque sur le fœtus humain, possible risque sur l'animal mais peu de données sur le fœtus humain ; C : risque sur le fœtus humain non exclu ; D : évidence de risque sur le fœtus humain ; X : Grossesse contre-indiquée). Cette classification ne tenait pas compte des risques liés à la maladie sous-jacente lorsqu'elle n'est pas traitée, ni de l'état des connaissances actualisé de chaque molécule. Ainsi, des décisions cliniques pouvaient être prises de façon simpliste, hors contexte clinique. Depuis 2015, une nouvelle classification a vu le jour : elle se base sur les registres disponibles des connaissances pour chaque molécule (études disponibles et rapports de pharmacovigilance). Ils sont disponibles en ligne¹⁰. Par ailleurs, deux sites de référence disponibles en ligne sont fiables, ergonomiques et actualisés régulièrement : <http://lecrat.fr> (site du Centre de Référence pour les Agents tératogènes français) et <http://e-lactancia.org> (site espagnol centré sur l'allaitement).

Pour une meilleure lisibilité de cet article, nous avons classé les molécules selon les catégories suivantes : risque maternel et/ou fœtal minimal ; usage sélectif autorisé durant la grossesse ; risque modéré à élevé de dommage fœtal et risque inconnu⁹.

Immunosuppresseurs principaux

Risque maternel et/ou fœtal minimal

■ Hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquenil®)

Anti-malarique, elle est prescrite dans les connectivites (à commencer par le lupus). L'usage d'hydroxychloroquine pendant la grossesse est autorisé (voire recommandé), d'une part parce que des larges études de cohorte n'ont pas démon-

tré d'effet toxique ou tératogène sur le fœtus¹¹ mais d'autre part car le lupus non traité a des conséquences néfastes sur la grossesse (augmentation du taux de fausses couches, du taux de prématurité, des troubles hypertensifs maternels, des retards de croissance intra-utérin...) ^{11,12}. Néanmoins, si l'effet bénéfique de l'HCQ sur le nombre de poussées de lupus et les doses de corticoïdes requises pour les traiter est bien démontré¹¹, le bénéfice net de ce traitement sur les issues de grossesse reste à démontrer dans de plus larges études de cohorte¹³. Par ailleurs, l'HCQ donnée en prévention aux patientes ayant des anticorps anti-Ro/SSA a montré un effet protecteur sur la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital chez le nouveau-né (dans le cadre d'un « lupus néonatal ») ^{4,14}. Les taux d'HCQ dans le lait maternel sont bas. L'allaitement maternel est autorisé¹¹.

■ Azathioprine (Imuran®)

L'azathioprine est transformée en 6-mercaptopurine après ingestion. Celle-ci inhibe la synthèse d'ARN et ADN, résultant en une baisse de la prolifération des lymphocytes T activés. Sa transformation peut mener à l'accumulation d'un de ses métabolites dans la moëlle osseuse, menant à une toxicité hématologique (leucopénie essentiellement). L'azathioprine est souvent prescrite dans les maladies inflammatoires du tube digestif, les lupus récents et actifs ou la prévention du rejet de greffe d'organes. Il est considéré comme épargnant corticoïde dans les greffes rénales. Les études de cohorte les plus récentes¹⁵ sur les fœtus exposés à l'azathioprine ne montrent pas d'effet tératogène ou de complications obstétricales accrues par rapport à une population comparable non traitée par ce médicament. Actuellement, son usage est admis durant la grossesse et l'allaitement.

Usage sélectif autorisé pendant la grossesse

■ Glucocorticoïdes (GC)

Les glucocorticoïdes à courte durée d'action (prednisone, prednisolone et méthylprednisolone) passent peu la barrière placentaire, contrairement aux GC à longue durée d'action (dexaméthasone et betaméthasone). Ceux-ci sont d'ailleurs administrés aux patientes avec risque de prématurité avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), dans le but d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Depuis plus de 20 ans, un doute subsiste quant au risque accru de fente labio-palatine en cas d'exposition maternelle aux GC durant le premier trimestre de la grossesse. La dernière étude de grande envergure conduite en 2011 au Danemark ne montrait pas de risque accru chez ces patientes¹⁶. Toutefois, en cas d'exposition maternelle à des hautes doses de GC au premier trimestre de la grossesse, une échographie morphologique précoce (environ 18 SA) à la recherche d'une fente labio-palatine peut être prescrite afin de rassurer la patiente. Les

