



Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, l'abatacept (CTLA-4 Ig) est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement. Toutefois, l'analyse des caractéristiques du produit et les données des études animales autorisent à émettre un avis d'experts.

CTLA-4 et risque d'avortement spontané

Plusieurs publications font état d'un rôle bénéfique du CTLA-4 dans la tolérance au cours de la grossesse (1-3). En effet, le CTLA-4 est exprimé par les cellules fœtales et par les cellules fibroblastiques du mésenchyme placentaire, à l'interface mère-fœtus. Cette expression est majorée entre le premier et le deuxième trimestre. De plus, l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD80 et CD86 (ligands spécifiques de la voie de co-stimulation CD28/CTLA-4) peut induire une tolérance maternelle vis-à-vis du fœtus. Une surexpression du CTLA-4 a également été observée chez une lignée de souris sujette aux avortements (4). Enfin, un polymorphisme du gène du CTLA-4 a été suspecté d'être responsable de la survenue d'avortements spontanés à répétition dans la population chinoise (5).

Ces données préliminaires ne permettent pas de conclure mais suggèrent volontiers un rôle protecteur du CTLA-4 vis-à-vis du risque d'avortement spontané.

Données disponibles concernant l'abatacept

● Études animales (6-8)

L'abatacept n'est pas génotoxique ou mutagène et ne provoque pas d'aberrations chromosomiques. Chez le rat, il n'a pas provoqué d'effet indésirable sur la fertilité mâle ou femelle. Les études de toxicité embryon-fœtale, menées chez la souris, le rat et le lapin à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose administrée chez l'homme (10 mg/kg), n'ont pas démontré de toxicité fœtale, de tératogénicité ou d'impact négatif sur le développement des nouveau-nés. De discrètes altérations des fonctions immunes, à type d'inflammation thyroïdienne ou d'augmentation de la réponse humorale T-dépendante, ont été observées chez le rat, mais avec des doses de 200 mg/kg (soit 11 fois la dose utilisée chez l'homme). Il faut noter que les études animales de toxicologie ont été menées avec l'abatacept administré en monothérapie (sans méthotrexate associé).

● Propriétés pharmacologiques (6-8)

Il n'y a pas de données chez l'homme notamment par dosage sur le sang du cordon ombilical. Les données des études chez le rat indiquent que l'abatacept a la capacité de franchir la barrière placentaire (les concentrations sériques chez le fœtus, dose-dépendantes, étant 1,7 à 2,4 fois inférieures aux concentrations maternelles). L'abatacept est détectable dans le lait maternel à des concentrations 10 fois inférieures aux concentrations sériques maternelles. Après administration unique d'une dose de 10 mg/kg chez des volontaires sains, la demi-vie moyenne était de $16,8 \pm 4,5$ jours. Après administration intraveineuse répétée de doses de 10 mg/kg au cours de la PR, la demi-vie moyenne était de 13,1 jours (8 à 25 jours).

● Grossesses après une exposition à l'abatacept

Au cours des phases en double insu et en ouvert des cinq études pivots au cours de la PR, 8 grossesses sous abatacept ont été répertoriées chez sept patients recevant aussi du méthotrexate et une patiente recevant du léflunomide (6). Il a été observé 3 fausses couches lors du premier trimestre (deux ayant un antécédent identique), deux avortements et trois encore en cours au moment du rapport d'étude. Enfin, la conjointe d'un homme traité par abatacept a donné naissance à un enfant en bonne santé.

Au cours d'une phase II dans la sclérose en plaque, trois grossesses exposées à l'abatacept ont été répertoriées (deux patientes traitées et une conjointe) ; une a abouti à la naissance d'un enfant en bonne santé, deux se sont soldées respectivement par un avortement et une fausse couche à deux mois (6).

Il a été présenté au congrès de l'ACR 2014 des données concernant 140 grossesses survenues après exposition d'un des deux parents à l'abatacept (132 patientes exposées), et montrant que ce traitement ne semblait pas induire de malformation fœtale spécifique (9).

Deux registres de suivi de grossesses exposées à l'abatacept ont été mis en place :

- Aux États-Unis : *Organization of Teratology Information Specialists (OTIS)*,
http://otispregnancy.org/otis_study_ra.asp
- En Europe : *European Network of Teratology Information Service (ENTIS)*,
<http://www.entis-org.com>

Situations cliniques

● Avant l'initiation d'un traitement par abatacept

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par abatacept. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée. Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie et de débiter une grossesse dans de meilleures conditions), voir « Données disponibles concernant l'abatacept - Propriétés pharmacologiques ».

● Délai entre la dernière perfusion d'abatacept et la conception

Chez une patiente traitée par abatacept, un souhait de grossesse impose un délai après la réalisation de la dernière injection d'abatacept. Ce souhait impose l'arrêt du méthotrexate un cycle avant la conception chez la femme par précaution (mais le CRAT autorise un délai beaucoup plus court) et trois mois chez l'homme, également par précaution. Si ce traitement est associé à l'abatacept, les recommandations (RCP) pour la durée d'arrêt de l'abatacept (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont : « Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par abatacept et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration ».

