



HAL
open science

État des lieux sur les anti-IL-1 chez la femme enceinte

Valentine Faure-Bardon, Delphine Beghin, Mathilde Latour, Benedicte Coulm, Catherine Vauzelle, Elisabeth Elefant, Benoit Marin

► To cite this version:

Valentine Faure-Bardon, Delphine Beghin, Mathilde Latour, Benedicte Coulm, Catherine Vauzelle, et al.. État des lieux sur les anti-IL-1 chez la femme enceinte. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2024, 10.1016/j.gofs.2024.04.004 . hal-04573690

HAL Id: hal-04573690

<https://hal.science/hal-04573690>

Submitted on 13 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

État des lieux sur les anti-IL-1 chez la femme enceinte

Titre court : Anti-IL-1 et grossesse

Valentine Faure-Bardon (1)(2), Delphine Beghin (3), Mathilde Latour (2), Benedicte Coulm (4), Catherine Vauzelle (3), Elisabeth Elefant (3) , Benoit Marin (4).

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, DMU ORIGYNE Femmes-Mères-Enfants, Paris, France

(2) URP 7328 FETUS, *Fédération pour la Recherche en Explorations et Thérapeutiques Innovantes in Utero*, Université Paris Cité, Paris, France

(3) AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France

(4) Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France.

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Mots clefs

Anti-IL-1, anakinra, canakinumab, prescription, grossesse

Keywords

Anti-IL-1, anakinra, canakinumab, pregnancy, prescription

Résumé

Les médicaments de la classe des anti-Interleukines-1 (Anti-IL-1) sont utilisés en traitement de fond de certaines pathologies rhumatismales chroniques qui peuvent toucher des sujets jeunes, dont la femme en âge de procréer. Deux anti-IL-1 sont disponibles en France : l'anakinra et le canakinumab. Les données concernant leurs usages au cours de la grossesse sont encore limitées. Nous avons effectué, à partir des données disponibles dans la littérature, une revue sur l'utilisation de ces anti-IL-1 en cours de grossesse : indications thérapeutiques, profils pharmacologiques et évaluation des risques embryonnaires, fœtaux et néonataux. En s'appuyant sur cette analyse et devant l'absence d'élément inquiétant, il est possible d'envisager l'utilisation de ces deux traitements en cours de grossesse si la situation clinique le nécessite et sous certaines conditions. Compte tenu des données disponibles à ce jour, et dans la mesure du possible, la prescription de l'anakinra sera préférée à celle du canakinumab.

Abstract

Anti-Interleukin-1 (Anti-IL-1) drugs are used to treat some chronic rheumatic diseases that can affect young people, including women of childbearing age. Two anti-IL-1 drugs are available in France: anakinra and canakinumab. Data on their use during pregnancy are still limited. Based on the published literature, we carried out a review of the use of these anti-IL-1 therapies during pregnancy: therapeutic indications, pharmacological profiles and assessment of embryonic, fetal and neonatal risks. Based on this analysis, and given the absence of any reported concern, it is possible to consider the use of these two treatments during pregnancy if the clinical situation so requires and under certain conditions. Based on the data available to date, anakinra should be preferred to canakinumab whenever possible.

Introduction

Les médicaments de la classe des anti-interleukines-1 (anti-IL-1) sont principalement utilisés dans les maladies liées à une hyperactivation de la voie de l'inflammasome. Les anti-IL-1 disponibles en France sont : l'anakinra (Kineret®), premier anti-IL-1 développé, qui est un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (IL-1Ra), et le canakinumab (Ilaris®), un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 β [1,2]. Ces deux molécules neutralisent l'activité biologique de l'interleukine 1, protéine impliquée dans les réponses immunitaires, en inhibant son interaction avec son récepteur et sont utilisées comme traitement de fond dans diverses pathologies chroniques rhumatismales que nous évoquerons ci-dessous.

