

## 12

## Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**En l'absence de données suffisantes, le tocilizumab est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement <sup>(4)</sup>.**

### Interleukine-6 (IL-6), placenta et prématurité

Il est établi que le facteur déclenchant de la prématurité (>37 semaines) est la chorioamnionite (inflammation de l'utérus et du placenta) entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-8 et notamment de l'IL-6. En effet, une étude a montré les éléments suivants <sup>(2)</sup> :

- une hyper-expression d'IL-6 par les macrophages du placenta en cas de chorioamnionite
- dans un modèle de prématurité chez la souris, un pré-traitement par anticorps anti-IL6 avant prématurité induite, diminue le taux d'accouchements prématurés et allonge significativement la durée de la période gestationnelle
- un prétraitement de cellules amniotiques humaines par tocilizumab inhibe significativement la production de prostaglandine E2, induite par l'IL-6, qui est responsable de la rupture prématurée de membranes et donc de prématurité.

Ces données suggèrent qu'une stratégie anti-IL6 pourrait être bénéfique en cas de menace d'accouchement prématuré. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires.

### Données de pharmacocinétique

La demi-vie du tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg toutes les quatre semaines, la demi-vie effective diminue de 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions <sup>(1)</sup>.

### Données de la littérature

#### ● Données pré-cliniques

Les données pré-cliniques ne suggèrent aucun effet néfaste du tocilizumab sur la fertilité. Aucun effet sur les organes endocriniens et le système reproducteur n'a été identifié au cours d'une étude de toxicité chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été altérées chez des souris déficientes en IL-6. Le tocilizumab administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse ou le développement embryonnaire et fœtal <sup>(1)</sup>. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée à la suite d'une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez

l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour (dose supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) en comparaison avec les groupes placebo ou ceux recevant des doses plus faibles <sup>(1)</sup>.

#### ● **Données chez l'homme**

Un travail, présenté à l'ACR en 2010 mais non publié, a rapporté le devenir de 38 grossesses chez 35 patientes traitées par tocilizumab au cours des études cliniques de développement, dont deux avec antécédent de fausse couche <sup>(3)</sup>. L'âge lors de la conception était de 19 à 42 ans (10 patientes de plus de 35 ans) ; 29 recevaient du tocilizumab (4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines) associé à du MTX (10 à 25 mg par semaine) et six du tocilizumab en monothérapie (n=4) ou associé à un autre DMARD que le MTX. Huit grossesses ont abouti à une fausse couche spontanée, 13 à une interruption thérapeutique de grossesse et 14 à la naissance d'un enfant, le devenir de trois grossesses n'étant pas connu (une perdue de vue, une sans information précise, une non terminée au moment de l'analyse). Parmi les 14 naissances, on notait 11 enfants en bonne santé, un enfant prématuré, une anomalie congénitale rénale, un décès au 3<sup>ème</sup> jour par syndrome de détresse respiratoire aiguë (placenta previa et hémorragie vaginale chez la mère). Cette analyse ne permet, toutefois, pas de conclusions formelles en raison notamment des faibles effectifs, des traitements associés (MTX) et du taux élevé d'interruptions thérapeutiques de grossesse.

#### ● **Séries publiées en 2016**

Plusieurs séries sont venues consolider ces données, même si les méthodologies utilisées (bases de données, déclaration à la Pharmacovigilance, données manquantes ...) en limitent la portée :

- Le « German Embryotox Pharmacovigilance Center » [équivalent allemand du CRAT <sup>(4)</sup>] a colligé les cas de grossesse exposée à un traitement par tocilizumab, notamment au premier trimestre ou juste avant la conception, lorsque se pose la question du risque et de la poursuite ou non de la grossesse <sup>(5)</sup>. Sur les 22 cas signalés, 18 (16 expositions maternelles et 2 expositions paternelles) ont eu des données complètes. Dans les cas d'exposition maternelle, le traitement a été arrêté dès la grossesse connue et il n'y a aucune administration après 10 semaines). Sur ces 16 expositions maternelles ont été notées 4 fausses couches spontanées, dont un cas compliqué d'anasarque fœto-placentaire d'origine inconnue (soit 25%, au-delà du risque de 13-17% de la population générale), 1 interruption volontaire de grossesse, et 11 naissances d'enfant vivant, aucune malformation congénitale majeure.
- La base de données du laboratoire CHUGAI-PHARMA (Avril 2005 à Octobre 2014) au Japon a permis d'obtenir des informations concernant 61 grossesses exposées au tocilizumab (dont 53 pour polyarthrite rhumatoïde), le devenir étant connu pour 50 d'entre elles <sup>(6)</sup>. Dix patientes ont interrompu le tocilizumab avant la grossesse, 30 ont été exposées durant le premier trimestre et 2 ont poursuivi le traitement pendant toute la grossesse. Sur les 36 naissances, aucune malformation congénitale n'a été rapportée, mais six anomalies néonatales (5 petit poids de naissance inférieur à 2500 g et une asphyxie néonatale)

; le taux de fausses couches spontanées était de 18% (9/50, dont 5 ayant un co-traitement par méthotrexate), comparable à celui de la population générale ; enfin, il y a eu 5 interruptions volontaires de grossesse.

