

Conduite à tenir en cas de grossesse, d'allaitement ou d'exposition paternelle sous anti-interleukine 1

Course of action in the event of pregnancy, breastfeeding or paternal exposure in patients treated with anti-interleukin-1 therapy

Marion Delplanque^{1,*}, Sophie Georgin-Lavialle^{2,*}, Hang-Korng Ea³, Marie-Louise Frémond⁴, Véronique Hentgen⁵, Yvan Jamilloux⁶, Isabelle Koné-Paut⁷, Tristan Pascart⁸, Pierre Quartier⁹, Pascal Richette¹⁰, Marie-Elise Truchetet¹¹, Bruno Fautrel¹², Stéphane Mitrovic^{13,@}

* : Marion Delplanque et Sophie Georgin-Lavialle ont contribué à égalité et sont co-premiers auteurs.

@ Auteur correspondant

¹ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

² Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

³ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁴ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

⁵ Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

⁶ Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses

(CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

⁷ Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁸ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁹ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

¹⁰ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹¹ Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

¹² Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDiate, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

Auteur correspondant :

Stéphane Mitrovic, Department of Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Email: stephane.mitrovic@aphp.fr

Liens d'intérêt :

M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viatris that includes: consulting or advisory and funding grants. S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB.

Financements

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Mots clés

anti-IL1; anakinra ; canakinumab ; grossesse ; allaitement ; malformation ; exposition paternelle

Keywords

IL-1 inhibitors; anti-IL-1 agents; anakinra; canakinumab; pregnancy; breastfeeding; malformation; paternal exposure

Résumé

Les recommandations européennes de l'Alliance Européenne des Associations de Rhumatologie (EULAR) et françaises du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ouvrent la porte à l'utilisation des anti-interleukines-1 (anti-IL1) au cours de la grossesse, de l'allaitement et en cas de désir de procréation chez l'homme (exposition paternelle). En effet, les données de la littérature n'ont pas identifié d'effets négatifs spécifiques fœtaux chez les femmes enceintes ou les hommes exposés à l'anti-IL1. Une consultation préconceptionnelle reste conseillée pour étudier toutes les options thérapeutiques selon l'indication de la maladie sous-jacente et leur rapport bénéfice risque. Si un anti-IL1 est nécessaire, l'anakinra est la molécule à privilégier, du fait de sa demi-vie plus courte, des données plus nombreuses sur son utilisation au cours d'une grossesse et d'un passage placentaire faible que le canakinumab. En cas d'exposition à un anti-IL1 lors du troisième trimestre, le protocole vaccinal doit être adapté, la réalisation des vaccins vivants atténués – notamment le BCG – devant être reportés 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle.

Abstract

The European recommendations of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) and the French recommendations of the Reference Centre on Teratogenic Agents (CRAT) open the door to the use of IL-1 inhibitors (IL-1i) if necessary during pregnancy, breastfeeding and in case of desire for fatherhood in men (paternal exposure). Indeed, the data in the literature do not suggest the occurrence of specific adverse fetal effects in pregnant women or men exposed to anIL-1i. Preconception consultation is still recommended in order to consider all therapeutic options according to the indication of the underlying disease and their benefit-risk ratio. If an IL-1i is the most appropriate option, anakinra is the preferred molecule due to its shorter half-life, more extensive data on its use during pregnancy or gestation, and lower placental transfer than canakinumab. In the event of exposure to an anti-IL1 agent during the third trimester, the vaccination protocol must be adapted, with live attenuated vaccines – particularly BCG – being postponed for 4 to 6 months after the last maternal injection.

L'utilisation de médicaments pendant la grossesse soulève une question cruciale : lorsqu'une femme atteinte d'une maladie chronique, bien contrôlée par un traitement à long terme en dehors de la grossesse, souhaite concevoir ou tombe enceinte, la poursuite de ce traitement doit être reconsidérée sur la base d'une évaluation minutieuse des bénéfices potentiels pour la mère et des risques pour le fœtus.

Pendant des années, en l'absence de données, les spécialistes prenant en charge les maladies auto-inflammatoires (MAI) avaient pris l'habitude d'arrêter les anti-IL1, ce d'autant que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'anakinra et du canakinumab, qui ne sont désormais plus à jour, recommandent encore d'utiliser une contraception efficace sous traitement et d'éviter une grossesse [1,2]. Ainsi, le contrôle de la maladie reposait souvent en relais de l'anti-IL1 sur des doses élevées de glucocorticoïdes (GC), dont les effets secondaires pendant la grossesse sont bien connus (prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel, risque de diabète gestationnel principalement) [3].