Les pathologies concernées

Les inhibiteurs de l'interleukine-1 constituent actuellement le traitement de fond de plusieurs inflammasomopathies et les indications thérapeutiques de l'anakinra et du canakinumab, sont globalement superposables. Parmi ces pathologies inflammatoires chroniques concernées sont décrits :

Le **syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)**, sous lequel sont regroupées trois maladies chroniques qui ont des caractéristiques cliniques communes mais pour lesquelles l'intensité des symptômes varie. De la forme la plus modérée à la plus sévère, il s'agit du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS), du syndrome de Muckle-Wells (MWS), et du syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA aussi appelé NOMID). Il existe aussi des formes chevauchantes[3].

Le CAPS est un syndrome d'origine génétique dont la transmission est sur un mode autosomique dominante. Une mutation faux-sens du gène NLRP3 avec gain de fonction de la cryopyrine et une sécrétion accrue d'interleukine (IL)-1 bêta en conséquence, est responsable de cette pathogénie[4]. Les signes cliniques débutent souvent avant l'âge d'un an et surviennent sous forme d'épisodes récurrents tout au long de la vie du malade. Le CAPS est caractérisé par un état de fatigue chronique intense auquel sont associées des atteintes plus ou moins sévères cutanées (érythème noueux, éruptions généralisées d'allure urticarienne), articulaires, oculaires (conjonctivite, uvéite), auditives (acouphènes, ainsi que pour les formes modérées à sévères : surdité de perception), neurologiques (irritabilité, céphalées, et pour les formes sévères : méningite, retard mental, épilepsie), abdominales, et rénales.

La **fièvre méditerranéenne familiale (FMF)** est aussi une maladie génétique du système immunitaire, d'expression autosomique récessive. La FMF s'exprime par des accès inflammatoires associant des épisodes de fièvre à répétition et d'autres critères cliniques : arthralgies, myalgies, amylose AA, pseudo-érysipèle, douleurs abdominales, et thoraciques. L'âge de survenue des accès se fait majoritairement avant 20 ans. Le diagnostic est clinique et génétique (identification de deux allèles mutés du gène *MEFV*).

La **maladie de Still de l'adulte (MSA)** est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial. La MSA peut faire suite à un antécédent d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou survenir de novo (après l'âge de 16 ans). Son diagnostic est difficile à établir du fait de l'hétérogénéité de la maladie. Les critères majeurs de classification retenus comme faisant référence sont cliniques : fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, arthralgies ≥ 2 semaines, rash cutané typique, et biologiques. Trois profils évolutifs sont décrits : les formes systémiques monocyclique et polycyclique ainsi que les formes articulaires chroniques. La sévérité est variable avec un pronostic double, à la fois vital (défaillance hématologique) et fonctionnel (atteinte articulaire).

L'anakinra, contrairement au canakinumab, peut aussi être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate[5]. Cependant, dans cette indication le service médical rendu est considéré comme faible[6].

De manière générale, la prise en charge thérapeutique de ces pathologies chroniques est globale et donc pluridisciplinaire, initiée parfois dès l'âge pédiatrique et poursuivie à vie, incluant par conséquent des femmes en désir de grossesse, enceintes et allaitantes. L'objectif des traitements et notamment des biothérapies anti-IL-1 est de contrôler l'inflammation afin de réduire la survenue aiguë des symptômes et des séquelles au long cours. Les détails concernant les autorisations de mise sur le marché de l'anakinra et du canakinumab ont été décrits dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins rédigés par l'HAS[3,7,8]. Les anti-IL-1 ont permis de changer considérablement la vie de ces malades en améliorant significativement leur pronostic et leur qualité de vie[3].

Aspects pharmacologiques

L'**interleukine 1 (IL-1)** est une cytokine produite essentiellement par les phagocytes mononucléés activés, intervenant de façon déterminante dans l'immunité innée et les réactions inflammatoires[9].

Les **anti-IL-1** disponibles en France agissent de deux manières différentes sur l'IL-1 (Figure 1). L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine 1 α (IL-1 α) et de l'interleukine 1 β (IL-1 β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type 1 (IL-1R1). Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ .

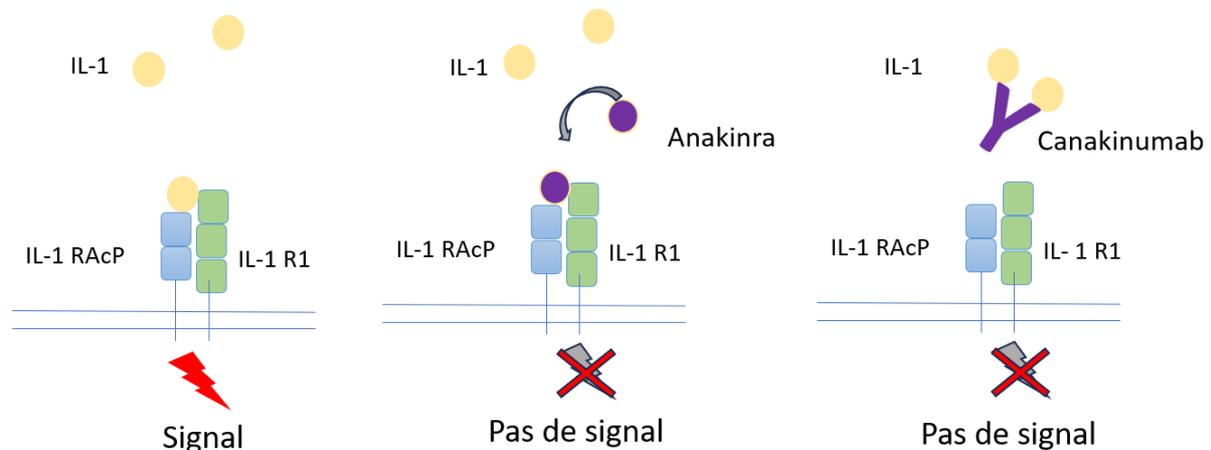


Figure 1: Modulation de l'action de l'IL-1 par l'anakinra et le canakinumab.

IL-1RAcP : Interleukin-1 receptor accessory protein

IL-1 R1 : récepteur de l'IL-1 de type 1

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le Tableau 1. Le profil d'effets indésirables des anti-IL-1 comporte principalement des risques infectieux et hématologiques liés à l'immunosuppression induite par ces médicaments [1,2]. Ainsi, un risque accru d'infections materno-fœtales est théoriquement possible chez les femmes enceintes traitées par anakinra ou canakinumab.

Tableau 1. Principales caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des anti-IL-1

Molécule Spécialité	Anakinra Kineret ®	Canakinumab Ilaris®
Mécanisme d'action	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1	Anticorps dirigé contre l'interleukine 1 bêta
Structure	Protéine de poids moléculaire très élevé (17 300 Daltons)	Anticorps monoclonal de type IgG1
Voie	Voie sous cutanée	Voie sous cutanée
Fréquence d'administration	Une fois par jour	Toutes les 4 à 8 semaines
Demi-vie d'élimination plasmatique	Entre 4 et 6 h, soit une élimination complète du plasma en environ 24-30h (5 demi-vies)	26 jours en moyenne, soit une élimination complète du plasma en environ 4 mois (5 demi-vies)

Les anti-IL-1 en cours de grossesse

Données de sécurité préclinique

Concernant l'anakinra, les données rapportées dans le résumé des caractéristiques du produit sont rassurantes : aucun effet de l'anakinra sur la fertilité, le développement précoce, le développement embryo-foetal, ou sur le développement péri- et postnatal 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] [5]. De plus, le poids moléculaire est très élevé pour l'anakinra, ce qui suggère que seules des quantités minimales passent le placenta humain pour atteindre le fœtus. Cette hypothèse est supportée par les données animales où des taux de transfert ont été rapportés comme très faibles [10].

Concernant le canakinumab, les études chez l'animal montrent que le médicament passe le placenta et cela a été confirmé chez l'Homme[11]. Le résumé des caractéristiques du produit fait état d'une étude de développement embryo-fœtal effectuée chez le singe marmoset dans laquelle le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène, lorsqu'il était administré pendant toute l'organogenèse, à des doses bien supérieures aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints de CAPS [2,12].

