



Conduite à tenir en cas de Grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, les anti-IL6R (tocilizumab et sarilumab) sont contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement.

Interleukine-6 (IL6), placenta et prématurité

- Il est établi que le facteur déclenchant de la prématurité (>37 semaines) est la chorio-amnionite (inflammation de l'utérus et du placenta) entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL1 β , IL-8 et notamment de l'IL-6. En effet, une étude a montré les éléments suivants ⁽¹⁾ :
 - Une hyper-expression d'IL-6 par les macrophages du placenta en cas de chorio-amnionite ;
 - 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-IL6R pourrait être bénéfique en cas de menace d'accouchement prématuré. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires.

Tocilizumab et grossesse

Propriétés pharmacocinétiques ⁽²⁾

- 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.

Données précliniques ⁽²⁾

- Les données précliniques 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. 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.

Données chez l'homme

- Un travail a rapporté le devenir de 38 grossesses chez 35 patientes traitées par tocilizumab, âgées lors de la conception de 19 à 42 ans (plus de 35 ans pour 10) ; 29 recevaient du tocilizumab (4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines) associé à du MTX (10 à 25 mg par semaine) et 6 du tocilizumab en monothérapie (n=4) ou associé à un autre csDMARD. Huit grossesses ont abouti à une fausse couche spontanée, 13 à une interruption thérapeutique de grossesse et 14 à la naissance d'un enfant (devenir non connu pour 3). Parmi les 14 naissances : 11 enfants étaient en bonne santé, 1 prématuré, 1 avait une anomalie congénitale rénale, et 1 décès a été observé au 3^{ème} jour par syndrome de détresse respiratoire aiguë (*placenta previa* et hémorragie vaginale chez la mère) ⁽³⁾.
 - Le « German Embryotox Pharmacovigilance Center » [équivalent allemand du CRAT ⁽⁴⁾] a colligé les cas de grossesse exposée à un traitement par tocilizumab, au 1^{er} trimestre ou juste avant la conception ⁽⁵⁾. Les 16 cas d'exposition maternelle (traitement arrêté dès la grossesse connue, aucune administration après 10 semaines) ont abouti à 4 fausses couches spontanées (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 n'a été rapportée.
 - La base de données du laboratoire CHUGAI (Avril 2005 à Octobre 2014) au Japon a identifié 61 grossesses exposées au tocilizumab (53 pour PR), le devenir étant connu pour 50 (dont 10 ont interrompu le tocilizumab avant la grossesse, 30 exposées durant le 1^{er} trimestre, 2 pendant toute la grossesse) ⁽⁶⁾. Sur 36 naissances : aucune malformation congénitale (5 petit poids de naissance et 1 asphyxie néonatale), 18% (9/50, 5 sous MTX) de fausses couches spontanées, 5 interruptions volontaires de grossesse.
 - L'analyse de la base de données de ROCHE (au 31/12/2014) portait sur 288 grossesses exposées au tocilizumab (PR pour 89,7%), avant ou pendant la grossesse ⁽⁷⁾. Les 180 suivies de façon prospective [dont 112 (62,2%) exposées au 1^{er} trimestre, 54 (30%) dans les semaines précédant la conception (75% dans les 3 semaines)] ont conduit à 109 (60,6%) enfants vivants, 39 (21,7%) fausses couches spontanées, 31 (17,2%) interruptions volontaires de grossesse et 1 enfant mort-né. Le taux de malformations était de 4,5%, un co-traitement par MTX était présent chez 38 (21,1%), 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 1^{er} trimestre) ont conduit à 55 (50,9%) enfants vivants, 31 (28,7%) fausses couches spontanées, 22 (20,4%) interruptions de grossesse, et 3 anomalies congénitales.
- En raison de l'absence de données plus complètes, l'EULAR et l'ACR recommandent 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) ⁽⁸⁻⁹⁾.

Sarilumab et grossesse

Propriétés pharmacocinétiques ⁽¹⁰⁾

- Le sarilumab est éliminé par les voies métaboliques parallèles linéaires et non linéaires. Aux concentrations élevées, l'élimination se fait principalement par la voie protéolytique non saturable linéaire, tandis qu'à des concentrations plus faibles,

elle se fait principalement par la voie médiée par le mode de saturation non linéaire. Ces voies parallèles d'élimination entraînent une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à l'équilibre une demi-vie effective estimée de 21 jours.

