



Par le Docteur Fleur COHEN (Mars 2018)

Résumé

L'utilisation des biothérapies avant ou pendant la grossesse est-elle associée à un risque de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel ? Éléments de réponse dans une étude de cohorte canadienne

Les biothérapies, que ce soit les anti-TNF-alpha, les anti-récepteurs des interleukines (IL)-1 ou 6, sont de plus en plus utilisées dans des pathologies variées : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, maladies inflammatoires du tube digestif, et le sont en dehors de l'AMM de façon également croissante (notamment maladie de Takayasu, maladie de Behçet, sarcoïdose). La littérature actuelle sur l'utilisation de ces molécules pendant les grossesses est également croissante mais reste limitée. Les auteurs ont utilisé une base de données de santé canadienne couvrant l'ensemble de la population (4,6 millions), qui comprend de multiples informations sur les soins ambulatoires et hospitaliers. Ils ont croisé cette base avec le registre des grossesses, qui comprend de son côté des informations sur 99% des grossesses du Canada. Les données concernant les 305 351 femmes ayant eu au moins une grossesse entre 2002 et 2012 ont été extraites. Parmi ces femmes, les auteurs ont pu identifier les 6218 (environ 2%) ayant une maladie auto-immune connue avant la conception via les codes CIM-9 ou 10, ainsi que celles ayant reçu au moins une injection d'une biothérapie dans les 3 mois précédents ou en cours de grossesse. Ils ont donc étudié 8607 grossesses et l'originalité de l'analyse tient à l'utilisation d'un appariement de grossesses non exposées par un algorithme déterminant un score de propension multi-dimensionnel. Le score de propension est utilisé pour tenter de s'affranchir le plus possible du biais d'indication (une patiente traitée par anti-TNF pendant la grossesse a peut-être une maladie plus active, ce qui peut avoir un impact sur la grossesse). Le calcul du score de propension se fait après recherche des facteurs prédictifs du choix thérapeutique et correspond à la probabilité de recevoir un des traitements conditionnellement aux variables observées avant traitement. Il est très utile pour réaliser des appariements ou des stratifications. L'idée est d'apparier les patientes ayant reçu une biothérapie à des patientes chez qui le score de propensité à recevoir une biothérapie est le plus proche, mais qui n'ont pas reçu cette biothérapie. Au total, 109 patientes (soit 120 grossesses) ayant reçu une biothérapie pendant leur grossesse ont été incluses dans l'analyse. Les biothérapies reçues en cours de grossesse étaient majoritairement l'infliximab (n=58), les autres anti-TNF-alpha (etanercept n=48 et adalimumab n=40), les autres biothérapies concernant moins de 5 patientes chacune (certolizumab, ustekinumab, rituximab, golimumab et l'alefacetp, une biothérapie ayant reçu une autorisation de la FDA mais pas de l'EMA dans le traitement du psoriasis).

Globalement, les patientes ayant reçu une biothérapie n'avaient pas de risque accru, comparé aux femmes n'ayant pas reçu de biothérapie appariées par le score de propension, de prématurité ou de petit poids pour l'âge.

Si cette analyse originale confirme la possibilité d'utiliser de façon plutôt rassurante ces traitements en cours de grossesse vis à vis du risque de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel, les résultats ne peuvent probablement s'appliquer qu'aux biothérapies les plus reçues dans cette étude (donc les anti-TNF-alpha) et on ne peut pas conclure sur les autres, en particulier les anti-CD20. D'autre part, il y a eu au moins 4 études de cohorte regroupant 1300 exposées aux biothérapies en particulier l'infliximab dans les 3 mois précédents ou en cours de grossesse qui ont montré, malgré une tolérance globalement acceptable et des OR non statistiquement significatifs, une tendance à une augmentation des malformations et de la prématurité. Enfin, dans la présente étude, le devenir des enfants de mères exposées, en particulier le suivi à moyen ou long terme, n'est pas abordé. L'heure n'est donc pas encore à l'utilisation large de ces molécules pendant la grossesse. En revanche, si la maladie le nécessite et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique satisfaisante, les anti-TNF, en particulier l'infliximab avec lequel l'expérience est la plus grande, peut probablement être utilisé, si possible en dehors de la période embryonnaire, et en évitant une injection très proche de l'accouchement. Le Centre de Référence des Agents Tératogènes (lecrat.fr) est le plus à même à aider à ces prises de décision.

Nicole W Tsao et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* published online on March 7, 2018 ([PubMed](#))