Cette stratégie basée sur les GC pendant la grossesse est aujourd'hui remise en question, car les recommandations 2025 de l'Alliance Européenne des Associations de Rhumatologie (EULAR) [4], qui reposent sur une revue systématique de la littérature exhaustive [5], préconisent une approche thérapeutique ciblée visant à limiter leur utilisation en raison de leurs effets indésirables connus sur la grossesse, et ouvrent la porte à l'utilisation des anti-IL1 si nécessaire au cours de la grossesse. Cette stratégie est corroborée par les recommandations françaises du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Le CRAT) [6] qui s'appuient sur l'analyse d'une cohorte de 57 grossesses (52 fœtus, dont un cas de grossesse gémellaire, suivis en prospectif et 6 cas rétrospectifs) exposées aux anti-IL1 entre 2007 et 2023 ; les données disponibles ne suggère pas de risque d'effets négatifs spécifiques chez les femmes enceintes exposées à l'anti-IL1 [7].

1. Anakinra

1.1. Anakinra et grossesse

L'anakinra est une molécule recombinante IL-1Ra, antagoniste des récepteurs de l'IL-1- α et β qui neutralise l'activité de ces cytokines pro-inflammatoires par inhibition compétitive de leur liaison à leurs récepteurs spécifiques. Il n'y a pas de donnée sur le passage placentaire de l'anakinra

chez l'humain, mais chez le singe il est très faible (de l'ordre de 1%), probablement en raison de son poids moléculaire très élevé (17,3 kDa). Il en est sûrement de même dans l'espèce humaine [6].

1.1.1. Anakinra et grossesse : état des connaissances

1.1.1.1. Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'anakinra au 1^{er} trimestre de la grossesse sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif particulier attribuable au traitement n'est retenu à ce jour [6-8]. Chez l'animal, l'anakinra n'est pas tératogène chez le singe.

1.1.1.2. Aspect fœtal et néonatal

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-fœtal chez le lapin à des doses 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine [1].

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'anakinra aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres de la grossesse sont peu nombreuses, mais aucun effet fœtal et/ou néonatal particulier attribuable au traitement n'a été rapporté à ce jour [6].

Dans la série publiée du CRAT, parmi les cas de grossesses suivies en prospectif, 52 fœtus (une grossesse gémellaire) ont été exposés à l'anakinra (n=43), au canakinumab (n=5) ou aux deux médicaments (n=4). Pour l'anakinra :

- n=40/47 (85,1 %) ont abouti à des naissances vivantes,
- n=5/47 (10,6 %) à des fausses couches précoces,
- n=1 interruption thérapeutique de grossesse (syndrome transmis par la mère),
- n=1 interruption volontaire de grossesse,
- n=1 cas isolé d'hypospadias (anakinra reçu entre 0 et 4 semaines de gestation), conduisant à une prévalence de malformations congénitales majeures de 3,03 % IC 95 % [0,1-15,1] conforme au taux attendu dans la population générale [9,10]. Le fœtus avait été exposé à l'anakinra entre 0 et 4 semaines gestationnelles, c'est-à-dire avant la différenciation embryologique.

De plus, l'anakinra a un poids moléculaire très élevé (17,3 kDa), ce qui suggère que seules des quantités minimales sont capables de traverser le placenta humain et d'atteindre le fœtus, en particulier au début de la

grossesse. Cette hypothèse est étayée par des données animales, où les taux de transfert ont été rapportés comme étant très faibles [11]. Par conséquent, l'imputabilité de l'anakinra dans cette malformation est peu probable. L'hypospadias est une malformation congénitale courante et, même s'il existe une littérature abondante sur sa prévalence, les données et les tendances réelles sont difficiles à estimer. Dans 23 registres EUROCAT, entre 2001 et 2010, la prévalence totale de l'hypospadias a été estimée à 18,61 pour 10 000 naissances [12].

En ce qui concerne les grossesses sous anakinra analysées de façon rétrospective anakinra (n=6), toutes ont abouti à des naissances vivantes [7].