Données humaines

Nous avons effectué une revue de la littérature (recherche Pubmed, Embase) des études décrivant l'utilisation de l'anakinra et du canakinumab chez la femme enceinte atteinte de maladie inflammatoire chronique.

Au total, nous avons identifié 17 articles pertinents : dix cas cliniques[11,13–21], sept séries de cas dont trois études de cohortes prospectives[22–24] et quatre études de cohorte rétrospectives[25–28]. Un total de 78 femmes enceintes traitées et 80 fœtus exposés (deux cas de grossesse gémellaire bichoriale) étaient rapportés. Les fœtus de ces femmes traitées ont été exposés soit au canakinumab (n=19) ou à l'anakinra (n=57) seuls, soit aux deux traitements (n=4).

Le tableau 2 présente pour chaque molécule ou situation de co-exposition les données relatives au traitement pendant la grossesse (dose, période d'exposition) ainsi que les informations relatives à son issue et à l'enfant (poids de naissance, présence ou non d'une malformation congénitale, allaitement maternel, devenir à plus long terme).

> Aspect maternel

Dans cette revue, les maladies maternelles motivant la poursuite ou l'initiation d'un traitement par anti-IL-1 pendant la grossesse étaient les suivantes : CAPS (n= 33), FMF (n= 18), MSA (n=17), syndrome de fièvre récurrente lié au récepteur du facteur de nécrose tumorale (n=2), syndrome de Cogan (n=1), péricardite récurrente ou idiopathique (n=3), syndrome d'arthrite purulente-pyoderma gangrenosum-acné (syndrome PAPA, n=1), maladie auto-inflammatoire non caractérisée (n=1) et non spécifiée (n=2).

Dans la surveillance obstétricale de ces grossesses, aucune complication maternelle notable pouvant être reliée au traitement, notamment hématologique ou infectieuse, n'a été décrite. Les issues de grossesses par molécules sont détaillées dans le tableau 2.

> Aspect malformatif

Données relatives à l'anakinra :

Dans la littérature, 44 patientes ont été exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse et en particulier pendant toute l'organogenèse qui a lieu de 4 à 10 semaines d'aménorrhées (SA).

Deux cas de malformations majeures et plus précisément deux cas d'agénésie rénale ont été rapportés par deux équipes différentes. Un premier cas d'agénésie rénale bilatérale ayant conduit à une mort fœtale in utero (MFIU) dans un contexte de grossesse gémellaire bichoriale. Le fœtus décédé était porteur de la même mutation NLRP3 que sa mère, atteinte d'une forme sévère de CAPS (NOMID)[22]. Le jumeau survivant ne présentait aucune anomalie de développement et se portait bien à la naissance. La mère, âgée de 19 ans, primigeste, avait reçu de l'anakinra pendant 8 ans. Un second cas d'agénésie rénale a été rapporté. Celle-ci était unilatérale, à gauche, chez un garçon né d'une mère âgée de 30 ans atteinte d'une maladie de Still. L'agénésie rénale était associée à une neurohypophyse ectopique de découverte anténatale. Le traitement par anakinra avait été débuté à 9 SA et s'était poursuivi jusqu'à l'accouchement. Le nourrisson présentait un développement normal au moment du dernier contact (15 mois) [26].

Le développement embryologique du rein débute vers 5 SA et l'ébauche rénale migre en position lombaire haute à partir de 8 SA. Ainsi, pour ce second cas rapporté d'agénésie, la chronologie d'exposition de l'anakinra, débuté à 9 SA, soit après le développement embryologique du rein, rend peu probable l'imputabilité de l'anakinra dans le mécanisme d'agénésie.

En synthèse, les données disponibles chez les femmes enceintes exposées l'anakinra au 1^{er} trimestre de la grossesse sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif attribuable au traitement n'est retenu.

