

12

Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, le rituximab est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement. Les cas rapportés et l'analyse des caractéristiques du produit autorisent à émettre un avis d'experts qui, toutefois, ne s'est pas modifié depuis la dernière actualisation.

Données disponibles

● Etudes animales

Il n'y a pas d'études sur le pouvoir carcinogène ou mutagène du rituximab, ni d'études sur la fertilité chez l'animal mâle ou femelle. Les études de toxicité effectuées chez le singe cynomolgus (jusqu'à 100 mg/kg entre le 20^{ème} et le 50^{ème} jour de gestation), seule espèce animale chez qui des études de tératologie ont été réalisées, n'ont pas révélé d'embryotoxicité in utero ; la descendance de femelles exposées au rituximab présentait une déplétion en lymphocytes B, dose-dépendante, pendant la période post-natale avec un retour à la normale dans les 6 mois suivant la naissance ⁽¹⁾.

● Données pharmacologiques

- Les études de pharmacocinétique ont montré que le rituximab n'était plus détectable dans le sang périphérique 48 semaines après l'exposition chez l'homme. Après deux perfusions intraveineuses de 1000 mg à 14 jours d'intervalle, la demi-vie moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours). Après l'administration intraveineuse de doses de 500 et 1000 mg à deux reprises, à deux semaines d'intervalle, les demi-vies moyennes étaient respectivement de 17,9 jours (12,3 à 31,3) et 19,7 jours (12,3 à 34,6) ^(1,2).

- Le rituximab est une immunoglobuline IgG1k qui peut traverser la barrière placentaire si le taux d'IgG dans la circulation fœtale est faible durant le premier trimestre de grossesse, ce taux augmente progressivement durant le deuxième trimestre et atteint le taux maternel à 26 semaines de grossesse. Le transfert maximal d'IgG à travers la barrière placentaire se déroule durant les quatre dernières semaines de grossesse et la concentration fœtale d'IgG est souvent supérieure à celle de la mère à la délivrance ⁽³⁾. On comprend ainsi que le taux de rituximab dans la circulation fœtale dépendra de la période d'exposition au rituximab durant la grossesse.

● Grossesse après exposition au rituximab : données de la littérature

- L'expérience reposait sur 6 grossesses exposées au rituximab, dont 2 au premier trimestre de grossesse, mais aucune au cours de la polyarthrite rhumatoïde

(quatre lymphomes, une anémie hémolytique auto-immune, un purpura thrombotique thrombo-cytopénique), aboutissant à la naissance de 6 enfants vivants ⁽⁴⁻⁹⁾. Les deux enfants exposés au 1^{er} trimestre de la grossesse ^(4, 5) avaient une baisse légère et transitoire des lymphocytes B à la naissance sans complication clinique importante. Pour les deux grossesses exposées au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres, les concentrations plasmatiques de rituximab mesurées chez les enfants à la naissance étaient très élevées ^(6, 7). Ils avaient une baisse importante des lymphocytes B périphériques, sans conséquence clinique, avec une normalisation en quelques semaines (3-4 mois post-natal). Chez ces deux patientes, l'accouchement a eu lieu huit et douze semaines après l'arrêt du traitement par rituximab.

- L'expérience la plus importante est le travail qui a recensé les grossesses survenues après une exposition au rituximab, à partir de la base de données américaine (déclaration spontanée ou lors des essais cliniques), chez des patients traités pour PR, lupus, purpura thrombopénique idiopathique, maladie de Castleman, sclérose en plaques ⁽¹⁰⁾.

Un total de 253 grossesses a été répertorié au 30 Novembre 2009 (Fig. 1), dont 22 survenues après exposition paternelle au rituximab et 231 à une exposition maternelle ; parmi celles-ci, la grossesse était encore en cours dans 11 cas, le devenir de la grossesse était inconnu pour 67 et connu pour 153 ; parmi ces 153 grossesses, on dénombrait 28 avortements thérapeutiques, 33 avortements spontanés au cours du 1^{er} trimestre, une mort fœtale à 20 semaines, une mort maternelle, la grossesse ayant donné lieu à la naissance d'un enfant vivant dans 90 cas. Parmi ces enfants, 22 étaient prématurés (mais aucun grand prématuré, avant 30 semaines), 11 avaient des anomalies hématologiques, 4 infections néo-natales et 3 malformations congénitales ont été rapportées. Vingt grossesses avaient été exposées au rituximab durant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre, pour des affections malignes ou hématologiques graves ; toutes (sauf une en cours) ont donné lieu à la naissance d'un enfant vivant, sans malformation congénitale, mais 7 des 11 cytopénies néonatales rapportées l'ont été chez ces femmes exposées durant leur grossesse. En effet, des anomalies hématologiques (déplétion lymphocytaire B, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, anémie) à la naissance ont été identifiées chez 11 enfants ; les concentrations de rituximab étaient supérieures chez l'enfant dans les deux cas où le rituximab avait été administré dans les cinq mois précédant la délivrance.