Dans les autres cas ou séries de la littérature, on retrouve 68 expositions maternelles dont une gémellaire à l'anakinra avec des informations sur l'enfant [13-17]:

- 57 enfants vivants bien portants
- 6 enfants avec une complication post-natale :
 - o 1 enfant avec un anémie à la naissance (anakinra pour syndrome d'activation macrophagique) exposé de 22 SA au terme
 - o 1 enfant avec thrombopénie traitée par Ig IV exposé de la 15 SA au terme
 - o 3 enfants avec ictère néonatal
 - o 1 enfant avec réduction unilatérale de l'audition sans autre anomalie du développement à 6 mois exposé tout au long de la grossesse (TRAPS chez la mère)
- 3 enfants avec une malformation :
 - o 1 enfant avec hydrocèle et un ictère néonatal exposé jusqu'à 20 SA. A titre de comparaison, la prévalence de l'hydrocèle chez les enfants dans la population générale a été rapportée à 0,0034 % (IC95 % : 0,00004-0,21), soit 3,4 pour 1 000 enfants [18]
 - o 1 enfant avec ankyloglossie (frein de la langue court), en sachant que la prévalence dans la population générale des nouveau-nés varie d'environ 4 à 11 % [19,20]
 - o 1 enfant malformé, avec agénésie rénale (AR) unilatérale et neurohypophyse ectopique, exposé de 9 SA jusqu'au terme, bien portant à 15 mois). A titre de comparaison, la prévalence à la naissance de l'AR unilatérale est estimée à environ 1/2 000 [21]. La prévalence de la neurohypophyse ectopique est inconnue mais 1.000 cas environ avec ou sans la triade complète ont été rapportés à ce jour [22].
- 1 mort fœtale *in utero* (MFIU) d'un jumeau (agénésie rénale bilatérale avec mutation *Muckle Wells* identique à celle de la mère ; autre jumeau

normal).

- 1 enfant mort-né à 37SA qui avait été exposé à partir de 34 SA.

Sur les 75 grossesses exposées à l'Anakinra dans l'étude de Youngstein et al., 2 fausses couches (dont un patiente avec un syndrome de Cogan réfractaire ayant fait également une fausse couche sous canakinumab (cf. infra) [23].

1.1.1.3. Aspect infectieux

Du fait de l'immunomodulation induite par le traitement, un risque accru d'infections materno-fœtales est théoriquement possible chez les femmes enceintes traitées par anakinra [6], bien que cela n'ait pas été observé et rapporté à ce jour.

1.1.2. Anakinra et grossesse : en pratique

1.1.2.1. En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel

- Une consultation préconceptionnelle, idéalement avec les 2 parents, est souhaitable afin de faire le point sur la stratégie thérapeutique en vue d'une future grossesse.
- Si après avis du spécialiste le maintien du traitement s'avère indispensable au contrôle de la pathologie maternelle inflammatoire, l'anakinra pourra être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse et il sera nécessaire de faire le point avec le spécialiste prescripteur en début de grossesse (cf. « Traiter une femme enceinte ») [4,6].

1.1.2.2. Découverte d'une grossesse pendant le traitement

- Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'anakinra.
- Si après avis du spécialiste le maintien de l'anakinra est indispensable au contrôle de la pathologie maternelle inflammatoire, le traitement sera maintenu (cf. ci-dessous « Traiter une femme enceinte »).

1.1.2.3. Traiter une femme enceinte

- Si le recours à l'anakinra est indispensable au contrôle de la pathologie maternelle inflammatoire, le traitement sera maintenu. Cette position est justifiée par le rapport bénéfice-risque moins favorable des alternatives thérapeutiques (notamment glucocorticoïdes), par le faible passage placentaire et les données observationnelles du CRAT [4,6].
- En raison de l'immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale prendra en compte un risque théorique accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose...).
- Les intervenants prenant en charge le nouveau-né seront avertis du

traitement maternel et de la nécessité de report des vaccins vivants atténués.

