

Gestion du traitement pendant la grossesse et la lactation

Globalement, le mot d'ordre est de maintenir l'activité de la maladie à un niveau faible et stable grâce à des médicaments antirhumatismaux compatibles avec la grossesse et d'optimiser ainsi les conditions requises pour que la grossesse qui se déroule normalement.

Un **traitement modificateur de la maladie compatible avec la grossesse**, comme l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine, la ciclosporine ou le tacrolimus, devraient être mis en place à temps et poursuivis pendant la grossesse (1-3) (tableau 1). La salazopyrine réduit l'absorption gastro-intestinale de l'acide folique et est donc administrée avec une supplémentation d'acide folique pendant toute la grossesse (2, 4, 5). La colchicine peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement à la dose maximale de 1 mg/j (1).

Parmi les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, on distingue d'une part les «inhibiteurs non sélectifs de la COX» comme l'ibuprofène ou le diclofénac, et d'autre part les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme le célécoxib et l'étoricoxib. Les inhibiteurs non sélectifs de la COX peuvent être utilisés à court terme pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. Cependant, l'utilisation au long cours d'AINS au cours du deuxième trimestre peut entraîner, comme au troisième trimestre, un risque de trouble de la fonction rénale fœtale avec développement d'un oligohydramnios, ainsi qu'une constriction du canal artériel (6). L'utilisation chronique d'AINS au cours du deuxième trimestre nécessite donc des contrôles plus étroits de la grossesse. Les données concernant les inhibiteurs de la COX-2 sont encore insuffisantes pendant la grossesse, ils ne sont donc pas recommandés (7-9).

Les corticostéroïdes tels que la prednisone et la prednisolone peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, en cas de traitement au long cours, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible. Ces recommandations sont motivées par les effets défavorables d'un traitement chronique par corticostéroïdes sur le métabolisme du glucose, le risque d'infection et le risque de naissance prématurée (2, 10, 11). Le risque de naissance prématurée existe surtout en cas de traitement chronique avec des doses de plus de 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour (10, 12). Des bolus de glucocorticoïdes intraveineux ou oraux de courte durée peuvent être administrés pendant la grossesse. Pour pouvoir utiliser une faible dose de glucocorticoïdes pendant la grossesse, il est recommandé de les associer à des traitements de fond ou des immunosuppresseurs (tableau 1) ou à des médicaments biologiques compatibles avec la grossesse (1, 3). Les glucocorticoïdes fluorés comme la dexaméthasone ou la bétaméthasone passent plus facilement le placenta et sont donc utilisés pour des indications fœtales, par exemple pour la maturation des poumons ou pour le traitement d'un bloc cardiaque congénital (2).

Parmi les **médicaments biologiques**, les inhibiteurs du TNF sont les plus étudiés pendant la grossesse. Tous les inhibiteurs du TNF peuvent être poursuivis au premier et au deuxième trimestre (tableau 1) (1-3). Au troisième trimestre, si possible, c'est-à-dire en cas de maladie inactive, le traitement par des inhibiteurs du TNF passant le placenta (p. ex. infliximab, adalimumab, golimumab) doit être interrompu (1-3). Toutefois, en cas d'activité élevée de

la maladie, la poursuite de ces inhibiteurs du TNF pendant toute la grossesse peut être envisagée (1-3). Le certolizumab, un inhibiteur du TNF, est un anticorps sans portion Fc et n'est donc pas soumis à un transport transplacentaire dépendant du récepteur Fc. Le certolizumab peut donc être poursuivi pendant toute la grossesse (1-3).

Le médicament biologique rituximab, un anticorps IgG complet dirigé contre le CD20 sur les cellules B, est généralement utilisé pour traiter les formes les plus graves de la maladie. Selon les directives internationales, le rituximab peut être utilisé jusqu'à la conception, mais aussi pour traiter l'activité de la maladie difficile à contrôler pendant la grossesse (1-3).

Les médicaments biologiques dont les données sur la grossesse sont limitées, tels que l'abatacept, l'anakinra, le belimumab, le canakinumab, le sarilumab, le secukinumab, le tocilizumab et l'ustékinumab, sont arrêtés au plus tard au début de la grossesse (tableau 1) (2, 3). Pour ces médicaments biologiques, les données précliniques ne montrent pas de tératogénicité liée à la substance (2).