- Globalement, les données de ce travail ne montrent pas de signal alarmant, les taux de prématurité, d'avortement spontané et de malformations congénitales étant sensiblement les mêmes que ceux de la population générale ou en tout cas des grossesses au cours de telles maladies chroniques.

- D'autres observations ont été publiées, et on peut schématiquement les classer en :

- **Administration d'un traitement par rituximab dans les mois précédant la conception**

- Cinq femmes lupiques et une ayant une vascularite à ANCA traitées par rituximab 12 mois avant la conception. Quatre de ces 6 grossesses se sont déroulées normalement, une autre a conduit à un accouchement pré-

maturé chez une femme présentant une néphrite lupique et un nouveau-né d'une mère souffrant d'une néphrite lupique présentait une atrésie œsophagienne ⁽¹¹⁾ ;

- Le premier cas de polyarthrite rhumatoïde exposée à un traitement par rituximab six semaines avant la conception. La grossesse, qui s'est déroulée normalement, a abouti à la naissance de deux jumelles, dont une avait un pied-bot ⁽¹²⁾ ;
- Huit grossesses chez 6 femmes ayant une vascularite auto-immune (analyse rétrospective des traitements par rituximab de 157 patientes entre 2002 et 2012), avec un délai, entre la dernière perfusion de rituximab et la date estimée de conception, d'une semaine à 16 mois, inférieur à 12 mois chez 6/8, de une semaine pour deux femmes, de 15 jours pour deux femmes ⁽¹³⁾. Sept grossesses se sont déroulées normalement, une a abouti à une fausse couche à 15 semaines (maladie génétique révélée par l'autopsie).

▷ **Administration d'un traitement par rituximab au cours du 1^{er} trimestre de grossesse**

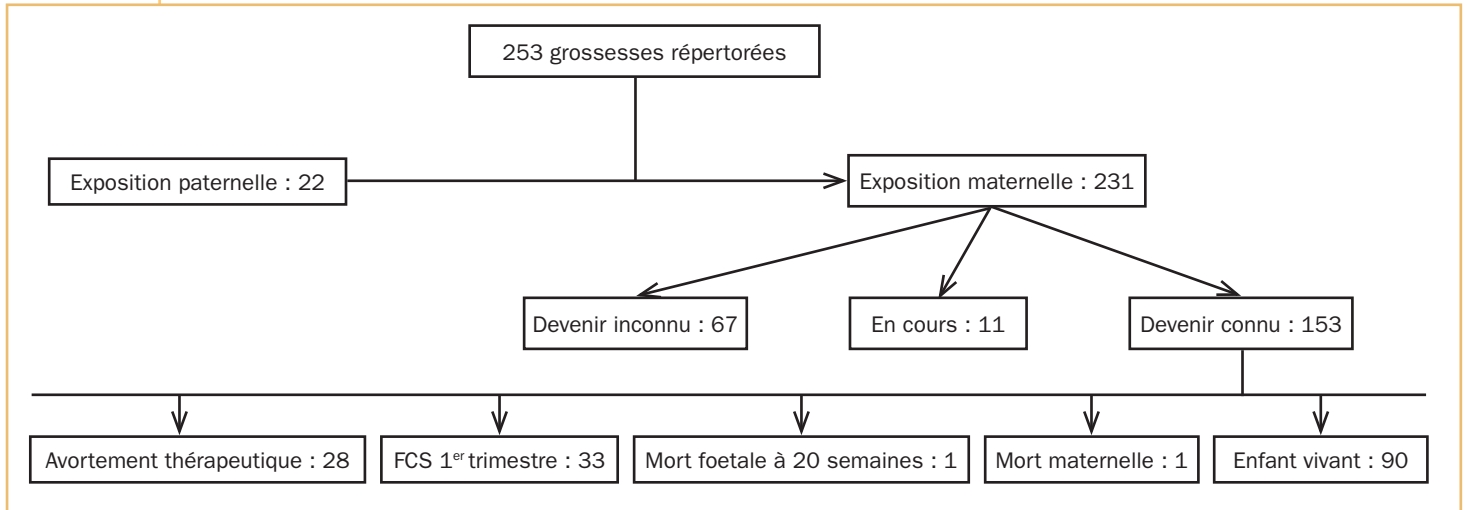
Deux grossesses exposées à un traitement par rituximab au cours du 1^{er} trimestre, chez une polyarthrite rhumatoïde et une patiente avec purpura thrombotique thrombo-cytopénique, de déroulement normal ont donné naissance à deux enfants en bonne santé ⁽¹⁴⁾.