1.1.2.4. Prise en charge d'un nouveau-né exposé à l'anakinra durant la grossesse

- Information des puéricultrices et pédiatres prenant en charge le nouveau-né
- Vigilance sur l'augmentation du risque infectieux durant les premiers mois
- Report des vaccins vivants atténués. En raison du nombre limité de données, l'EULAR recommande d'éviter les vaccins vivants atténués chez les nourrissons jusqu'à 6 mois en cas d'utilisation maternelle de l'anakinra pendant le 3^{ème} trimestre [4]. Cependant, la demi-vie d'élimination terminale du médicament est courte (entre 4 et 6 heures) [1], suggérant que ce délai pourrait être en théorie raccourci, par exemple à 4 mois (ce qui est recommandé par le CRAT pour le canakinumab qui a une demi-vie plus longue et un passage transplacentaire plus important [6]).

1.2. Anakinra et allaitement

1.2.1. Anakinra et allaitement : état des connaissances

L'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 est présent dans le lait maternel.

Il n'y a pas de donnée sur le passage dans le lait de l'anakinra, mais en raison de son poids moléculaire très élevé, son passage dans le lait par diffusion passive est probablement négligeable.

Aucun évènement particulier n'a été rapporté chez une quinzaine d'enfants allaités par des mères sous anakinra et suivis jusqu'à 10 mois en moyenne [6].

De plus, compte tenu de sa structure protéique, l'anakinra est probablement en grande partie détruit au niveau digestif ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait.

1.2.2. Anakinra et allaitement : en pratique

- Au vu des données disponibles sur l'anakinra, son utilisation en cours

- d'allaitement est envisageable si l'enfant se porte bien [4,6].
- La poursuite de l'allaitement sera réévaluée en cas de survenue d'infections sévères chez l'enfant [6].
- Si une patiente est exposée à l'anakinra en cours d'allaitement, les cliniciens qui la prennent en charge sont invités à prendre contact avec le CRAT (<https://www.lecrat.fr/>) afin d'enrichir les connaissances sur ce médicament chez la femme qui allaite.

1.3. Anakinra et exposition paternelle

Les recommandations de l'EULAR indiquent clairement que l'anakinra n'a pas d'impact cliniquement significatif tant en termes de fertilité que de futur des enfants. Il peut être poursuivi chez les patients masculins qui essaient de concevoir [4,5,24].

2. Canakinumab

2.1. Canakinumab et grossesse

2.1.1. Canakinumab et grossesse : état des connaissances

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1 κ . Sa demi-vie terminale moyenne est longue, de 26 jours. Du fait de cette analogie structurelle avec les IgG1 natives, le passage placentaire ne débute qu'à partir de 14 semaines d'aménorrhée (SA) environ, c'est-à-dire après la fin de l'organogenèse (10 SA).

2.1.1.1. Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au canakinumab au 1^{er} trimestre de la grossesse sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif particulier attribuable au traitement n'est retenu à ce jour [6].

Le canakinumab n'est pas tératogène chez l'animal.

2.1.1.2. Aspect foetal et néonatal

Le canakinumab passe le placenta. A la naissance, les concentrations plasmatiques néonatales sont supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles.

Par analogie avec les IgG1 natives (cf. plus haut), il y a tout lieu de penser que ce passage commence à partir de 14 SA environ et augmente progressivement à partir de ce terme.

Les données publiées sur les femmes enceintes exposées au canakinumab aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres de la grossesse sont très peu nombreuses. Aucun effet fœtal et/ou néonatal particulier attribuable au traitement n'a été rapporté à ce jour.

Dans l'étude de cohorte du CRAT, tous les cas (9/9) ont été exposés au canakinumab pendant le premier trimestre et 2/9 pendant toute la grossesse : tous ont abouti à des naissances vivantes sans malformation [7].

On retrouve 23 autres expositions maternelles au canakinumab dans la littérature, dont 2 avec dernière injection respectivement à 1 semaine et 10 jours pré conventionnel et 4 patientes ayant reçu de l'anakinra et du canakinumab. Pour les grossesses menées à terme tous les enfants étaient bien portants à la naissance [13-17]. Sur les 13 grossesses exposées au canakinumab dans l'étude de Youngstein et al., il y avait 1 fausse couche spontanée rapportée chez une patiente avec un syndrome de Cogan réfractaire ayant fait une fausse couche sous anakinra (cf. supra) [23].

2.1.1.3. Aspect infectieux

Du fait de l'immunomodulation induite par le traitement, un risque accru d'infections materno-fœtales est théoriquement possible chez les femmes enceintes traitées par canakinumab.