risques obstétricaux liés à l'administration de GC pendant la grossesse sont controversés également : plusieurs études¹⁵ suggèrent un risque accru de rupture prématurée de la poche des eaux, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de troubles hypertensifs gravidiques, de diabète gestationnel, d'ostéoporose et d'infection. Il est particulièrement difficile d'évaluer un risque singulier lié au traitement par GC dans la mesure où celui-ci est prescrit dans des contextes pathologiques qui sont eux aussi suspects d'accroître les risques obstétricaux (exemples : lupus, greffes rénales, connectivites en général ou encore maladies inflammatoires du colon...). L'usage des GC pendant la grossesse est autorisé, mais à la dose minimale requise (pas plus de 20 mg/j de prednisone¹⁵ et si possible, en dehors du premier trimestre. Concernant l'allaitement, les GC sont retrouvés dans le lait maternel, mais il est toléré par l'*American Academy of Pediatrics* au vu du peu d'effets secondaires rencontrés.

▪ **Inhibiteurs du TNF α (Tumor Necrosis Factor) (Infliximab, Adalimumab, Golimumab et Certolizumab)**

Ils sont prescrits essentiellement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis ou encore les maladies inflammatoires du colon (MICI). Globalement, les données concernant l'usage des anti-TNF α cités ci-dessus durant la grossesse sont rassurantes mais peu nombreuses. Les risques obstétricaux ne semblent pas accrus par rapport à des patientes souffrant des mêmes pathologies non traitées. Par contre, ils sont suspectés d'induire une réponse immunitaire plus faible chez les nouveau-nés^{14,15}. Par conséquent, les vaccinations par vaccin vivant sont contre-indiquées jusqu'à l'âge de 6 mois¹ (en Belgique, cela concerne le vaccin anti-Rotavirus), bien que les données disponibles sur les risques d'infections graves chez les enfants durant la première année de vie soient rassurantes^{14,15,17}. Parmi les anti-TNF α , les données les plus complètes concernent l'Infliximab et le Certolizumab^{3,15,17,18}. Celles qui étudient le Golimumab, l'Adalimumab ou encore l'Etanercept sont encore peu nombreuses mais rassurantes^{15,17}.

▪ **Inhibiteurs de la calcineurine (CNI)**

Les deux principaux inhibiteurs sont la Cyclosporine et le Tacrolimus. Ils n'ont pas les mêmes métabolites mais ils ont le même mécanisme d'action : ils inhibent la calcineurine qui joue un rôle majeur dans l'activation des lymphocytes T (diminution de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T en cellules cytotoxiques et effectrices). Les CNI peuvent induire une fibrose rénale. Ils sont la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur en cas de greffe d'organe ou de maladie auto-immune. Globalement, leur usage pendant la grossesse ne semble pas apporter de sur-risque obstétrical ou fœtal

par rapport aux patientes malades non traitées.

- **Cyclosporine** : Le passage transplacentaire de la cyclosporine n'est pas bien établi. Néanmoins, le risque malformatif semble similaire à la population générale. Il subsiste un doute sur un risque obstétrical accru de prématurité et de retard de croissance intra-utérin, difficilement discriminable de la pathologie de base pour laquelle la cyclosporine a été prescrite. Elle peut donc être prescrite à la dose minimale nécessaire avec une surveillance de la fonction rénale maternelle. La cyclosporine est retrouvée dans le lait maternel mais sans conséquence néfaste observée à ce jour. L'allaitement est autorisé^{15,19}.
- **Tacrolimus** : Le tacrolimus passe la barrière placentaire mais il est relativement peu métabolisé par le fœtus. Il n'y a pas d'effet tératogène observé sur les études observationnelles disponibles. Le tacrolimus est autorisé pendant la grossesse et l'allaitement^{15,19}.

Risque fœtal modéré à sévère

▪ **Cyclophosphamide**

Il s'agit d'un agent alkylant utilisé en oncologie ou pour le traitement des poussées sévères de lupus. Il est responsable de malformations des membres, du squelette, du palais et des yeux. Cette embryopathie est surtout démontrée lorsque la patiente a été exposée au premier trimestre de sa grossesse²⁰. Il a aussi des effets fœtotoxiques tels que l'anémie et une pancytopenie chez le nouveau-né. Les risques obstétricaux sont également accrus : fausses couches, RCIU. Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse. Néanmoins, lorsque sa prescription est jugée vitale par une équipe pluridisciplinaire (notamment dans le traitement du cancer du sein), elle peut être envisagée à partir du deuxième trimestre et jusque 33 SA^{21,22}. Idéalement, un intervalle de 3 semaines devrait être respecté entre la dernière cure de chimiothérapie et la naissance, ceci afin d'éviter une toxicité infantile trop marquée²². Le cyclophosphamide est présent dans le lait maternel. L'allaitement maternel est contre-indiqué en raison des effets fœtotoxiques^{15,20}.