Données relatives au canakinumab :

On comptabilise dans la littérature 20 femmes enceintes exposées au canakinumab pendant toute l'organogenèse et aucune malformation congénitale n'a été rapportée chez leurs fœtus/enfants. Ceci est cohérent avec la structure du canakinumab. En effet, par analogie avec les IgG natives, son passage placentaire n'est pas attendu avant 14 SA, c'est à dire après la fin de l'organogénèse [29].

> Aspects fœtal et néonatal

Données relatives à l'anakinra :

Trente neuf femmes enceintes ont été exposées pendant les trois trimestres de la grossesse et 12 ont débuté leur traitement à partir du 2^{ème} trimestre et l'ont poursuivi jusqu'à terme. Sur les 57 fœtus exposés in utero à l'anakinra seul, le poids de naissance était disponible pour 44 des nouveau-nés vivants, parmi lesquels 39 sont nés eutrophes. Tous les nouveau-nés vivants (n=56) ont été décrits comme bien portants à la naissance. Aucun effet fœtal et/ou néonatal attribuable au traitement n'a été rapporté. Aucune complication infectieuse notable pouvant être reliée au traitement n'a été mentionnée pendant la vie fœtale et chez les nouveau-nés. Un suivi post natal sur plusieurs mois, décrit comme normal, a été rapporté pour 29 enfants.

Données relatives au canakinumab :

Le passage placentaire du canakinumab est documenté chez l'humain avec, à la naissance, des concentrations plasmatiques néonatales supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles[11]. Dans la littérature, dix femmes enceintes ont poursuivi leur traitement au-delà du 1^{er} trimestre, et 7 fœtus ont été exposés au cours des trois trimestres de la grossesse. Il y a eu 17 naissances vivantes et pour 14 d'entre elles le poids du nouveau-né était disponible. Ces 14 nouveau-nés ont tous été décrits comme eutrophes et bien portants. Aucun effet fœtal et/ou néonatal attribuable au canakinumab n'a été rapporté. Comme pour l'anakinra, aucune complication infectieuse n'a été décrite. Un suivi post natal sur plusieurs mois, décrit comme normal, a été rapporté pour 15 enfants.

> Allaitement sous traitement

Au total 33 patientes ont allaité, 23 sous anakinra et 10 sous canakinumab, et aucun effet notable n'a été rapporté chez les enfants.

Conclusion

Les données rapportées dans la littérature chez 78 femmes enceintes traitées et leurs 80 fœtus exposés, et chez 33 femmes allaitantes sous traitement, ne mettent pas en évidence de risque malformatif, fœtal ou néonatal particulier en cas d'exposition à l'anakinra et au canakinumab en cours de grossesse et/ou d'allaitement, mais elles restent encore limitées.

Les principes généraux concernant l'utilisation de ces traitements antirhumatismaux chez la femme en âge de procréer, enceinte et allaitante sont d'une part la nécessité d'une planification multidisciplinaire de la grossesse et d'autre part l'adaptation des traitements afin de prévenir et idéalement supprimer l'activité de la maladie chez la mère sans nuire au fœtus[30]. Ainsi, le risque du traitement pour le fœtus doit être mis en balance avec le risque qu'une maladie maternelle non traitée représente pour la patiente. En effet, les anti-IL-1 permettent d'améliorer significativement la qualité de vie de certains patients et l'arrêt du traitement pendant la grossesse pourrait ainsi être très délétère pour la femme enceinte avec un risque accru de poussée.

En pratique, l'anakinra pourra être utilisé en première intention chez la femme qui souhaite un enfant et en cours de grossesse si un anti-IL-1 est indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle. En effet, les données sont actuellement plus nombreuses que pour le canakinumab, sa demi-vie d'élimination est plus courte et son passage placentaire probablement très faible en raison de son poids moléculaire élevé [31].