2.1.2. Canakinumab et grossesse : en pratique

2.1.2.1. En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel

- Une consultation préconceptionnelle est souhaitable afin de faire le point sur la stratégie thérapeutique en vue d'une future grossesse.
- Si un anti-IL1 est indiqué, on préférera si possible réaliser un switch pour l'anakinra, qui a une demi-vie plus courte, des données plus nombreuses et un passage placentaire faible. En cas d'impossibilité, le remplacement du canakinumab par la colchicine ou le certolizumab peut être discuté selon la pathologie concernée.
- A noter que le canakinumab peut être considéré comme complètement éliminé du plasma en 4 mois environ [6].
- Si après avis du spécialiste, le maintien du canakinumab s'avère indispensable à l'équilibre de la pathologie maternelle, il pourra être

poursuivi jusqu'au diagnostic de la grossesse [4,6].

2.1.2.2. Découverte d'une grossesse pendant le traitement

- Rassurer la patiente quant au risque malformatif du canakinumab.
- Si après avis du spécialiste, le maintien du canakinumab est indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle, le maintien du traitement pourra être considéré (cf. ci-dessous « Traiter une femme enceinte »).

2.1.2.3. Traiter une femme enceinte

- Dans la mesure du possible, et en fonction de l'indication, on préférera des options thérapeutiques pour lesquelles le passage placentaire est bien moindre ou les données plus nombreuses chez la femme enceinte : anakinra, certolizumab, colchicine....
- Si le recours au canakinumab est indispensable, programmer dans la mesure du possible une dernière administration au milieu du 2^{ème} trimestre ce qui permet une élimination du produit avant l'accouchement.
- En raison de l'immunomodulation induite par le traitement, la surveillance obstétricale prendra en compte un risque théorique accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose...).

2.1.2.4. Prise en charge d'un nouveau-né exposé au canakinumab durant la grossesse

- Information des puéricultrices et pédiatres prenant en charge le nouveau-né. Le nouveau-né/ nourrisson est en effet à considérer comme immunodéprimé dans les 4 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise.
- Vigilance sur l'augmentation du risque infectieux durant les premiers mois.
- Report des vaccins vivants atténués (BCG, rotavirus...). Le protocole vaccinal doit prendre en compte l'éventuelle immunosuppression de l'enfant pendant 4 à 6 mois (4 mois pour le CRAT, 6 mois pour l'EULAR) après la dernière injection maternelle de canakinumab (vie fœtale comprise) (cf. État des connaissances) [4,6]. Au besoin, il peut être utile de réaliser un dosage plasmatique du canakinumab chez l'enfant afin de s'assurer qu'il ait bien éliminé le traitement.
- Pour les vaccins inertes (inactivés), il n'y a pas lieu de retarder la vaccination de l'enfant.

2.2. Canakinumab et allaitement

2.2.1. Canakinumab et allaitement : état des connaissances

Les concentrations de canakinumab dans le lait sont indétectables ou très faibles (dosages effectués chez 2 patientes).

Aucun évènement particulier n'a été rapporté chez une dizaine d'enfants allaités par des mères sous canakinumab [6].

De plus, compte tenu de sa structure (protéine), le canakinumab est probablement en grande partie détruit au niveau digestif ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait.

2.2.2. Canakinumab et allaitement : en pratique

- Au vu des données disponibles sur le canakinumab et l'allaitement, son utilisation est envisageable si l'enfant se porte bien.
- La poursuite de l'allaitement sera réévaluée en cas de survenue d'infections sévères chez l'enfant.
- Si une patiente est exposée au canakinumab en cours d'allaitement, les cliniciens qui la prennent en charge sont invités à prendre contact avec le CRAT (<https://www.lecrat.fr/>) afin d'enrichir les connaissances sur ce médicament chez la femme qui allaite.

2.3. Canakinumab et exposition paternelle

Les recommandations de l'EULAR indiquent clairement que le canakinumab n'a pas d'impact cliniquement significatif tant en termes de fertilité que de futur des enfants. Il peut être poursuivi chez les patients masculins qui essaient de concevoir [4,5,24].

3. Conclusion

Les recommandations européennes de l'EULAR et françaises du CRAT ouvrent la porte à l'utilisation des anti-IL1 si nécessaire au cours de la grossesse, de l'allaitement et en cas de désir de procréation chez l'homme (exposition paternelle).