▷ **Administration d'un traitement par rituximab au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse**

Sept nouveaux cas de maladies hématologiques traitées par rituximab au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre ⁽¹⁵⁻²¹⁾ : 5 pour un lymphome B à grandes cellules (4 enfants prématurés, de 31 à 34 semaines) ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ ; une femme avec purpura thrombotique thrombo-cytopénique ⁽²⁰⁾ et une femme avec leucémie à tricholeucocytes ⁽²¹⁾ ayant reçu le rituximab à 26 semaines de grossesse et ont donné naissance à un enfant en bonne santé.

- Toutefois, ces données, parfois hétérogènes, ne sont pas suffisamment solides pour conclure à une innocuité du rituximab et l'EULAR recommande de ne pas utiliser le rituximab pendant la grossesse (sauf quand aucun autre traitement susceptible de contrôler la maladie et compatible avec la grossesse n'est disponible, ce qui n'est pas le cas dans la polyarthrite rhumatoïde) ⁽²²⁾.

Figure 1. Grossesses survenues après une exposition au rituximab, à partir de la base de données américaines. (Déclaration spontanée ou lors des essais cliniques) ⁽¹⁰⁾



Conduite pratique

- **Avant l'initiation d'un traitement par rituximab, 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 rituximab.**

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 débuter une grossesse dans de meilleures conditions, cf. paragraphe « Situations cliniques - Délai entre la dernière perfusion de rituximab et la conception »).

- **Délai entre la dernière perfusion de rituximab et la conception**

Chez une patiente traitée par rituximab, un souhait de grossesse impose un délai après la réalisation de la dernière perfusion. Ce souhait impose également **l'arrêt du méthotrexate au moins 1 mois avant la conception**, si ce traitement est associé au rituximab (cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché).

En effet, la demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est de trois à quatre heures et il est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures. De ce fait, les experts du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) préconisent une possible conception dès le lendemain de l'arrêt de la contraception ⁽²³⁾. Toutefois, tenant compte des incertitudes quant à l'imprégnation tissulaire (et notamment des ovocytes) du méthotrexate, nous avons proposé un délai d'un mois, respectant un cycle menstruel chez la femme ⁽²⁴⁾. Chez l'homme, le délai à respecter est toujours de 3 mois (durée de la spermatogénèse de 72 jours).

Les recommandations du RCP ⁽¹⁾ pour la durée d'arrêt du rituximab (et la poursuite

d'une contraception efficace) avant la conception sont : « En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant douze mois après son arrêt ».

Les éléments suivants doivent être pris en compte :

- Les délais prolongés avant conception proposés par le RCP (douze mois) 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, au cours desquelles un traitement par rituximab a été réalisé, semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans rituximab.
- Le méthotrexate dont l'effet tératogène et l'effet abortif ont été montrés, est le plus souvent associé au rituximab et doit être arrêté au moins un mois avant la conception.

Schématiquement, deux situations cliniques peuvent être rencontrées :

- Absence de réponse au traitement par rituximab :

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 au rituximab et contrôle de la maladie rhumatismale :

Arrêt du méthotrexate et poursuite d'une contraception efficace au moins 1 mois avant la conception. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière perfusion de rituximab et la conception est de six mois (délai correspondant à 5 demi-vies en prenant une valeur maximale de 36 jours, cinq demi-vies permettant d'éliminer 97% d'un produit en cinétique linéaire). Compte tenu des données rassurantes observées chez les enfants des patientes traitées par rituximab à un stade précoce de la grossesse, il est raisonnable de penser qu'un traitement administré six mois auparavant n'aura pas d'effet délétère pour l'enfant.