Les antirhumatismaux non compatibles avec la grossesse doivent être arrêtés avant la conception (tableau 1). Il s'agit notamment des médicaments antirhumatismaux tératogènes méthotrexate (MTX), mycophénolate mofétil (MMF) et acide mycophénolique, cyclophosphamide et thalidomide. En cas d'exposition au cours du premier trimestre, la thalidomide et le MMF entraînent un risque environ 10 fois plus élevé de malformations structurelles, le cyclophosphamide et le MTX un risque environ 3 fois plus élevé par rapport au risque de base d'environ 3% d'apparition de malformations en l'absence d'exposition à des médicaments pendant la grossesse (2, 13). De plus, l'exposition à ces antirhumatismaux au cours du premier trimestre peut entraîner un risque accru d'avortement, qui est d'environ 21% pour le MTX et de 45% pour le MMF (14, 15). Pour le MTX et la thalidomide, l'arrêt est recommandé 1 à 3 mois avant la conception, pour le MMF ou l'acide mycophénolique > 6 semaines avant la conception et pour le cyclophosphamide 3 mois avant la conception (tableau 1). Le léflunomide, traitement de fond, doit également être arrêté avant la grossesse en raison de l'insuffisance des données et un faible potentiel tératogène (2). Le métabolite actif du léflunomide, le tériflunomide, a une très longue demi-vie pouvant aller jusqu'à 2 ans, c'est pourquoi le léflunomide doit être arrêté 2 ans avant une conception prévue ou, en cas de taux détectable, être éliminé par lavage avec de la cholestyramine (8 g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours) (tableau 1) (1, 16). En ce qui concerne l'innocuité du cyclophosphamide, on dispose d'une certaine expérience pour le traitement des femmes enceintes au-delà du premier trimestre de grossesse, ce qui permet d'envisager un traitement par cyclophosphamide au cours des 2e et 3e trimestres en cas d'évolution de la maladie mettant en jeu le pronostic vital (17, 18).

Pour les inhibiteurs de Janus kinase tofacitinib, baricitinib et upadacitinib ainsi que pour l'inhibiteur de phosphodiesterase 4 aprémilast, des études précliniques chez l'animal avec utilisation de doses thérapeutiques humaines plus élevées montrent des effets tératogènes ou embryotoxiques (2). Les données de pharmacovigilance concernant les grossesses humaines sont insuffisantes, il est donc recommandé d'arrêter ces substances avant une conception prévue (2).

Allaitement

La plupart des maladies s'aggravent dans les six mois suivant l'accouchement, c'est pourquoi il est généralement impossible d'éviter un traitement pendant l'allaitement. Il existe une sélection d'antirhumatismaux compatibles

avec l'allaitement qui peuvent être utilisés: tous les antirhumatismes compatibles avec la grossesse sont également compatibles avec l'allaitement (tableau 1). En ce qui concerne la sécurité des médicaments biologiques pendant l'allaitement, les données les plus nombreuses concernent les inhibiteurs du TNF, qui sont globalement considérés comme compatibles avec l'allaitement (1-3). La raison en est que le transfert des médicaments biologiques dans le lait maternel est minime en raison de la taille des molécules IgG. De plus, en cas d'absorption orale, il n'existe pas de biodisponibilité pertinente des médicaments biologiques en raison des processus de protéolyse gastro-intestinaux (2). Par analogie avec les données relatives aux inhibiteurs du TNF, d'autres médicaments biologiques (p. ex. rituximab) peuvent être utilisés pendant l'allaitement (3).

Tableau 1: Médicaments antirhumatismaux pendant la grossesse et l'allaitement (1-3)

Substance	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	Pendant l'allaitement
Antirhumatismaux conventionnels compatibles avec la grossesse et l'allaitement			
Hydroxychloroquine	++	++	++
Sulfasalazine	++ plus acide folique	++ plus acide folique	+ plus acide folique
Azathioprine	++	++	+
Ciclosporine, tacrolimus	+	+	+
Colchicine	++	++	++
Prednisone, prednisolone	+	+ Dose cible ≤ 10 mg/j	+ Dose cible ≤ 20 mg/j
AINS non sélectifs (p. ex. ibuprofène, diclofénac)	+ Arrêt en cas d'infertilité	+ Arrêt au 3e trimestre	+ Préférer l'ibuprofène
Médicaments biologiques compatibles avec la grossesse et l'allaitement			
Certolizumab	++	++	++
Infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab	+	+ Si possible, arrêter au 3e trimestre	++
Rituximab	+ Jusqu'à la conception	+ Continuer en cas de maladie mettant en danger la vie ou les organes du patient	++
Médicaments biologiques avec données de sécurité limitées pendant la grossesse et l'allaitement			
Abatacept Anakinra canakinumab Belimumab Sarilumab Secukinumab Tocilizumab Ustékinumab	+ Jusqu'à la conception	Non , en l'absence d'alternative thérapeutique, il convient d'envisager une approche individualisée	+ Données limitées, transfert supposé faible en raison de la taille de la molécule
Antirhumatismaux non compatibles avec la grossesse			
Méthotrexate	Arrêt 1-3 mois avant la conception, acide folique jusqu'au 1er trimestre	Non	Non
Mycophénolate mofétil, acide mycophénolique	Arrêt > 6 semaines avant la conception	Non	Non
Cyclophosphamide	Arrêt 3 mois avant la conception	Non, au premier trimestre, + au cours des 2e et 3e trimestres en cas de maladie mettant en danger la vie/les organes	Non

Thalidomide	Arrêt 1-3 mois avant la conception	Non	Non
Léflunomide	Arrêt avant la conception, lavage à la cholestyramine en cas de taux détectable	Non	Non
Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib	Arrêt avant la conception (selon les informations du fabricant)	Non	Non
Aprémilast	Arrêt avant la conception (selon les informations du fabricant)	Non	Non

Médicaments antirhumatismaux et fertilité (3, 19-22)

