

LES MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES ET LA REPRODUCTION

DU Maladies de système
Hôpital Cochin – 22 décembre 2017

Dr Sophie Georgin-Lavialle

Centre de référence maladies autoinflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire

PLAN

- **Rappels sur les MAI**
- **Généralités sur la procréation dans les MAI**
- **La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale**
- **La procréation et les biothérapies**
 - **Anti IL1**
 - **Anti IL6**
- **L'amylose AA et la procréation**
- **La fertilité et les MAI**
- **La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)**
- **Cas cliniques**
- **Conclusions**

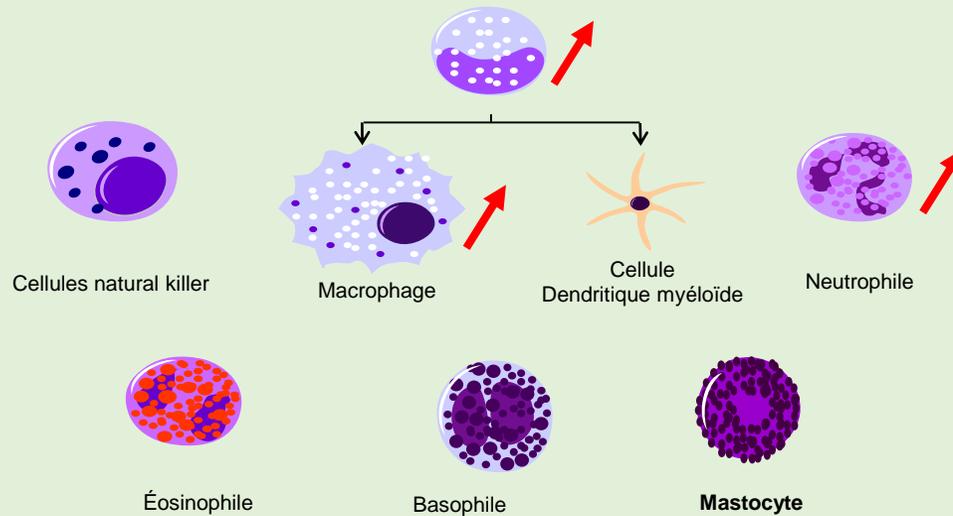
PLAN

- **Rappels sur les MAI**
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES

Signaux de danger

+
Inflammasomes : pyrine, NLRP3 ↗

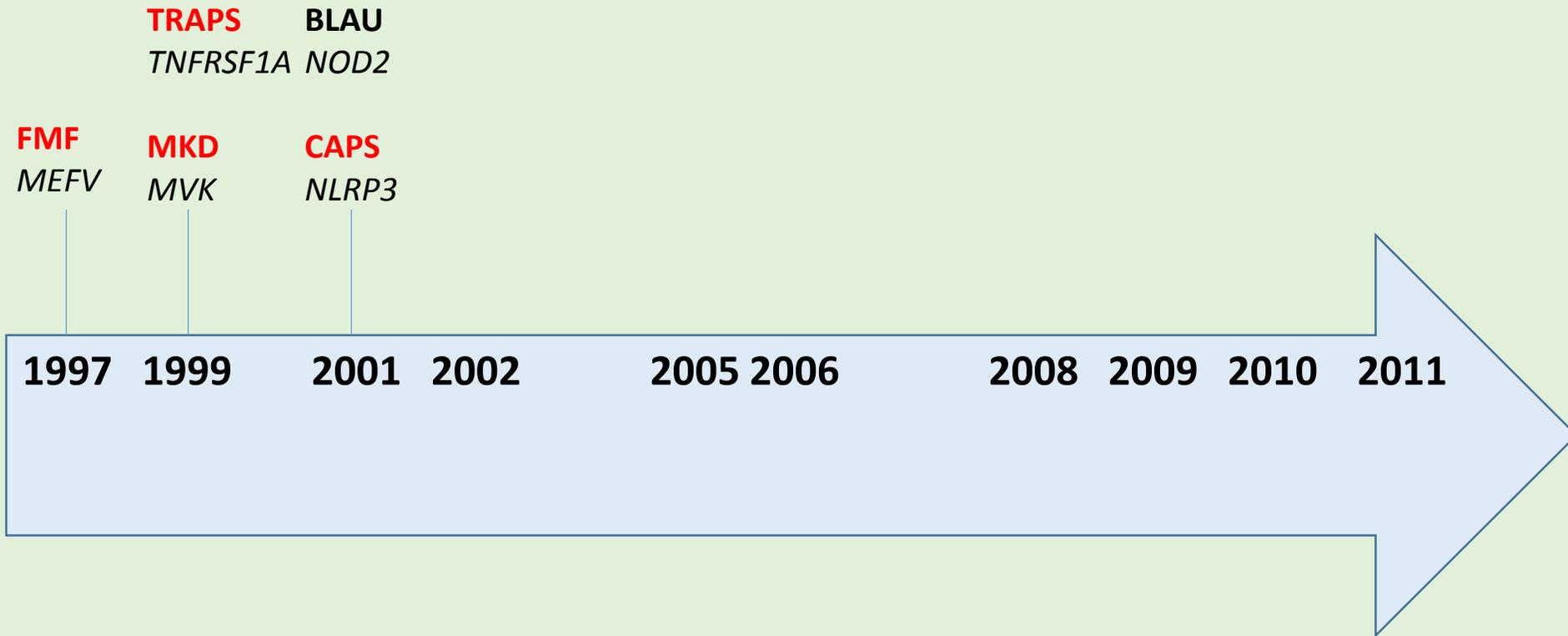


+
Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL6, IL18 ↗

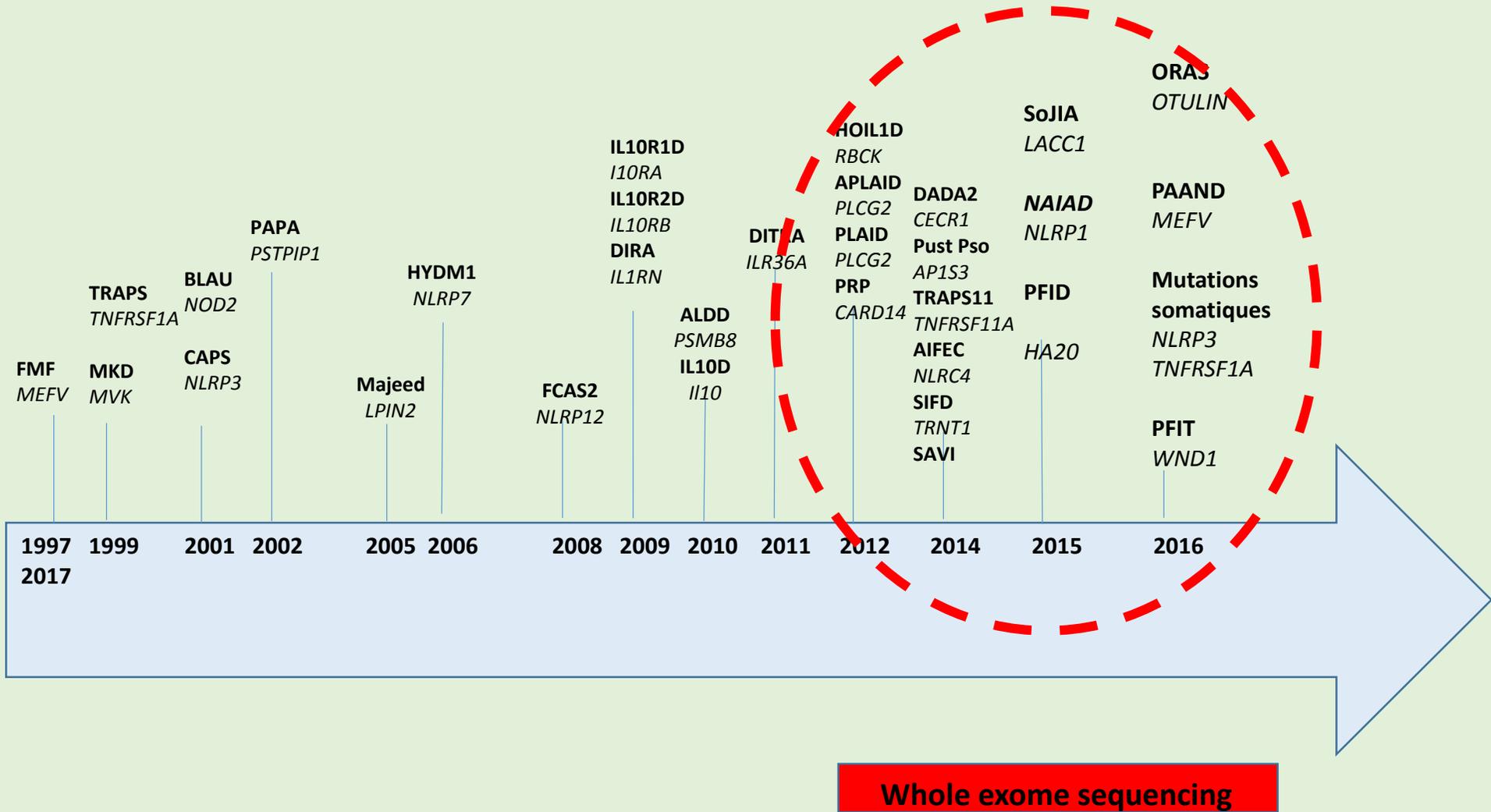
Principales maladies auto-inflammatoires monogéniques

Maladie	Gène muté
Fièvre méditerranéenne familiale	<i>MEFV</i>
Cryopyrinopathies	<i>NLRP3</i>
Syndrome TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>
Déficit en mévalonate kinase	<i>MVK</i>

MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES: HISTORIQUE



LES NOUVELLES MALADIES AUTOINFLAMMATOIRES



PRINCIPALES MAI CHEZ L'ADULTE

Fièvre récurrentes héréditaires (FRH) 4 maladies historiques	Maladies inflammatoires monogéniques	Maladies autoinflammatoires sans gène connu
<ul style="list-style-type: none">-Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)-Cryopyrinopathies (CAPS)-Syndrome TRAPS-Déficit en mévalonate kinase	<ul style="list-style-type: none">-Syndrome de Blau-Syndrome de Majeed-autres très rares	<ul style="list-style-type: none">-Maladie de Still-Syndrome de Schnitzler-Syndrome de Marshall (= PFAPA)

PLAN

- Rappels sur les MAI
- **Généralités sur la procréation dans les MAI**
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

GÉNÉRALITÉS SUR LA PROCRÉATION DANS LES MAI

- **Maladies de l'immunité innée**
 - => Pas d'anomalie théorique de la fertilité (masculine et féminine)**
 - => Pas de contre indication aux grossesses**
- **Modification des crises (fréquence et intensité) variable suivant les femmes et suivant les grossesses**
- **Pas de contre indication théorique à allaiter**
- **Attention en cas d'amylose AA préexistante incontrôlée (situation heureusement rare)**

PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- **La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale**
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

FIEVRE, ASTHENIE

PEAU: pseudoerysipèle chevilles

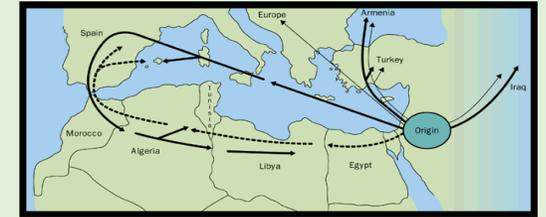
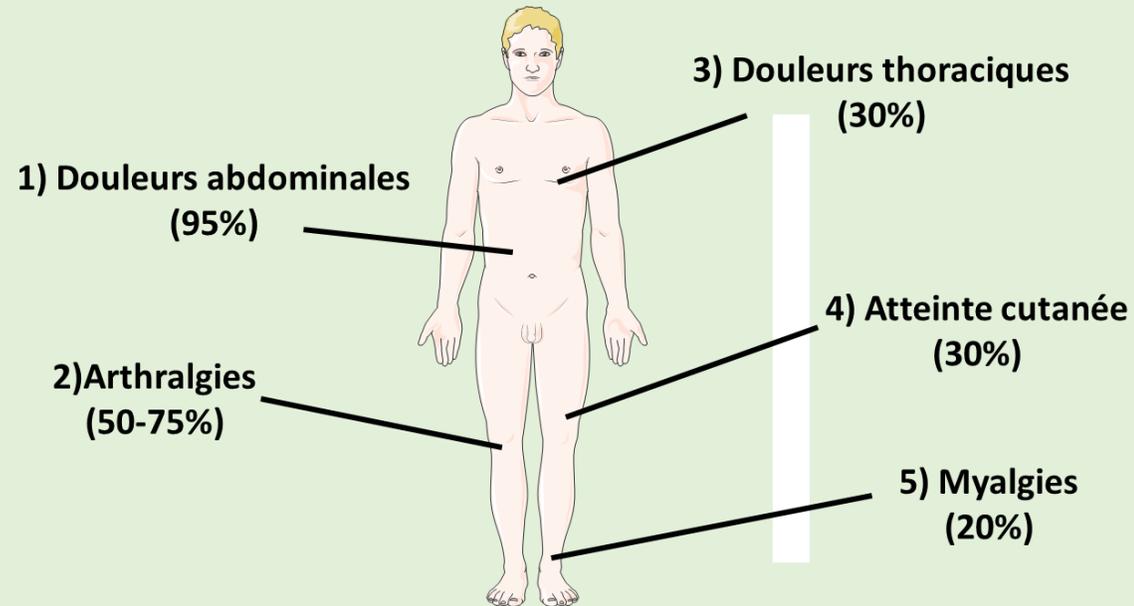
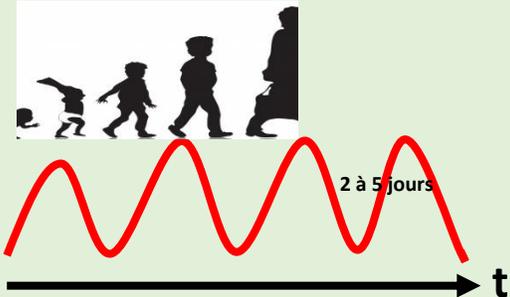
RHUMATO: monoarthrite genou, arthromyalgies, « SPA-like »