Données précliniques ⁽¹⁰⁾

- Des études de fertilité conduites sur des souris mâles et femelles avec un anticorps de substitution murin contre l'IL-6R de la souris n'ont montré aucune altération de la fertilité. Dans une étude de toxicité avancée sur le développement pré- et post-natal, des guenons *Cynomolgus* gravides ont reçu une dose de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de la gestation à la naissance naturelle (environ 21 semaines). L'exposition maternelle, qui s'élevait jusqu'à environ 83 fois l'exposition humaine (injections sous-cutanées de 200 mg toutes les 2 semaines), n'a eu aucun effet sur la mère, l'embryon ou le fœtus. Le sarilumab n'a eu aucun effet sur le maintien de la grossesse ni sur les nouveau-nés, évalués jusqu'à 1 mois après la naissance sur le plan du poids corporel, des paramètres de développement fonctionnel ou morphologique, de l'immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique et des observations microscopiques. Le sarilumab a été détecté dans le sérum chez les nouveau-nés jusqu'à 1 mois. L'excrétion du sarilumab dans le lait des guenons *Cynomolgus* n'a pas été étudiée.

Données chez l'homme

- Le nombre de grossesses lors d'une exposition maternelle au sarilumab est trop faible (une vingtaine) pour pouvoir en tirer de conclusions, mais aucun signal d'alerte n'a été identifié.

En cas de désir de grossesse

A- Avant le traitement par anti-IL6R

- 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 anti-IL6R. 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 de l'anti-IL6R étant alors possible pour permettre cette grossesse dans de meilleures conditions, voir « Au cours du traitement par anti-IL6R »).

B- Au cours du traitement par anti-IL6R

Pour le MTX, s'il est associé à l'anti-IL6R

- Chez une patiente sous anti-IL6R et MTX, un souhait de grossesse impose en premier lieu l'arrêt du MTX. 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 MTX ⁽⁴⁾; 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 MTX et la conception chez la femme peut être fixé à un mois ou au moins la durée du cycle en cours ⁽¹¹⁾.

- **Chez l'homme**, le MTX dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit être arrêté au moins 3 mois (un cycle de spermatogénèse = 71-72 jours) avant la conception⁽⁴⁾.

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⁽²⁾.
- Cette durée théorique repose sur l'analyse de la demi-vie du produit. En respectant un délai de 5 demi-vies (délai permettant une élimination plasmatique de 97,5% du produit), et en prenant en compte 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. Nous n'avons pas d'éléments permettant de proposer une réduction de ce délai.
- Ainsi, **il semble logique d'autoriser la conception après une durée d'arrêt du tocilizumab de 3 mois chez la femme.**
- **Chez l'homme**, en raison du caractère non mutagène des anticorps monoclonaux, **le traitement par tocilizumab peut être poursuivi.**

Pour le sarilumab

- Les recommandations, selon les données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), pour la durée d'arrêt du sarilumab (et la poursuite d'une contraception efficace) chez la femme, avant la conception sont de 3 mois⁽¹⁰⁾. Nous n'avons pas d'éléments permettant de proposer une réduction de ce délai.
- Ainsi, **il semble logique d'autoriser la conception après une durée d'arrêt du sarilumab de 3 mois chez la femme.**
- **Chez l'homme**, en raison du caractère non mutagène des anticorps monoclonaux, **le traitement par sarilumab peut être poursuivi.**

En cas de grossesse sous anti-IL6R

- La survenue d'une grossesse pendant le traitement impose, à ce jour :
 - Un arrêt immédiat du traitement par anti-IL6R (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 l'anti-IL6R, 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 chez un homme sous anti-IL6R

- La survenue d'une conception pendant le traitement n'impose pas de suivi particulier de la grossesse ou de déclaration obligatoire à la Pharmacovigilance ou auprès du CRAT (absence de risque en raison du caractère non mutagène).

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 ⁽²⁾.
- On ignore si le sarilumab est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé systématiquement après ingestion. L'excrétion du sarilumab dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ⁽¹⁰⁾.
- En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par anti-IL6R 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 anti-IL6R, et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

En pratique :

- En l'absence de données suffisantes, **les anti-IL6R ne sont pas recommandés pendant la grossesse** et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.
- Le délai recommandé entre l'arrêt du **tocilizumab** et la conception est de **3 mois**.
- Le délai recommandé entre l'arrêt du **sarilumab** et la conception est de **3 mois**.
- Par précaution, le traitement par anti-IL6R (**tocilizumab ou sarilumab**) **doit être interrompu ou ne doit pas être repris en cas d'allaitement**.
- **Chez l'homme**, le traitement par anti-IL6R (**tocilizumab ou sarilumab**) **peut être poursuivi** en cas de désir de paternité.

Références

1. 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.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
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.
9. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-56.
10. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
11. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine.* 2011;78 Suppl 1:15-185.