Une consultation préconceptionnelle, avec si possible les 2 parents, reste conseillée pour étudier toutes les options thérapeutiques selon l'indication de la maladie sous-jacente et leur rapport bénéfice risque. Si un anti-IL1 est l'option la plus pertinente, l'anakinra est la molécule à privilégier, du fait de sa demi-vie plus courte, des données plus nombreuses sur son utilisation au cours d'une grossesse ou d'une gestation, et d'un passage placentaire faible que le canakinumab. En cas d'impossibilité, le remplacement du

canakinumab par la colchicine ou le certolizumab peut être discuté selon la pathologie concernée. En cas d'exposition à un anti-IL1 lors du troisième trimestre, le protocole vaccinal doit être adapté, la réalisation des vaccins vivants atténués – notamment le BCG – devant être reportés 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle.

Références

- [1] Résumé caractéristiques produits de l'anakinra. Consultable sur le site : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026
- [2] Résumé caractéristiques produits du canakinumab. Consultable sur le site : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026
- [3] Cai E, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Maternal and fetal outcomes in pregnancies with long-term corticosteroid use. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:1797–804.
- [4] Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis* 2025;84:910–26.
- [5] Pluma A, Hamroun S, Rüegg L, et al. Antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: a systematic literature review informing the 2024 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2025;84:1561–90.
- [6] CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://www.lecrat.fr>. Date de consultation : 20 avril 2026.
- [7] Faure-Bardon V, Beghin D, Fautrel B, et al. Exposure during pregnancy to Il-1 targeted therapies and pregnancy, fetal and neonatal outcomes: a study from the French Teratology Information Service. *Rheumatology (Oxford)* 2025:keaf387. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf387>.
- [8] Chang Z, Spong CY, Jesus AA, et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3227–32.
- [9] Bergman JEH, Perraud A, Barišić I, et al. Updated EUROCAT guidelines for classification of cases with congenital anomalies. *Birth Defects Res* 2024;116:e2314.
- [10] Dolk H, Loane M, Garne E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. In: Posada De La Paz M, Groft SC, éditeurs. *Rare Diseases Epidemiology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cité 2 oct 2025]. p. 349-64. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 686). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_20
- [11] Girard S, Sebire G. Transplacental Transfer of Interleukin-1 Receptor Agonist and Antagonist Following Maternal Immune Activation. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:8–12.
- [12] Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol* 2015;33:2159–67.
- [13] Brien M-E, Gaudreault V, Hughes K, Hayes DJL, Heazell AEP, Girard S. A Systematic Review of the Safety of Blocking the IL-1 System in Human Pregnancy. *J Clin Med* 2021;11:225.

- [14] Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Förger F. Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther* 2021;8:1043–8.
- [15] Negro E, Costedoat-Chalumeau N, Nivuori M, Gabiati C, Pallini G, Brucato A. Anakinra During Pregnancy in a Difficult to Treat Case of Recurrent Pericarditis. *Can J Cardiol* 2023;39:1152–3.
- [16] İlgen U, Eyüpoğlu Ş, Yayla ME, Küçükşahin O. Fetal exposure to canakinumab: a report of three pregnancies. *Clin Rheumatol* 2022;41:1261–3.
- [17] Weber E, Millet A, Beghin D, et al. Safety of canakinumab during pregnancy: seven new cases. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:e229–31.
- [18] Salari N, Beirumvand M, Abdollahi R, et al. Global prevalence of hydrocele in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2025;25:128.
- [19] Messner AH, Lalakea ML, Aby J, Macmahon J, Bair E. Ankyloglossia: incidence and associated feeding difficulties. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:36–9.
- [20] Ricke LA, Baker NJ, Madlon-Kay DJ, DeFor TA. Newborn tongue-tie: prevalence and effect on breast-feeding. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:1–7.
- [21] Orphanet: Agénésie rénale <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/411709> (accessed November 12, 2025).
- [22] Orphanet: Rupture de la tige pituitaire <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/95496?mode=orpha&name=95496> (accessed November 12, 2025).
- [23] Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:2102–8.
- [24] Satirer Ö, Henes J, Henes M, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Pregnancy outcomes after maternal and paternal anti-IL-1 treatment exposure in cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2025;64:5481–6.