Le canakinumab peut, quant à lui, être poursuivi sans inquiétude jusqu'au diagnostic de la grossesse au regard de l'absence de risque malformatif décrit pendant l'organogénèse et ce d'autant que son passage placentaire n'est pas prévu avant 14 SA (c'est-à-dire après la fin de l'organogénèse). Par la suite, une exposition fœtale est attendue avec des concentrations fœtales croissantes tout au long de la grossesse. Si la pathologie maternelle le permet, il serait préférable, en cours de grossesse, de changer le canakinumab pour de l'anakinra. En l'absence d'alternative et si le recours au canakinumab est indispensable, son utilisation pourra être

envisagée chez une femme enceinte. Dans la mesure du possible, on pourrait proposer alors de réaliser une dernière injection au milieu du 2^{ème} trimestre afin de permettre une élimination du produit du plasma maternel avant la naissance et cela afin de limiter et/ou éviter l'imprégnation néonatale [32].

Pour ces deux anti-IL1, en raison de l'immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale devrait prendre en compte le risque théorique accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose...).

Pour le nouveau-né puis le nourrisson, l'équipe de la maternité puis le médecin prenant en charge l'enfant en ville devront être informés du traitement maternel ; la date de la dernière administration à la mère sera notamment prise en compte dans la planification du schéma vaccinal pour les vaccins vivants. En revanche, concernant les vaccins inactivés, il n'y a pas lieu de modifier le protocole d'administration usuel.

Enfin, dans le contexte actuel où les données disponibles concernant l'usage de ces deux anti-IL-1 pendant grossesse sont encore restreintes, il est nécessaire de poursuivre l'approfondissement des connaissances pour ces médicaments. Des études avec des effectifs plus importants devraient être conduites. Signaler au CRAT toute patiente traitée débutant une grossesse permettra qu'un suivi prospectif puisse être assuré.

Tableau 2 . Synthèse de la littérature. Grossesses exposées à l'anakinra et canakinumab présentées selon leurs schémas thérapeutiques.

Traitements Posologie N= fœtus Références	Pathologie maternelle	Période exposition / effectif	Malformation	Issues de grossesse	Poids Nouveau-né	Allaitement	Issue post natale	Durée moyenne suivi
Anakinra (n= 57)								
50 mg/j N= 2 Réf= [26]	- CAPS (2)	- PréC-Terme =2	0	- Né-vivant à terme= 2	- Eutrophe= 1 - ND=1	- Non= 2	- BP = 2	36 mois (24- 48)
100 mg/j N= 46 ^a Réf : [14,15,20,22– 26,33–35]	- CAPS (17) - FMF (13) - MSA(10) - autres (6)	- PréC -début T1 = 3 - PréC-T2 =1 - PréC-Terme = 27 - Début T1-terme= 1 - T2-Terme = 8 - T3= 2 - ND= 4	Agénésie rénale unilatérale =1	- Né-vivant = 46 - à terme =32 - prématuré= 9 ^b - ND= 5	- RCIU=5 - Eutrophe = 27 - ND=14	- Oui= 21 - Non= 12 - ND=13	- BP = 46 (Agénésie rénale unilatérale confirmée)	16,5 mois (5- 96) ND=19
200-300 mg/j N= 4 Réf :[22,26]	- CAPS (2) - MSA(1) - autres (1)	-PréC-début T2= 1 -PréC-Terme =3	Agénésie rénale bilatérale =1	- Né-vivant= 3 - MFIU ^c = 1	- Eutrophe =3	- Oui = 2 - Non = 1	- BP = 3	10 mois ND= 3
ND N= 5 Réf : [19,27,35]	- MSA (5)	- PréC-Terme= 4 - T2+T3= 1	0	- Né-vivant = 5 - à terme= 3 - prématuré =2	- Eutrophe= 5	- Non= 1 - ND= 4	- BP = 5	ND = 5
Canakinumab (n=19)								
Dose Unique (120 ou 150 mg) N= 3 Réf :	- CAPS (3)	- Début T1=1 - J-10 avant DDG= 1 - 2 injections à 6 et 20 SA= 1	0	- Né-vivant, à terme = 3	- Eutrophe= 2 - ND = 2	- Oui =2 - Non = 1	- BP = 3	48 mois pour 1 cas Imprécis = 2