- L'analyse de la base de données du groupe ROCHE (jusqu'au 31 Décembre 2014) a permis d'identifier 501 déclarations en lien avec une grossesse <sup>(7)</sup>. Après exclusion des grossesses en cours et des doublons, cette analyse porte sur 399 femmes exposées au tocilizumab, le plus souvent pour une polyarthrite rhumatoïde (89,7% des cas), avant ou pendant la grossesse, le devenir étant connu pour 288 (72,2%) grossesses. Parmi celles-ci, 180 ont été suivies de façon prospective, dont 112 grossesses (62,2%) ayant été exposées au cours du premier trimestre de grossesse, 54 (30%) dans les semaines précédant la conception (75% dans les 3 semaines). Ces grossesses ont conduit à 109 (60,6%) enfants vivants, 39 (21,7%) fausses couches spontanées, 31 (17,2%) interruptions volontaires de grossesse et un enfant mort-né. Le taux de malformations était de 4,5%, un co-traitement par méthotrexate à faible dose était présent chez 38 (21,1%) femmes, et la proportion de naissances prématurées était plus élevée que dans la population générale (31,2%). Les 108 grossesses rapportées rétrospectivement (51% exposées au cours du premier trimestre) ont conduit à 55 (50,9%) enfants vivants, 31 (28,7%) fausses couches spontanées et 22 (20,4%) interruptions de grossesse, et 3 anomalies congénitales ont été observées.

En raison de l'absence de données plus complètes, l'EULAR recommande de ne pas utiliser le tocilizumab 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) <sup>(8)</sup>.

### En cas de désir de grossesse

- **Avant le traitement par tocilizumab**

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en âge de procréer lors de la consultation d'initiation d'un traitement par tocilizumab.

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 du tocilizumab étant alors possible pour permettre cette grossesse dans de meilleures conditions, voir « Au cours du traitement par tocilizumab »).

- **Au cours du traitement par tocilizumab**

Pour le MTX, s'il est associé au tocilizumab :

Chez une patiente sous tocilizumab et MTX, un souhait de grossesse impose en premier lieu l'arrêt du méthotrexate. Le CRAT recommande la poursuite d'une contraception efficace tout au long du traitement par méthotrexate et autorise une conception dès l'arrêt de la contraception <sup>(4)</sup>. **Nous recommandons de respecter un délai d'un cycle (c'est-à-dire quatre semaines) après l'arrêt du MTX avant la conception.**

**Chez l'homme, il est recommandé d'arrêter le MTX et d'attendre au moins un cycle complet de spermatogenèse, c'est-à-dire environ trois mois avant la conception.**

Pour le tocilizumab :

Les recommandations, selon les données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), pour la durée d'arrêt du tocilizumab (et la poursuite d'une contraception efficace) chez la femme, avant la conception sont de trois mois <sup>(4)</sup>.

Cette durée théorique repose sur l'analyse de la demi-vie du produit.

En respectant un délai de cinq demi-vies (considéré comme le délai permettant une élimination plasmatique de 97,5 % du produit), et en prenant en compte par prudence les valeurs supérieures rapportées de ces demi-vies (soit 5 x 14 jours = 70 jours), une grossesse serait possible après trois mois d'arrêt du tocilizumab.

Les éléments suivants doivent être pris en compte :

- ▶ Les délais prolongés avant conception exposent à des situations cliniques difficiles (recrudescence de la maladie rhumatismale), ce d'autant plus que le début effectif de la grossesse est souvent retardé
- ▶ Chez l'homme, l'effet du tocilizumab sur la spermatogenèse n'est pas connu. De ce fait, les mêmes modalités que chez la femme doivent être appliquées (délai de trois mois entre la dernière perfusion et la conception)

**Pour toutes ces raisons, il semble logique d'autoriser la conception après une durée d'arrêt du tocilizumab de trois mois chez la femme et chez l'homme.**

### En cas de grossesse sous tocilizumab

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

- ▶ Un arrêt immédiat du traitement par tocilizumab (et bien sûr du MTX associé, si cela n'est pas déjà fait)
- ▶ Une surveillance échographique
- ▶ Une déclaration de pharmacovigilance

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté le tocilizumab, et si la surveillance obstétricale ne montre pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire ; les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel.

### En cas de conception si l'homme est sous tocilizumab

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

- ▶ Une surveillance échographique
- ▶ Une déclaration de pharmacovigilance

Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

## Allaitement

Il n'existe pas de donnée concernant l'excrétion du tocilizumab dans le lait maternel, aucune étude n'ayant été réalisée chez l'animal <sup>(1)</sup>.

En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par tocilizumab 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 tocilizumab, et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Wakabayashi A, Sawada K, Nakayama M et al. Targeting interleukin-6 receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation. *Mol Hum Reprod* 2013;19:718-26.
3. Rubbert-Roth A, Goupille P, Moosavi M, et al. First Experiences with Pregnancies in RA Patients (pts) Receiving Tocilizumab (TCZ) Therapy. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl 10):384.
4. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP Site internet : <http://lecrat.org>
5. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after tocilizumab therapy in early pregnancy- a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Center. *Reprod Toxicol* 2016;60:29-32.
6. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M et al. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab : a retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol* 2016;26:667-71.
7. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R et al. Tocilizumab use in pregnancy: analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:238-45.
8. 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.