



Conduite à tenir en cas de grossesse ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, les anti-IL1 ne sont pas actuellement recommandés pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.

Trois molécules sont actuellement disponibles et, en raison de modalités d'utilisation différentes, il est nécessaire, tout particulièrement dans le contexte de la grossesse, de les étudier séparément, en prenant en compte leurs propriétés pharmacologiques et les données de sécurité préclinique.

Données disponibles concernant les anti-IL1 (RCP)

Anakinra

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 α et de l'interleukine-1 β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL1 à son récepteur de type I (IL1RI). L'anakinra est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde **en association avec le méthotrexate**, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. La dose recommandée est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée (1).

Propriétés pharmacocinétiques

Chez les sujets atteints de PR, les concentrations plasmatiques maximales d'anakinra ont été observées 3 à 7 heures après administration SC de doses de 1 à 2 mg/kg (n=18) ; la **demi-vie d'élimination terminale** a été comprise **entre 4 et 6 heures** (1).

Données de sécurité préclinique

Aucun effet de l'anakinra sur la fertilité, le développement précoce, le développement embryo-fœtal ou sur le développement péri- et post-natal n'a été observé chez le rat à des doses jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. Aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-foetal chez le lapin à des doses 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (1).

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'anakinra chez la femme enceinte.

L'anakinra n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'excrétion de l'anakinra et de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue et un risque pour les nouveaux-nés ne peut être exclu.

Association au méthotrexate

Chez une femme sous anakinra, le méthotrexate est souvent associé et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du méthotrexate (2). Toutefois par prudence, et en raison de son caractère tératogène et des incertitudes quant aux équivalences entre demi-vie plasmatique et demi-vie tissulaire, **le délai à respecter entre l'arrêt du méthotrexate et la conception chez la femme peut être fixé à un mois** (3).

Chez l'homme, le méthotrexate dont les effets mutagènes ont été démontrés doit absolument être **arrêté au moins 3 mois** (un cycle de spermatogénèse) **avant la conception** (2).

Canakinumab

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ . Le canakinumab est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS). La dose recommandée de canakinumab est de 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg et de 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg. Elle doit être administrée par injection SC toutes les huit semaines en dose unique (4).

Propriétés pharmacocinétiques

Le pic de concentration sérique du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection SC d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. **La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours**. Après administration répétée, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la clairance ou une modification des paramètres pharmacocinétiques (4).

Données de sécurité préclinique

Les données issues des études de réactivité croisée, de toxicologie en administration répétée, d'immunotoxicité et de toxicité sur la reproduction et le développement menées avec le canakinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL1 β murine n'ont pas révélé de risque particulier. Le canakinumab se liant avec une affinité comparable à l'IL1 β chez l'homme et chez le singe marmoset (*C. jacchus*), sa sécurité d'emploi a été étudiée chez le singe marmoset (4).

Aucun effet indésirable n'a été observé que ce soit après l'administration de canakinumab deux fois par semaine pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines ou dans une étude de toxicité sur le développement embryo-foetal effectuée chez des femelles marmosets gestantes, à des doses supérieures à celles utilisées en clinique humaine. Dans une étude de développement embryo-foetal chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogenèse. Aucun effet indésirable n'a été observé suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL1 β murine lors d'études sur la reproduction et le développement chez la souris. L'anticorps dirigé contre l'IL1 β murine n'a pas induit d'événements indésirables sur le développement foetal ou néonatal lorsqu'il a été administré pendant la fin de la gestation, la mise-bas et l'allaitement. La dose élevée utilisée était supérieure à la dose la plus efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL1 β (4).

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. **En cas de traitement par canakinumab, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.** Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué. Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu (4).