DIGESTIF: dlrs abdominales++ > thoracique (péricardite / pleurésie)

Rarement:

- Vascularites
- Atteintes hépatiques
- Vaginalite testiculaire

Amylose AA



Gène MEFV



Autosomique
Récessif

FIEVRE MEDITERRANEENNE FAMILIALE

GÈNE MUTÉ	<i>MEFV</i> (exon 10 +++)
Expression	Myélomonocytaire
Mutations	Faux sens ++
PROTÉINE	pyrine
TRANSMISSION	Autosomique récessif
ORIGINE	Pourtour méditerranéen +++
TRAITEMENT DE FOND	Colchicine
RISQUE D'AMYLOSE AA	OUI +++

TRAITEMENTS DES MAI



COLCHICINE

1972

2006

2015

2016

2017

Maladies et traitements débutés dans l'enfance

- => Conséquences sur la fertilité**
- => Le déroulement de la grossesse**
- => Influence de la grossesse sur la maladie**
- => Traitements de fond et risque tératogène**
- => Allaitement et toxicité des traitements**

FERTILITÉ MASCULINE et FMF

Préservée chez la grande majorité des hommes ayant une FMF.

La toxicité de la colchicine chez les patients infertiles a été suggérée, mais non confirmée sur des études de larges cohortes.

Pas d'excès de malformations fœtales chez des patients FMF prenant la colchicine par rapport à la population générale.

FERTILITÉ MASCULINE et FMF

- **Habituellement normale**
- **Quelques cas de stérilité primaire**
 - **Rôle des scrotites et vaginalites testiculaires répétées**
 - **Amylose testiculaire**
 - **Patients non compliants ou non répondeurs à la colchicine**
 - **Toujours associée à une amylose rénale**



SPERMATOGENESE ET COLCHICINE

- ***Ehrenfeld, 1986* : 4 cas de toxicité/19**
- **Non confirmée sur larges cohortes (*Haimov-Kochman, 1998*)**
- **Chez l'animal : azoospermie pour doses X 30 à 50**

- **Pas de modification hormonale (testostérone, LH, FSH)**
- **Grossesses conçues de pères FMF + colchicine : normales**

**Pas de risque lié à la colchicine
dans la FMF**

FERTILITÉ MASCULINE et FMF: EN PRATIQUE

Chez un homme FMF ayant une infertilité, il faut:

- vérifier que la maladie est bien contrôlée cliniquement et biologiquement (négativisation du syndrome inflammatoire)**
- adapter les doses de colchicine, et rechercher les causes d'infertilité masculine habituelles.**

Un arrêt de la colchicine d'emblée exposerait le malade à une récurrence des crises inflammatoires qui aggraverait l'infertilité.

L'arrêt de la colchicine avant un processus d'assistance à la procréation ne semble également pas justifié

FERTILITÉ FEMININE et FMF

Normale chez la majorité des femmes ayant une FMF.

Des cas d'infertilité primaire ou secondaire ont été décrits, essentiellement avant l'utilisation systématique de la colchicine.

Impact de la colchicine sur la fertilité féminine: pas de toxicité sur la fécondation, la fusion des noyaux et la division cellulaire.

FERTILITÉ FEMININE et FMF

- **Cas de stérilité primaire ou secondaire**
 - **Surtout avant la colchicine**
 - **Adhérences pelviennes ou anomalies tubaires**
 - **Dysovulation (mécanismes ?)**



FERTILITÉ FEMININE et FMF: EN PRATIQUE

Il n'est pas recommandé d'arrêter la colchicine chez une patiente FMF ayant un problème d'infertilité.

Il faut optimiser le contrôle de l'inflammation clinique et biologique et rechercher une cause habituelle d'infertilité.

Un arrêt de la colchicine dans le cadre d'une assistance à la procréation n'est pas justifié.

GROSESSE et FMF

- Effet très variable de la grossesse sur la FMF
- Crises de FMF pendant la grossesse
⇒ risque de fausses-couches spontanées



⇒ Surveillance étroite multidisciplinaire tout le long de la grossesse (médecin de la FMF, obstétricien)

COLCHICINE et GROSSESSE



- **Protège des crises pendant la grossesse**
- **Diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de l'amylose**
- **Pas d'effet tératogène observé sur des milliers de grossesses**

⇒ Poursuivre la colchicine pendant toute la durée de la grossesse à la dose habituelle

⇒ Pas d'indication à une amniocentèse systématique

ALLAITEMENT et FMF



• Colchicine

- Passage dans le lait, concentrations variables
- Quantité maximale ingérée par le bébé = 10% de la dose maternelle
- Pic de concentration = 2h après la prise
- Diminution progressive = $\frac{1}{2}$ de la concentration 6h après
- Pas d'effet secondaire observé chez les bébés allaités

- ⇒ Eviter Colchimax[®] (colchicine + opium + tiémonium)
- ⇒ Prendre le traitement juste **avant** la tétée du soir
- ⇒ Attention à l'interaction colchicine + macrolides

CONSEIL GENETIQUE et FMF

- **Dépistage anténatal = accepter une interruption médicale de grossesse**
- **Il n'y a pas lieu d'effectuer une interruption médicale de grossesse en cas de FMF car**
 - Il existe un traitement efficace
 - L'espérance et la qualité de vie des patients atteints et traités sont proches de celles de la population générale
- **Pas d'indication de dépistage de la fratrie**
 - Diagnostic plus précoce dans une famille où il y a déjà des cas
 - Début de traitement uniquement si signes cliniques