▪ **Méthotrexate**

Le méthotrexate est un antifolate. Il est utilisé en oncologie et en rhumatologie. Il est abortif et fortement tératogène (anomalies neurologiques, squelettiques et faciales). Le taux de malformations sous méthotrexate est évalué à 9 %²³ (contre 2 à 4 % dans la population générale). Il est également responsable de troubles de la fertilité chez la femme et chez l'homme. Son usage est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, excepté dans un but abortif. Il fait partie de l'arsenal thérapeutique en cas de grossesse extra-utérine débutante ou de choriocarcinome. Une contraception est recommandée chez toute patiente en âge de procréer qui devrait bénéficier

d'un traitement par méthotrexate. Certains auteurs recommandent un arrêt de 3 mois avant de débuter des efforts conceptionnels, ainsi qu'une supplémentation en acide folique de 4 à 5 mg/jour⁹. Bien qu'il n'y ait pas de toxicité démontrée pour l'allaitement maternel sous méthotrexate, il est contre-indiqué par mesure de prudence¹⁵.

▪ **Mycophénolate mofétil**

Il inhibe la biosynthèse de purine, essentielle à la croissance des lymphocytes B et T. On le trouve dans les traitements anti-rejet de greffes. Il est responsable de fausses couches et d'effets tératogènes affectant le palais, les membres distaux, le cœur, l'œsophage et les reins¹⁵. Son usage est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement. Il est recommandé de l'arrêter au moins 6 semaines avant de commencer des efforts conceptionnels⁹.

▪ **Leflunomide**

Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse des nucléotides responsables de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T activés en cellules T effectrices. Le leflunomide est utilisé

dans les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde notamment) et les greffes d'organes. Son métabolite principal se retrouve dans la circulation maternelle pendant longtemps. A ce titre, on recommande une contraception durant les 2 ans suivant l'arrêt de ce médicament. Néanmoins, les études observationnelles portant sur l'exposition accidentelle à cette molécule durant la grossesse ne démontrent pas d'effet obstétrical ou fœtal délétère. Son élimination peut être favorisée par l'administration de choléstyramine (autorisée pendant la grossesse). A ce jour, il est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement¹⁵.

Autres immunosuppresseurs

D'autres immunosuppresseurs sont prescrits, notamment des anticorps monoclonaux. La littérature est parcellaire et à consulter au cas par cas (tableau 1 et site de la FDA¹⁰). En cas de doute élevé, le principe de précaution prévaut et leur arrêt dès le diagnostic de grossesse semble raisonnable pour peu que la pathologie sous-jacente fasse l'objet d'un traitement de substitution adéquat.

Tableau 1

Données disponibles sur les immunosuppresseurs récents (anti-TNFα)

Nom	Nbre de grossesses	Taux FC (%)	Anomalies fœtus (%)	Usage pdt la grossesse	Usage pdt allaitement
Adalimumab	524 ; contrôles idem	12	6,9	Oui jusque 20 SA	Oui
Golimumab	50 ; peu de données			Switch vers autre anti-TNFα	Oui
Etanercept	332	16,2	3,6	Possible jusque 30-32 SA	Oui
Rituximab	256 ; déplétion B chez fœtus	22,6	3,6	Stop 6 mois avant conception	Non
Abatacept	152	?	?	Non	?
Tocilizumab	218 ; données insuffisantes	21,8	3,9	Non	Non
Ustekinumab	108 ; données insuffisantes	13,9	1,8	Non	Non
Belimumab	153 ; données insuffisantes	?	?	Non	Non

D'après Levy RA *et al.* Autoimmun Rev. 2016 ;15(10):955-63.

Tableau 2

Récapitulatif des immunosuppresseurs pendant la grossesse et l'allaitement.