Riloncept

Le riloncept est une protéine de fusion dimérique constituée des domaines de liaison des parties extracellulaires du récepteur de type I de l'interleukine-1 (IL1RI) et d'une protéine accessoire du récepteur de l'IL1 (IL1RAcP) liés à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1. Riloncept est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, dans le traitement des formes sévères des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). Chez l'adulte, le traitement doit être mis en route avec une dose de charge de 320 mg, et ensuite poursuivi avec une injection hebdomadaire de 160 mg (5).

Propriétés pharmacocinétiques

Chez des patients atteints d'un CAPS, après administration hebdomadaire de 160 mg par voie SC jusqu'à un maximum de 48 semaines, les concentrations moyennes à la vallée du riloncept étaient de 24 µg/ml environ à l'état d'équilibre. **La demi-vie terminale moyenne était de 7,72 jours** (5).

Données de sécurité préclinique

Chez la souris, un analogue murin du riloncept n'a eu aucun effet sur la fertilité. Une étude sur le développement embryo-foetal a été réalisée avec le riloncept chez le singe à des doses atteignant environ 4 fois la dose administrée chez l'homme. Une diminution des taux de β -œstradiol a été observée; la portée de ce résultat n'est pas connue. Une étude de toxicologie de la reproduction prénatale et postnatale a été effectuée chez la souris. Les animaux recevaient un analogue murin du riloncept par voie SC aux doses de 20, 100 ou 200 mg/kg trois fois par semaine (la dose la plus forte était égale à environ 6 fois la dose d'entretien de 160 mg en tenant compte de la surface corporelle). Aucun effet lié au traitement n'a été observé (5).

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du riloncept chez la femme enceinte et le risque pour le fœtus et/ou la mère n'est pas connu. **En cas de traitement par riloncept, les femmes doivent utiliser une contraception efficace tout au long du traitement et pendant les 6 semaines suivant la dernière administration.** Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Le passage du riloncept dans le lait maternel ou le lait de l'animal n'est pas connu (5).

En cas de désir de grossesse

Avant le traitement par anti-IL1

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 anti-IL1. 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, un arrêt ultérieur des anti-IL1 étant alors possible au début de cette grossesse (cf. «Au cours du traitement par anti-IL1»).

Au cours du traitement par anti-IL1

Les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-IL1 (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1. Durée d'arrêt des anti-IL1 avant la conception chez la femme* selon les données du «Résumé des Caractéristiques des Produits»

	Durée d'arrêt avant conception
Anakinra	Pas de recommandation
Canakinumab	3 mois
Riloncept	6 semaines

* Aucune recommandation dans les RCP concernant un traitement chez l'homme

Les éléments suivants doivent également être pris en compte :

- Les délais prolongés avant conception exposent à des situations difficiles (recrudescence de la pathologie), ce d'autant plus que le début de la grossesse est souvent retardée.
- Un produit est éliminé de la circulation sanguine après un temps correspondant à 5 demi-vies.

Pour ces raisons, les délais d'arrêt des anti-IL1 avant conception chez la femme qui peuvent être proposés sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2. Propositions du CRI pour la durée d'arrêt des anti-IL1 avant la conception chez la femme

	Durée d'arrêt avant conception
Anakinra	36 heures
Canakinumab	3 mois
Riloncept	6 semaines

Chez l'homme, en l'absence de données concernant l'effet des anti-IL1 sur la spermatogénèse, il est logique de proposer un **délai de 3 mois** (durée de la spermatogénèse de 72 jours).

En cas de grossesse sous anti-IL1

Cette situation impose, à ce jour :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anti-IL1 (et l'arrêt du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait) ;
- une surveillance échographique ;
- une déclaration à la Pharmacovigilance.

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-IL1, il faut en premier lieu rassurer le couple. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

Allaitement

Le passage des différents traitements anti-IL1 dans le lait maternel ou le lait de l'animal n'est pas connu et ceci incite **à ne pas recommander l'allaitement**. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit anakinra.
2. CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://lecrat.org>
3. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. Joint Bone Spine 2011;78(Suppl 1):15-185.
4. Résumé des Caractéristiques du Produit canakinumab.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit rilonacept.