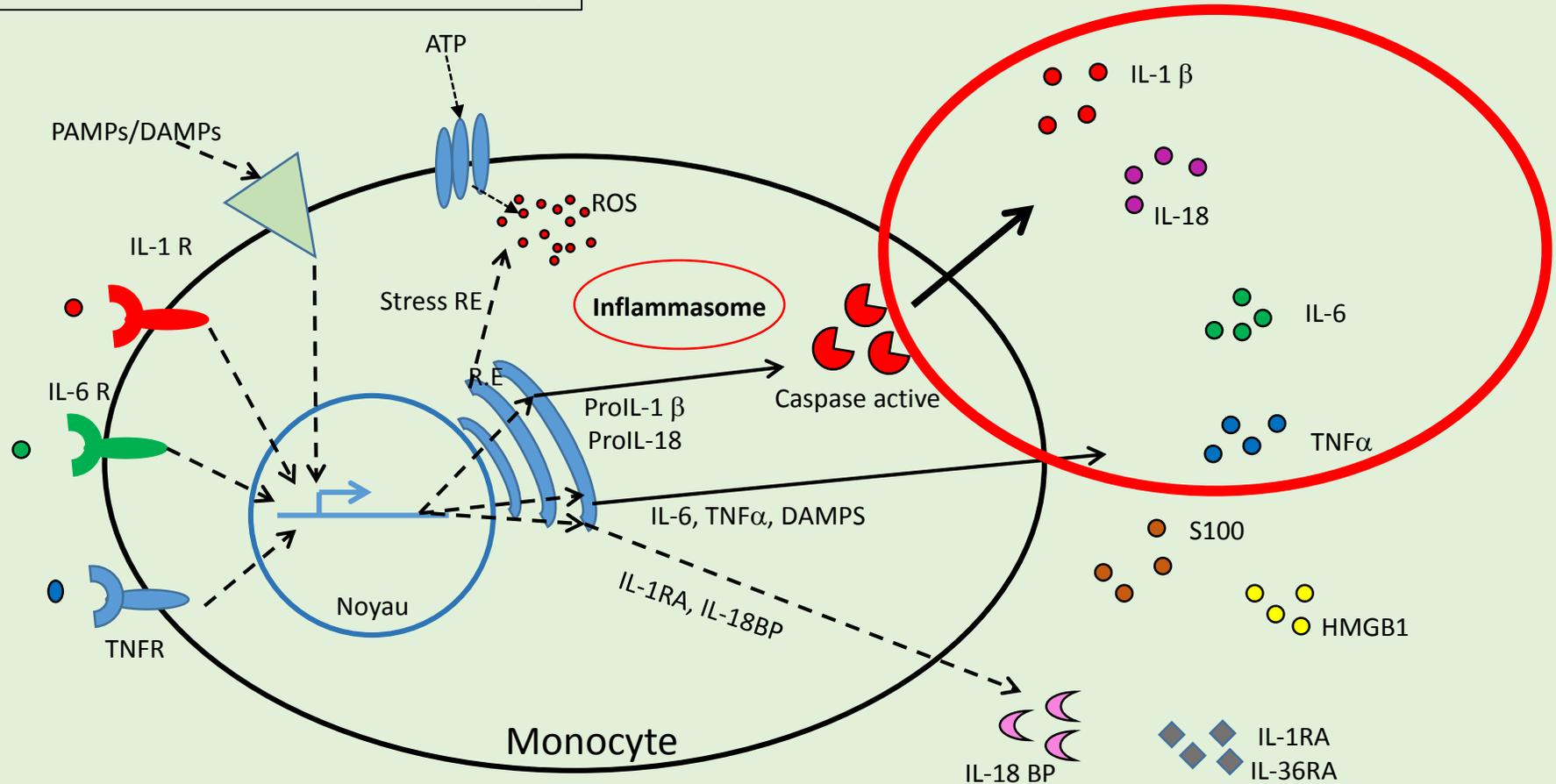
PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- **La procréation et les biothérapies**
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

STRESS DU RETICULUM ENDOPLASMIQUE :

Défaut de repliement des protéines ou défaut de modifications post translationnelles: augmentation du stress RE => Secretion accrue de ROS => production IL1 β

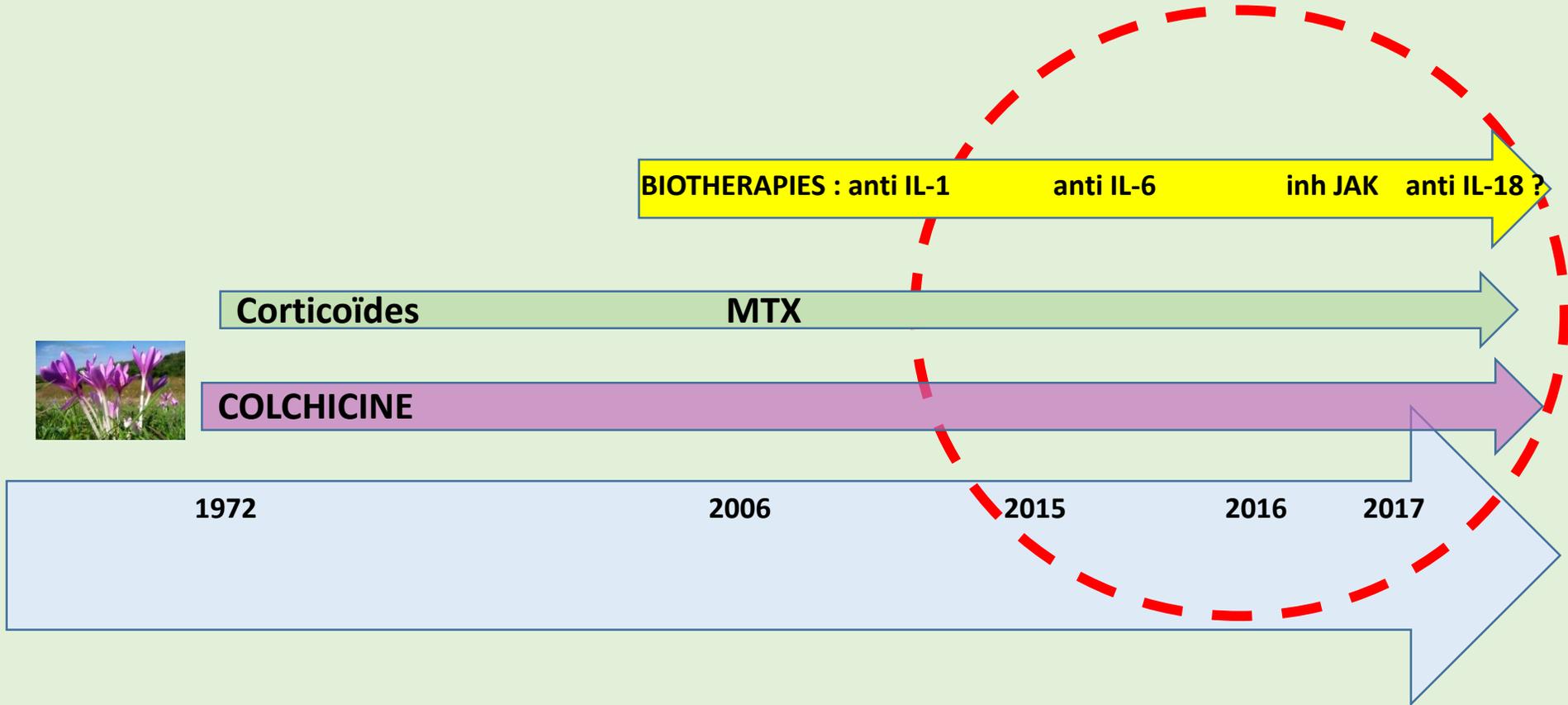
INFLAMMASOMOPATHIES : mutations gain de fonction des inflammasomes : secretion d'IL1 β et IL18