Pour toutes ces raisons, il semble logique de **respecter un délai d'au moins 6 mois après la réalisation de la dernière perfusion de rituximab avant d'autoriser la conception chez la femme.**

En l'absence de données spécifiques **chez l'homme**, et notamment d'impact sur la spermatogénèse, **un délai identique semble possible à conseiller.**

● **Grossesse débutée lors d'un traitement par rituximab**

Si les rares données de la littérature sont rassurantes, la survenue d'une grossesse pendant le traitement impose, à ce jour :

- Un **arrêt immédiat du traitement par rituximab** (et 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 rituximab, la décision de poursuivre la grossesse appartient au couple. Les données récentes de la littéra-

ture sont rassurantes. Si la surveillance obstétricale ne retrouve 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.

- **Instauration d'un traitement par rituximab lors d'une grossesse**

La PR expose rarement à cette éventualité, la maladie étant habituellement améliorée au cours de la grossesse. Dans l'état actuel des connaissances, l'instauration d'un traitement par rituximab en cours de grossesse n'est pas recommandée.

- **Prise en charge du nouveau-né**

Si un traitement par rituximab a été administré à la mère au cours du 1^{er} et du 2^{ème}, et surtout au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, l'enfant aura une concentration sérique élevée de rituximab associée à une déplétion lymphocytaire B. Les conséquences seront un risque infectieux plus élevé et la contre-indication des vaccins vivants (notamment le BCG), et l'équipe le prenant en charge devra être prévenue. On peut évoquer aussi une moindre efficacité vaccinale chez les bébés vaccinés par des vaccins inactivés.

- **Allaitement**

Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu, mais les IgG maternelles passent dans le lait et du rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe ⁽¹⁾. L'allaitement n'est donc pas recommandé. En pratique, cela ne pose pas de problèmes car si le rituximab a été arrêté six mois avant le début de la grossesse (cf. supra), l'allaitement ne sera donc pas interdit puisqu'il intervient quinze mois au minimum (six mois avant la grossesse et neuf mois de grossesse) après la dernière perfusion de rituximab. En cas de désir d'allaitement, la reprise éventuelle d'un traitement par rituximab 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 rituximab (si les perfusions précédentes ont été réalisées au moins six mois auparavant), et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Mabthera® .
2. Cartron G, Blasco H, Paintaud G et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? Crit Rev Oncol Hematol 2007;62:43-52.
3. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyoma M. Dynamics of immunoglobulins at the foeto-maternal interface. Rev Reproduct 1999;4(2):81-9.
4. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. Eur J Haematol 2004;72:292-5.
5. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. J Perinat 2006;26:252-5.

6. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19:3439.
7. Decker M, Rothermundt C, Hollander G et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006;7:693-4.
8. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426-7.
9. Scully M, Starke R, Lee R et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:459-63.
10. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-1506.
11. Sangle SE, Lutalo PM, Davies RJ et al. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2013;43:55-9.
12. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM et al. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology* 2011;50:806-8.
13. Pendergraft WF, McGrath MM, Murphy AP et al. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:2051-53.
14. 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.
15. Lee EJ, Ahn KH, Hong SC et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:526-9.
16. Perez CA, Amin J, Aguina LM et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma during pregnancy. *Case Rep Hematol* 2012;2012:197347.
17. Kim EK, Kim SJ, Park SB et al. Rituximab plus CHOP for the treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma in a pregnant woman. *Korean J Med* 2011;80:S273-7.
18. Burnette BL, Jentoft MA, Porrata LF et al. Single-agent rituximab for primary CNS lymphoma during pregnancy as a bridge to definitive management. *J Clin Oncol* 2014;32:e14-e17.
19. Mandal PK, Dolai TK, Bagchi B et al. B cell suppression in newborn following treatment of pregnant diffuse large B-cell lymphoma patient with rituximab containing regimen. *Indian J Pediatr* 2014;81:1092-4.
20. Gall B, Yee A, Berry B et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1167-71.
21. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy : are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:86-9.
22. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
23. www.lecrat.org
24. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. *Revue du rhumatisme* 2010;77;(Suppl.3).