[16,21,26]								
150 mg/ 4 sem N= 6 ^d Réf : [11,16,26]	- CAPS (1) - FMF (2) - MSA (1) - autres(2)	- PréC- début T1= 2 - PréC- début T2 = 1 - PréC-miT3= 1 - PréC-Terme = 2	0	- FCS = 1 - Né-vivant = 5 - à terme = 4 - prématurité = 1	- Eutrophe= 5	- Oui = 3 - Non = 1 - ND = 1	- BP = 5	5 mois (1-9) ND = 1
150 mg/ 8 sem N= 7 Réf : [18,26,28]	- CAPS (4) - FMF (3)	- PréC-T1 = 4 - PréC-T2 = 1 - PréC- T = 2 -	0	- Né-vivant = 6 - à terme = 6 - FCT= 1	- Eutrophe= 6	- Oui = 3 - Non=1 - ND = 2	- BP =6	27mois (5-42)
300mg/ 4 sem N= 1 Réf : [16]	- MSA (1)	- T3 =1	0	- Né-vivant à terme = 1	- Eutrophe = 1	- Oui =1	- BP=1	ND
300mg/ 8 sem N= 1 Réf : [26]	- autre (1)	- PréC-Terme =1	0	- Né-vivant à terme = 1	- ND	- ND	- BP=1	12 mois
ND N= 1 Réf : [17]	- MSA (1)	- PréC-T3= 1	0	- Né-vivant à terme = 1	- ND	- ND	- BP=1	36 mois
Association des deux traitements (n= 4)								
canakinumab puis anakinra N= 3 Réf : [13,16]	- CAPS (3)	- cas 1 : PréC - T1 : canakinumab , T1-Terme : anakinra - cas 2 : 1 sem avant DDG : canakinumab, puis jusqu' à terme : anakinra - cas 3 : 17 Sem avant DDG : canakinumab	0	- Né-vivant à terme = 3	- Eutrophe = 2 - ND = 1	- Non = 3	- BP= 3	2 mois ND = 2

		puis de T2-Terme : anakinra						
anakinra puis canakinumab N= 1 Réf : [18]	- CAPS (1)	- Pré-C-31 SA : anakinra / 31 SA - terme : canakinumab	0	- Né vivant à terme	- Eutrophe	- oui sous canakinumab	- BP	30 mois

Abréviations : BP : Bien portant, CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine, DDG : date de début de grossesse N : nombre, FCS : fausse couche spontanée précoce, FCT : fausse couche tardive (16 SA), FMF : fièvre méditerranéenne familiale, MFIU : Mort fœtale in utero, MSA : maladie de Still de l'adulte, ND : Non Disponible, PréC : Préconceptionnel, RCIU : retard de croissance intra utérin, T1, T2, T3 : 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse , Sem : semaine(s) ,

Remarques :

^a 1 cas 100mg/j puis 100 mg/semaine

^b Prématurité : terme médian : 36 SA, range : 33.7-36.9 SA

^c MFIU dans un contexte de grossesse gémellaire bichoriale avec, sur le jumeau décédé, un diagnostic d'agénésie rénale bilatérale.