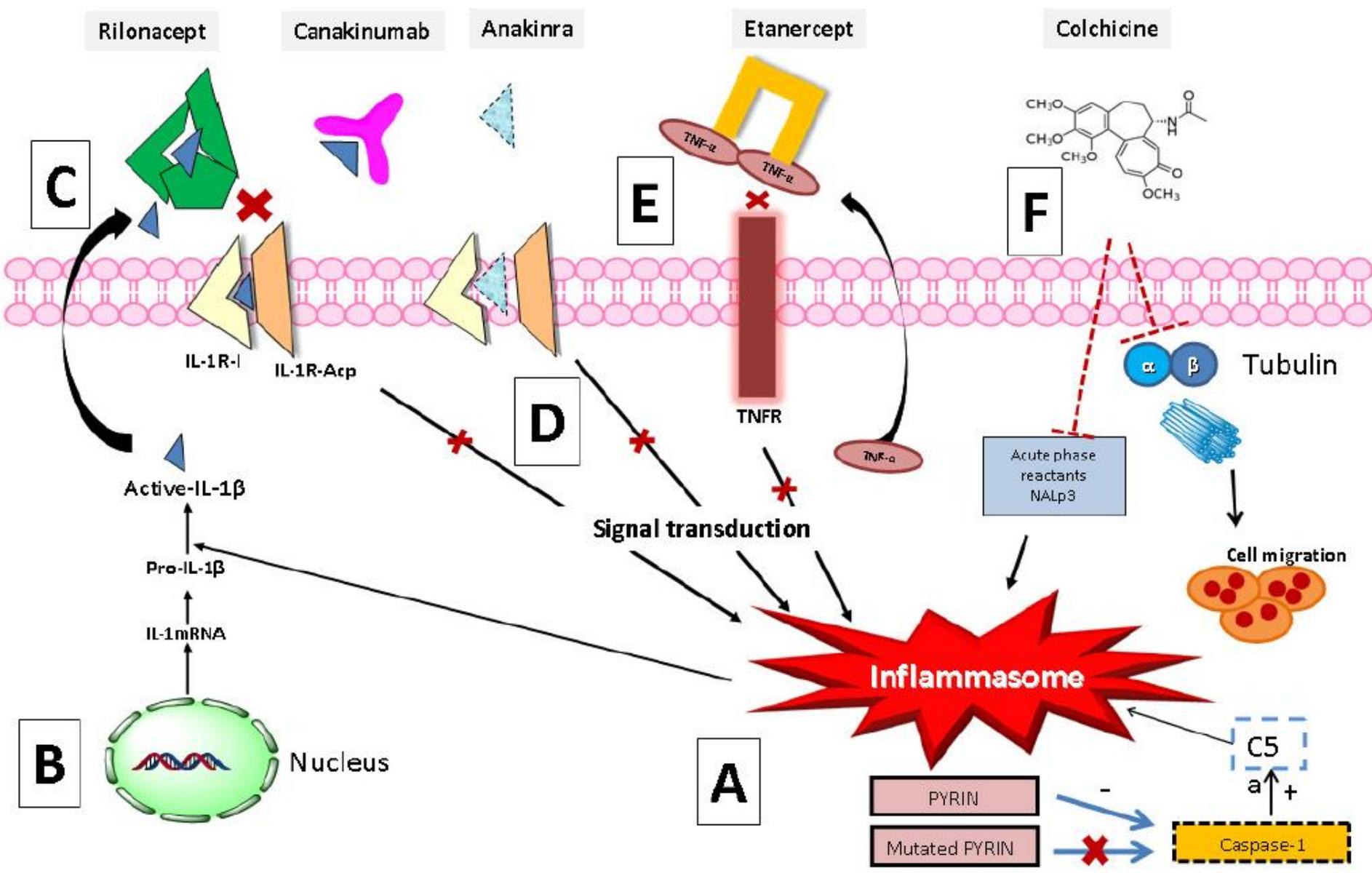


INTERFERONOPATHIES : augmentation de l'expression du gène de l'INF et de l'inflammation

Déséquilibre des antagonistes endogènes : Mutations *IL1RN*, *IL36RN*

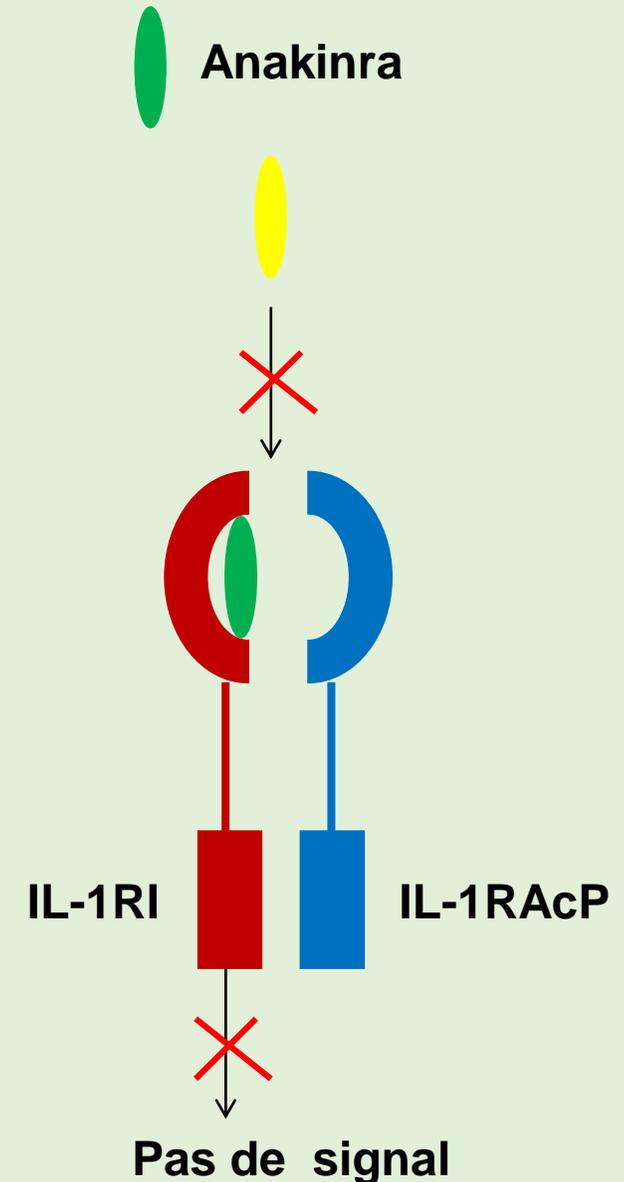
TRAITEMENTS DES MAI





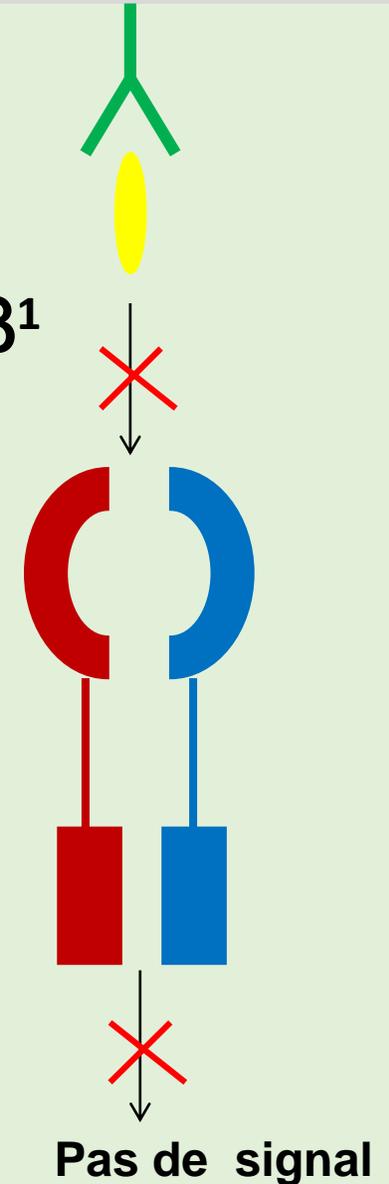
ANAKINRA: KINERET®

- Forme recombinante de l'IL-1Ra (un antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1)
- Régulateur de la sécrétion d'IL-1
- Se lie à l'IL-1R1
- Bloque l'IL-1 α et l'IL-1 β
- Demi-vie courte
 - 1mg/kg/j ou (100 mg max)
 - en sous-cutané



CANAKINUMAB: ILARIS®

- Anticorps monoclonal humain de haute affinité contre IL-1 β ¹
- Bloque l'interaction avec ses récepteurs
- Demi-vie: 21–28 jours,^{1,2}
 - Administré en sous-cutané
 - toutes les 8 semaines,
 - 150 mg/injection³ ou 2 mg/kg



¹Alten R *et al.* 2008; ²Lachmann HJ *et al.* 2008; ³Lachmann HJ *et al.* 2009

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES

<http://lecrat.fr/>

CRAT
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

Le CRAT Le Site Contact Liens

MEDICAMENTS
VACCINS
DEPENDANCES
PATHOLOGIES
IMAGERIE
EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant :

- la grossesse
- l'allaitement

Le site du CRAT est rédigé pour les professionnels de santé.

Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.

Neuroleptiques/
Antipsychotiques
>> Mise à jour

Voyage
Grossesse et allaitement

Antidépresseurs
Troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés in utero ?

Dépakine® Dépakote®
Dépamide®
>> Tout faire pour éviter le valproate chez la femme enceinte

Médicaments et grossesse
>> Généralités
>> Médicaments dangereux

HON @ CODE
CERTIFIÉ
06/2013

Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES

Anti IL: KINERET = ANAKINRA

Données limitées sur l'utilisation d'anakinra chez la femme enceinte.

Etudes de toxicité sur la reproduction conduite chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à cent fois la dose humaine pour la polyarthrite rhumatoïde: pas d'effets délétères sur la fertilité ni sur le fœtus.

Kineret n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

L'excrétion de l'anakinra et de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Kineret.

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES

Anti IL1: CANAKINUMAB= ILARIS

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine: Utiliser théorique d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

Grossesse: **Données limitées. Risque pour le fœtus et/ou la mère inconnu. Etudes de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal: pas d'effets délétères directs ou indirects.**

Etudes chez l'animal: le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme.

Allaitement: passage du canakinumab dans le lait maternel humain in connu.

Fertilité: Aucune étude formelle des effets potentiels d'Ilaris sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmoset (*C. jacchus*).

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES

Anti IL6: TOCILIZUMAB= ROACTEMRA

Femmes en âge de procréer: Utilisation théorique d'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

Grossesse: Pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte.

Etude effectuée chez l'animal: augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et foetale à des doses élevées.

=>RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement: On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel.

Fécondité

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fécondité sous traitement par tocilizumab.

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES ANTI IL-1

BIOThERAPIE ANTI II-1	ANAKINRA	FCSRILONACEPT	CANAKINUMAB
Recommandation de la FDA pendant la grossesse	Catégorie B	Catégorie C	Catégorie C
Etudes chez l'homme	Non	Non	Non
Etudes chez l'animal	Oui: rat et lapin Utilisées à 100x la dose humaine, pas d'effet sur l'embryogenèse, ni en péri ou post néonatal	Oui: naissances prématurées, anomalies de formation des vertèbres ou des côtes	Oui: pas d'anomalies à des doses élevées
Expérience internationale dans les MAI	N=23 grossesses sous anakinra 2	Pas de grossesse répertoriée sous Riloncept	N=8 patients tombées enceintes sous canakinumab

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES ANTI IL-1

BIOThERAPIE ANTI II-1	ANAKINRA	FCSRILONACEPT	CANAKINUMAB
Recommandation de la FDA pendant la grossesse	Catégorie B	Catégorie C	Catégorie C
Etudes chez l'homme	Non	Non	Non
Etudes chez l'animal	Oui: rat et lapin	Oui: naissances prématurées, anomalies de formation des vertèbres ou des côtes	Oui: pas d'anomalies à des doses élevées
Expérience internationale dans les MAI	<p>N=23 grossesses sou anakinra</p> <p>21 BB sains sont nés 1 (mère: still): agénésie rénale unilatérale et neurohypophyse ectopique</p> <p>2 FCS (maladie active)</p>	<p>Pas de grossesse répertoriée sous Rllonaccept</p>	<p>N=8 patients tombées enceintes sous canakinumab</p> <p>7 enfants nés normaux à terme</p>

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES ANTI IL-1

BIOThERAPIE ANTI II-1	ANAKINRA	RILONACEPT	CANAKINUMAB
Recommandation de la FDA pendant la grossesse	Catégorie B	Catégorie C	Catégorie C
Etudes chez l'homme	Non	Non	Non
Etudes chez l'animal	Oui: rat et lapin Utilisées à 100x la dose humaine, pas d'effet sur l'embryogenèse, ni en péri ou post néonatal	Oui: naissances prématurées, anomalies de formation des vertèbres ou des côtes	Oui: pas d'anomalies à des doses élevées
Expérience internationale dans les MAI	N=6 exposition paternelles => RAS	Pas de grossesse répertoriée sous Rilonacept	N=5 expositions paternelles => RAS

Les pères sous anti IL1 sont plus fertiles!!

ALLAITEMENT ET BIOTHÉRAPIES

BIOThERAPIE ANTI II-1	ANAKINRA	CANAKINUMAB	ROACTEMRA
Etudes chez l'homme	Non	Non	Non
Etudes chez l'animal	Non	Oui (souris): pas d'anomalie	Non
Expérience internationale dans les MAI	N=10 cas RAS	N=4 cas RAS	N=0

ALLAITEMENT ET BIOTHÉRAPIES

BIOThERAPIE ANTI II-1	ANAKINRA	CANAKINUMAB	ROACTEMRA
Etudes chez l'homme	Non	Non	Non
Etudes chez l'animal	Non	Oui (souris): pas d'anomalie	Non
Expérience internationale dans les MAI	N=10 cas RAS	N=4 cas RAS	N=0

LA PROCRÉATION ET LES BIOTHÉRAPIES

CONCLUSION:

Peu de données disponibles

Un registre international 43 grossesses

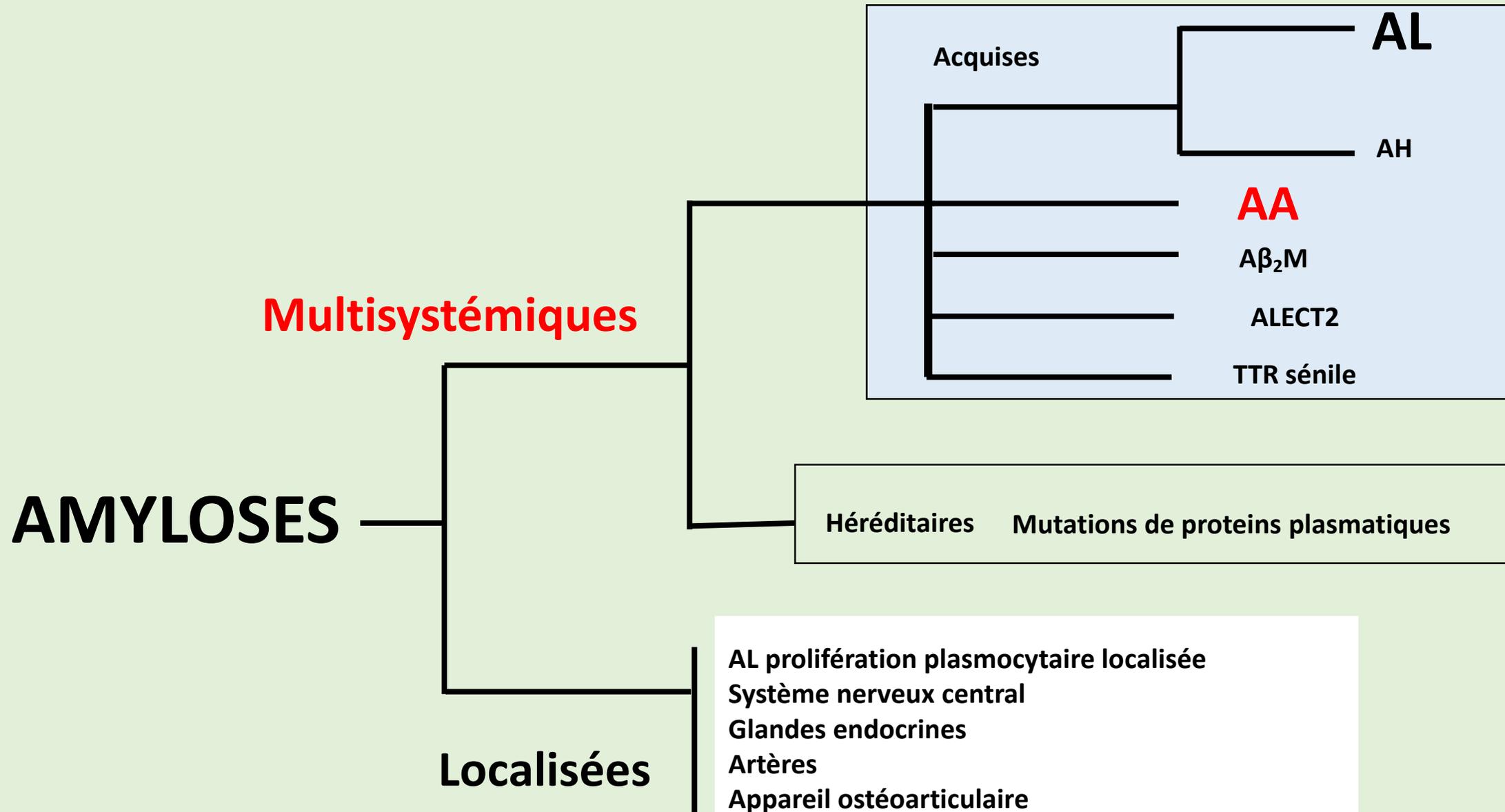
EN PRATIQUE:

- L'anakinra semble avoir la meilleure innocuité
- Essayer de switcher canakinumab pour anakinra
- Peser le rapport bénéfice/risque
- Education des patients
- Surveillance+++

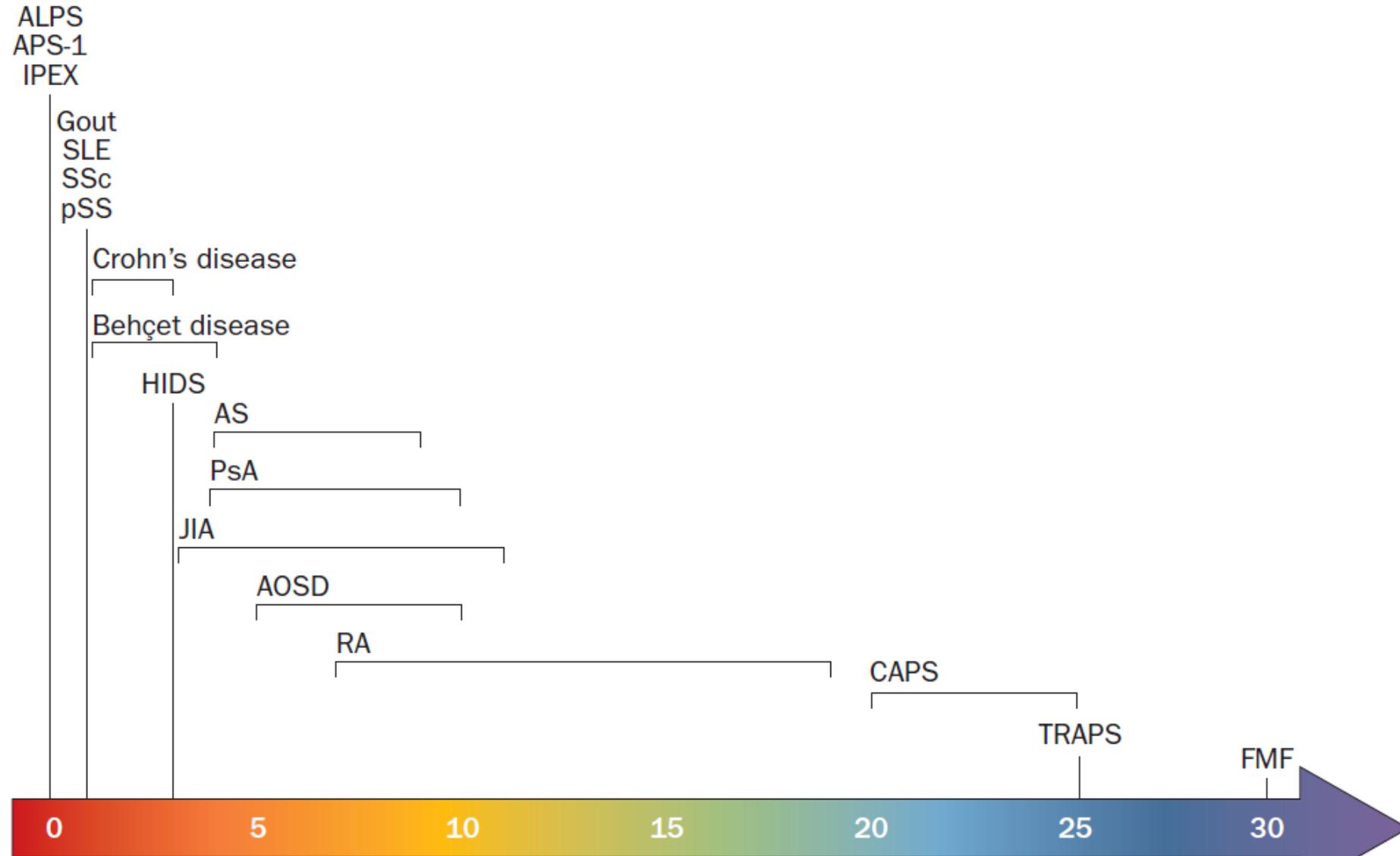
PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- **L'amylose AA et la procréation**
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

Les amyloses multisystémiques sont disséminées dans les différents tissus: reins, vaisseaux, coeur, tractus urinaire, tube digestif, thyroïde, nerfs...