● Les éléments suivants doivent être pris en compte :

- Les délais avant conception proposés par les RCP (14 semaines) exposent à des situations cliniques difficiles (recrudescence de la maladie rhumatismale après une réponse initiale au traitement), ce d'autant plus que le début effectif de la grossesse est souvent retardé.

- Les rares grossesses observées chez des femmes exposées à l'abatacept semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans abatacept.

● **Schématiquement, 2 situations cliniques peuvent être rencontrées :**

- Absence de réponse au traitement par abatacept : l'absence de contrôle de la maladie rhumatismale incite à recourir à une autre thérapeutique imposant, le plus souvent, un report du projet de grossesse.
- Réponse à l'abatacept et contrôle de la maladie rhumatismale : Compte tenu de sa demi-vie d'élimination, le délai proposé entre la dernière injection d'abatacept et la conception est de 14 semaines (délai correspondant à 5 demi-vies en prenant une valeur maximale de 20 jours, 5 demi-vies permettant d'éliminer 97% d'un produit en cinétique linéaire).

Pour toutes ces raisons, il semble logique de respecter un délai d'au moins 14 semaines après la réalisation de la dernière perfusion d'abatacept avant d'autoriser la conception chez la femme. En l'absence de données spécifiques chez l'homme, et notamment d'impact sur la spermatogenèse, un délai comparable est conseillé.

● **Grossesse survenant sous abatacept**

La survenue d'une grossesse pendant le traitement impose, à ce jour :

- Un arrêt du traitement par abatacept (et bien sûr du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait)
- Une surveillance échographique
- Une déclaration à la Pharmacovigilance.

Si une grossesse survient chez une femme traitée par abatacept, la décision de poursuivre la grossesse appartient au couple pendant le délai légal qui autorise une interruption volontaire de grossesse. Si la surveillance obstétricale n'objective pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée. Une information rigoureuse lors de l'instauration du traitement doit permettre d'éviter ces situations.

Trois patientes, deux atteintes de PR et l'autre de purpura thrombocytopénique idiopathique, ont été exposées à l'abatacept ou au rituximab au cours du premier trimestre de la grossesse ; aucune complication n'a été observée et les grossesses ont pu être menées à terme (10).

● **Instauration d'un traitement par abatacept lors d'une grossesse**

Dans l'état actuel des connaissances, l'instauration d'un traitement par abatacept en cours de grossesse n'est pas recommandée.

● **Allaitement**

L'abatacept est détectable dans le lait maternel chez l'animal (6). Aucune donnée n'est disponible concernant l'excrétion de l'abatacept dans le lait humain et, de ce fait, l'allaitement n'est pas recommandé. En pratique, cela ne pose pas de problèmes : en effet, l'abatacept étant arrêté 14 semaines avant le début de la grossesse (cf. supra), l'allaitement ne sera donc pas interdit puisqu'il intervient 13 mois au minimum (4 mois avant la grossesse et 9 mois de grossesse) après la dernière injection d'abatacept, le produit étant alors totalement éliminé de l'organisme. En cas de désir d'allaitement, la reprise éventuelle d'un traitement par abatacept ne sera autorisée qu'après arrêt de l'allaitement. En cas de reprise évolutive de la maladie rhumatismale après l'accouchement (situation assez fréquente au cours de la PR), la reprise du traitement par abatacept, et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

Références

1. Tsai AF, Kaufman KA, Walker MA, et al. Transmission disequilibrium of maternally-inherited CTLA-4 microsatellite alleles in idiopathic recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 1998;40:147-57.
2. Kaufman KA, Bowen JA, Tsai AF, et al. The CTLA-4 gene is expressed in placental fibroblasts. *Mol Hum Reprod* 1999;5:84-7.
3. Von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy – A crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett* 2008;115:21-32.
4. Jin LP, Zhou YH, Wang MY, et al. Blockade of CD80 and CD86 at the time of implantation inhibits maternal rejection to the allogeneic fetus in abortion-prone matings. *J Reprod Immunol* 2005;65:133-46.
5. Wang X, Lin Q, Ma Z, et al. Association of the A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of CTLA-4 with the susceptibility to unexplained recurrent spontaneous abortion in the Chinese population. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:100-5.
6. European Public Assessment report (EPAR) for abatacept. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-en5.pdf>
7. FDA Pharmacological review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/125118_S0000_PharmR.pdf
8. Health Canada, Summary basis of decision Abatacept. http://www.hcsc.gc.ca/dhpm/alt_formats/hpfbdgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_orencia_098531_e.pdf
9. Ray L, Vemuri S, Simon T. Pregnancy Outcomes Following Exposure to Abatacept during Pregnancy. Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology Boston, MA, November 14-19, 2014. Abstr. 1840. *Arthritis Rheum* 2014;66(10) Suppl.
10. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2013;32:695-700.