Nom	Térogénicité connue	Fœtotoxicité connue	Risque obstétrical	Usage pendant la grossesse	Usage pendant l'allaitement
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Non	Non	A priori non	Oui, risque minime	Oui, risque minime
Azathioprine (Imuran®)	Non	Non	non	Oui, risque minime	Oui, risque minime
Glucocorticoïdes à courte durée d'action	Fente labio-palatine ? Risque minime	Non	RPPE, RCIU, diabète gestationnel, troubles hypertensifs	Oui, dose minimale nécessaire	Oui, dose < 20 mg/j de prednisone
Inhibiteurs du TNF <input type="checkbox"/> Inliximab (Rémicade®) <input type="checkbox"/> Certolizumab (Cimzia®)	Non	Immunité cellulaire diminuée → Pas de vaccin vivant avant 6 mois	non	Oui, si possible éviter la fin de grossesse pour Inliximab	oui
Inhibiteurs de la calcineurine <input type="checkbox"/> Cyclosporine (Néoral®) <input type="checkbox"/> Tacrolimus (Prograf®)	Non	Non	Prématurité ? RCIU ?	Oui	Oui
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Oui : embryopathie complexe	Oui : pancytopenie	Fausse couches RCIU	NON au premier trimestre, si risque vital, oui aux deuxièmes et troisièmes trimestres	Non
Méthotrexate	Oui : SNC, squelette, face	?	Fausse couches	Non	Non
Mycophénolate Mofétil	Oui : tous les systèmes	?	Fausse couches	Non	Non
Leflunomide (Arava®)	?	?	?	Non	Non

RPPE : rupture prématurée de la poche des eaux ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

CONCLUSION

La grossesse et l'allaitement maternel sont possibles lorsqu'on est sous traitement immunosuppresseur. Chaque traitement doit faire l'objet d'une analyse minutieuse de la balance risques-bénéfices en tenant compte de l'état des connaissances les plus récentes concernant son usage durant la grossesse et l'allaitement. Cette analyse permettra à la patiente, en concertation avec ses soignants, de bénéficier d'un plan de soin individualisé tenant compte de sa maladie, du degré d'activité de celle-ci, du moment de la grossesse considérée, de ses antécédents obstétricaux et de ses propres choix.

Remerciements : Je remercie chaleureusement le Dr Alexandra Cogan pour sa relecture, ses conseils et sa bienveillance.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol.* 2021;12:621247.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N *et al.* EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485.
- Chaparro M, Donday MG, Abad-Santos F, Martín de Carpi FJ, Maciá-Martínez MÁ, Montero D *et al.* The safety of drugs for inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding: the DUMBO registry study protocol of GETECCU. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211018097.
- De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, Monteleone G, Tabacco S, Salvi S *et al.* Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:66-76.

5. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R *et al.* Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):24.
6. Klein CL, Josephson MA. Post-Transplant Pregnancy and Contraception. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;CJN.14100820.
7. Lukasse M, Laanpere M, Karro H, Kristjansdottir H, Schroll AM, Van Parys AS *et al.* ; Bidens study group. Pregnancy intendedness and the association with physical, sexual and emotional abuse - a European multi-country cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:120.
8. Center for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov>
9. Bermas BL, Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation>
10. U.S Food and Drug Administration (FDA); <https://www.fda.gov>
11. Duan J, Ma D, Wen X, Guo Q, Gao J, Zhang G *et al.* Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus.* 2021;30(7):1163-74.
12. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S *et al.* ; Ministry of Health Labour and Welfare Working Group for "Guideline for The Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-bearing Age". Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(5):852-61.
13. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC *et al.* Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):290.e1-290.e22.
14. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA *et al.* Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(3):292-302.
15. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med.* 2018;7(12):552.
16. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther.* 2014;21(2):73-80.
17. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2922.
18. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M *et al.* Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):30823.
19. Gong X, Li J, Yan J, Dai R, Liu L, Chen P, Chen X. Pregnancy outcomes in female patients exposed to cyclosporin-based versus tacrolimus-based immunosuppressive regimens after liver/kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(3):744-53.
20. Rengasamy P. Congenital Malformations Attributed to Prenatal Exposure to Cyclophosphamide. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(9):1211-27.
21. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A *et al.* Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16:500.
22. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB *et al.* Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324-34.
23. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H *et al.* Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.

Travail reçu le 30 juin 2021 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2021.

CORRESPONDANCE :

BELHOMME J.
 CHU Saint-Pierre
 Service de Gynécologie-Obstétrique
 Rue Haute, 322 - 1000 Bruxelles
 E-mail : julie.belhomme@stpierre-bru.be