Médicament	Commentaire
AINS	♀ : peut inhiber l'ovulation, utilisation prudente en période périconceptionnelle ♂ : aucune diminution de la fertilité
Chloroquine, hydroxychloroquine	Aucune diminution de la fertilité pour ♀ et ♂
Sulfasalazine	♀ : aucune diminution de la fertilité
Cyclophosphamide	♂ : oligospermie ou azoospermie réversible, arrêter 3 mois avant la date prévue de la grossesse ♀ : risque d'infertilité lié à la posologie et à l'âge, traitement parallèle par des analogues de la GnRH, à arrêter avant la grossesse
Méthotrexate (3, 23, 24)	♂ : gonadotoxicité, cryoconservation des spermatozoïdes, arrêt 3 mois avant la conception ♀ : aucune diminution de la fertilité, arrêter avant la grossesse
Léflunomide (3)	♂ : rare atteinte à la spermatogenèse, pas de preuve d'une augmentation du taux de tératogénicité ou d'avortement en cas d'exposition paternelle au MTX, pas d'arrêt du traitement au MTX chez les hommes ayant un planning familial ♀ : aucune diminution de la fertilité, laver avant la grossesse avec de la cholestyramine
Mycophénolate mofetil, acide mycophénolique (3)	♀ : aucune diminution de la fertilité, arrêter avant la grossesse

	♂ : aucune diminution de la fertilité. Pas de risque accru de malformations infantiles
Azathioprine	Aucune diminution de la fertilité pour ♀ et ♂
Cyclosporine, tacrolimus	Aucune diminution de la fertilité pour ♀ et ♂
Inhibiteur du TNFalpha (3, 25-27)	♀ : pas d'influence négative sur la fertilité ♂ : pas d'influence négative sur la spermatogenèse/fertilité, pas d'augmentation du taux de malformations chez les enfants engendrés
Rituximab, anakinra (3, 28)	♀ : pas d'influence négative sur la fertilité ♂ : pas d'influence négative sur la fertilité
Abatacept, belimumab, tocilizumab, ustékinumab, secukinumab	♀ : pas d'influence négative sur la fertilité ♂ : données insuffisantes, voir les recommandations du fabricant
Colchicine jusqu'à 1 mg/j (3, 29)	♀ : pas d'influence négative sur la fertilité ♂ : pas d'influence négative sur la fertilité
Tofacitinib, baricitinib, apremilast	♀ : données insuffisantes, voir les recommandations du fabricant ♂ : données insuffisantes, voir les recommandations du fabricant

Bibliographie

Recommandations internationales sur le traitement antirhumatismal pendant la grossesse et l'allaitement

[2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.](#)

Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzyn M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhaiya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatilleke A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090480 **Free article.**

[The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation.](#)

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26888948 **Free article.**

Recommandation internationale sur la gestion du LED et du syndrome des antiphospholipides

en cas de désir d'enfant et pendant la grossesse

[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.](#)

Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Förger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojcono A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, Schneider M, Svenungsson E, Tektonidou M, Yavuz S, Boumpas D, Tincani A. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27457513 **Free PMC article.**

[EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults.](#)

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15. PMID: 31092409

Références

1. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795-810.
2. Hafeli C, Forger F. [Current aspects of antirheumatic therapy in pregnancy planning, during pregnancy and breastfeeding]. *Z Rheumatol*. 2021;80(8):716-25.
3. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(4):529-56.
4. Forger F. *Ther Umsch*. 2016;73(7):385-91.
5. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(7):382-90.
6. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *European journal of clinical pharmacology*. 2019;75(10):1347-53.
7. Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW, Padberg S, Hultzsch S, Meixner K, et al. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester - Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reproductive toxicology*. 2018;79:32-8.
8. Padberg S, Tissen-Diabate T, Dathe K, Hultzsch S, Meixner K, Linsenmeier V, et al. Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reproductive toxicology*. 2018;77:122-9.
9. Dathe K, Padberg S, Hultzsch S, Kohler LM, Meixner K, Fietz AK, et al. Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(4):489-95.
10. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology*. 2020;59(6):1262-71.
11. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *Bmj*. 2017;356:j895.
12. Palmsten K, Bandoli G, Watkins J, Vazquez-Benitez G, Gilmer TP, Chambers CD. Oral Corticosteroids and Risk of Preterm Birth in the California Medicaid Program. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):375-84 e5.
13. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(46):783-90.
14. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance C, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1101-10.
15. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):588-96.
16. Forger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. *Expert review of clinical immunology*. 2016:1-8.
17. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis care & research*. 2020;72(4):461-88.

18. Gotestam Skorpen C, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen KA, Palm O, et al. Disease Activity During Pregnancy and the First Year Postpartum in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2017;69(8):1201-8.
19. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):196-201.
20. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? Current opinion in pharmacology. 2013;13(3):470-5.
21. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):376-86.
22. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis care & research*. 2011;63(9):1334-8.
23. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology*. 2014;53(4):757-63.
24. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011;38(4):628-32.
25. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1842-4.
26. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology*. 2014;53(7):1250-5.
27. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):34-7.
28. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
29. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.