^d 1 cas traité toutes les 8 puis toutes les 4 semaines

References

- [1] Anakinra : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/anakinra-21892.html> (accessed January 5, 2024).
- [2] Canakinumab : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/canakinumab-23224.html> (accessed January 5, 2024).
- [3] PNDS - Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/pnds_-_syndromes_periodiques_associes_a_la_cryopyrine_caps_2013-05-15_15-23-40_118.pdf.
- [4] Orphanet: Maladie auto-inflammatoire associée à NLRP3 n.d. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/208650>.
- [5] Fiche info - KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60663231> (accessed March 27, 2024).
- [6] KINERET (anakinra), immunosuppresseur. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1765197/fr/kineret-anakinra-immunosuppresseur (accessed December 1, 2023).
- [7] PNDS - Fièvre Méditerranéenne Familiale 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/pnds_-_fièvre_mediterraneenne_familiale.pdf.
- [8] Maladie de Still de l'adulte. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867360/fr/maladie-de-still-de-l-adulte (accessed January 5, 2024).
- [9] Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Définition Interleukine-1 n.d. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=interleukine-1> (accessed March 11, 2024).
- [10] 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. <https://doi.org/10.1111/aji.12444>.
- [11] Egawa M, Imai K, Mori M, Miyasaka N, Kubota T. Placental Transfer of Canakinumab in a Patient with Muckle-Wells Syndrome. *J Clin Immunol* 2017;37:339–41. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0389-3>.
- [12] ILARIS® (canakinumab) for injection, for subcutaneous use n.d. - FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/BLA125319_858687lbl.pdf.
- [13] Hansmann S, Ambjoernsen K, Koitschev A, Benseler S, Kuemmerle-Deschner J. IL-1 inhibition in Muckle-Wells-Syndrome: withdrawal resulting in rapid deterioration of hearing loss. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:P28. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-P28>.
- [14] Ilgen U, Kucusahin O. Anakinra use during pregnancy: Report of a case with Familial Mediterranean Fever and infertility. *Eur J Rheumatol* 2017;4:66–7. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16075>.
- [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. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.10.020>.
- [16] Weber E, Millet A, Beghin D, Viel S, Guitton J, Gerfaud-Valentin M, et al. Safety of canakinumab during pregnancy: seven new cases. *Rheumatol Oxf Engl* 2022;61:e229–31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac177>.
- [17] Gunn JL, Waller R, O'Neil L, David J. 021 Canakinumab use during pregnancy for the treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and refractory macrophage activation syndrome. *Rheumatology* 2018;57:key075.245.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key075.245>.

[18] Ilgen U, Eyüpoğlu Ş, Yayla ME, Küçükşahin O. Fetal exposure to canakinumab: a report of three pregnancies. *Clin Rheumatol* 2022;41:1261–3. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06060-y>.

[19] Punaro M, Gotte A, Stoll M, Blankenship D, Allantaz F, Xu Z, et al. PReS-FINAL-2178: Clinical and microarray follow-up of SJIA patients treated with anakinra over the past 10 years in a single institution. *Pediatr Rheumatol* 2013;11. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-S2-O13>.

[20] Duman NÇ, Gören MZ, Karaalp A. #20 Anakinra use during pregnancy and lactation: A case report. *Reprod Toxicol* 2019;88:139–40. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.029>.

[21] 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. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00313-z>.

[22] Chang Z, Spong CY, Jesus AA, Davis MA, Plass N, Stone DL, et al. Brief Report: Anakinra Use During Pregnancy in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3227–32. <https://doi.org/10.1002/art.38811>.

[23] Ozdogan H, Ugurlu S, Ergezen B. How safe it is to treat pregnant FMF patients with Anakinra? *Pediatr Rheumatol* 2015;13:P124. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-S1-P124>.

[24] Smith CJF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:1271–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key093>.

[25] Venhoff N, Voll RE, Glaser C, Thiel J. IL-1-Blockade mit Anakinra in der Schwangerschaft. *Z Für Rheumatol* 2018;77:127–34. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0354-9>.

[26] Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:2102–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex305>.

[27] De Lorenzo R, Ramirez GA, Punzo D, Lorioli L, Rovelli R, Canti V, et al. Neonatal outcomes of children born to mothers on biological agents during pregnancy: State of the art and perspectives. *Pharmacol Res* 2020;152:104583. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104583>.

[28] Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2020;26:7–13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000873>.

[29] Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989 1996;36:248–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x>.

[30] Skorpén CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>.

[31] Le CRAT - anakinra n.d. <https://www.lecrat.fr/10818> (accessed January 30, 2024).

[32] Le CRAT- canakinumab n.d. <https://www.lecrat.fr/13470/> (accessed January 30, 2024).

[33] Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1794–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105833>.

[34] Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EPAH, Bodar E, Simon A, van der Meer JWM. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*

2011;70:1168–70. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126185>.

[35] Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:1021–3.