AMYLOSE AA et Maladies inflammatoires



Prévalence de l'amylose au cours du temps (%)

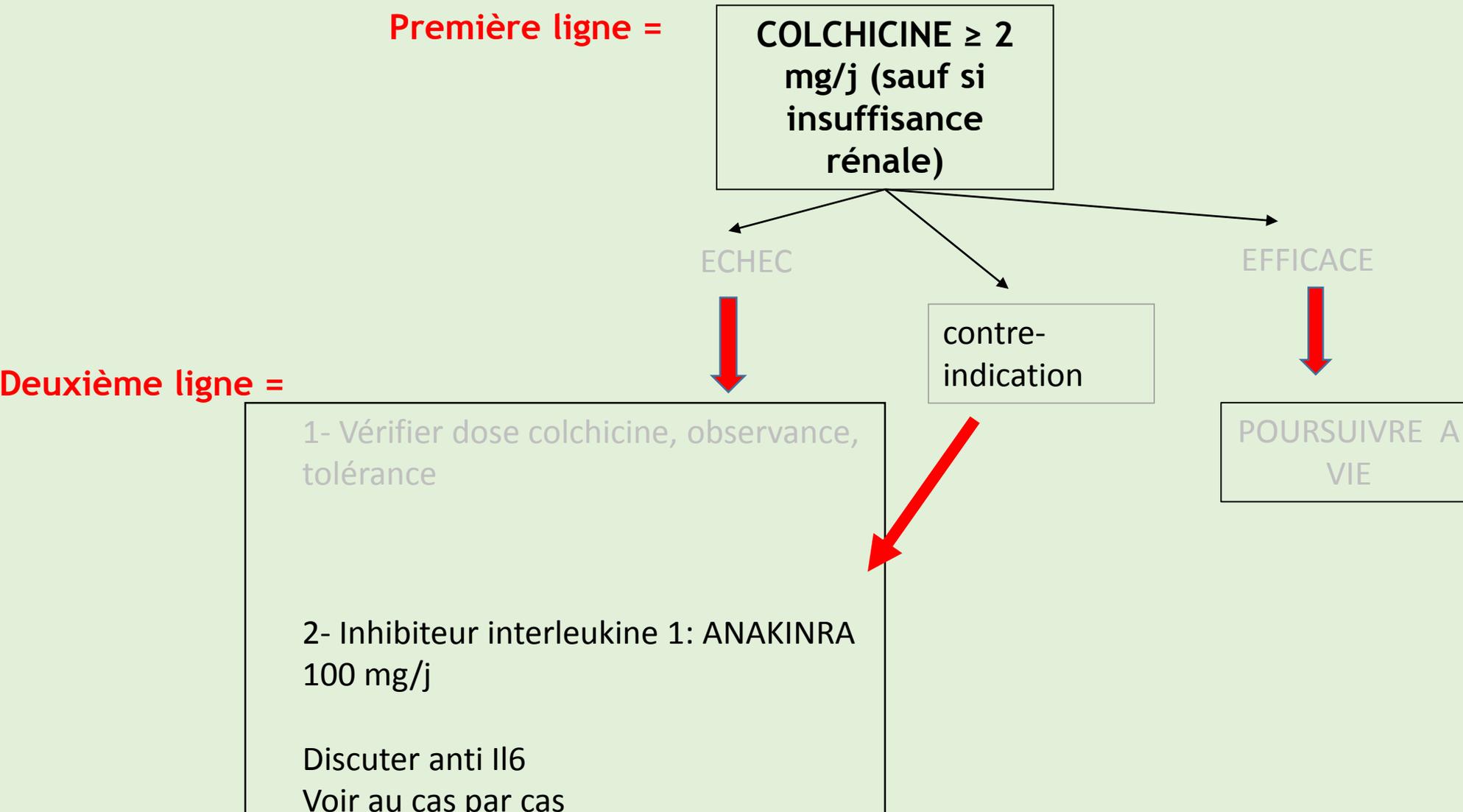
L'AMYLOSE AA ET LA PROCRÉATION

Données disponibles surtout dans la FMF

La FMF compliquée d'amylose AA expose la femme enceinte à:

- une aggravation de sa fonction rénale**
- une éclampsie**
- des phénomènes thromboemboliques**
- de fausses-couches**
- de retard de croissance intra-utérin ou d'accouchement prématuré**
- et de mort foétale in utero**

AA et FMF: ARBRE DECISIONNEL EN 2017



PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- **La fertilité et les MAI**
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- Conclusions

LA FERTILITÉ ET LES MAI

En 2017:

Pas de diminution théorique de la fertilité dans les MAI

Etudiée surtout dans la FMF

**Dans les maladies très rares, les enfant mis sous
biothérapie arrivent à l'âge adulte ... donc peu de cas à
ce jour**

PLAN

- Rappel sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- **La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)**
- Cas cliniques
- Conclusions

LA PROCRÉATION DANS LES MAI AU QUOTIDIEN (LA VRAIE VIE)

- Eduquer les patients dès leur adolescence (en parler lors de la transition) aux jeunes hommes et jeunes femmes
- Bien rappeler l'innocuité de la colchicine dans la FMF
- En parler aux jeunes femmes à partir de 18 ans
- Le plus souvent les femmes arrivent et nous annoncent qu'elles sont enceintes
- En cas de grossesse chez une patiente bien contrôlée sous biothérapie: il faut peser le rapport bénéfice risque à arrêter ou poursuivre le traitement
⇒ Peu de données disponibles et anakinra à privilégier
- Rester à l'écoute des patients, les guider
- Bien expliquer comment poursuivre la colchicine pendant l'allaitement (donner un certificat à la patiente)

LA PROCRÉATION DANS LES MAI AU QUOTIDIEN (LA VRAIE VIE)

=> Certificat type pour prendre la colchicine pendant l'allaitement pour les patientes

« Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement chez Madame XXX suivie pour une fièvre méditerranéenne familiale qui prend de la colchicine au long cours. »

D'une façon générale, la dose de colchicine passant dans le lait est faible. Le pic de passage du médicament dans le lait se situe environ 2 heures après la prise du médicament et sa concentration diminue ensuite progressivement.

On conseille donc de prendre la colchicine au moment d'une tétée et d'éviter de redonner le sein 2 heures après la prise du médicament (possibilité d'un biberon si le bébé le demande). Les tétées au-delà de ce délai peuvent être effectuées.

Un surdosage de médicament chez le bébé se manifesterait par des diarrhées profuses. En cas de diarrhée, il est donc nécessaire de consulter le pédiatre ou médecin traitant afin de comprendre la cause de cette diarrhée (qui dans la quasi-totalité des cas n'est pas liée à la colchicine prise par la mère allaitante). »

PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- **Cas cliniques**
- Conclusions

CAS CLINIQUE 1

Une femme de 38 ans, d'origine turque, atteinte d'une FMF depuis l'enfance et bien équilibrée sous 1.5 mg/j de colchicine souhaite démarrer une troisième grossesse. Les grossesses précédentes se sont bien passées, elle n'a pas eu de crise pendant les grossesses.

Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente.

Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis plusieurs années.

CAS CLINIQUE 1

Q1- Elle vous demande conseil: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A- Elle doit continuer la colchicine à la même dose

B- Elle doit arrêter la colchicine

C- Elle doit continuer la colchicine mais à une dose inférieure

D- Elle doit reporter son projet de grossesse d'un an

E- Elle doit abandonner son projet de grossesse

CAS CLINIQUE 1

Elle vous demande conseil: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

- A- Elle doit continuer la colchicine à la même dose
- B- Elle doit arrêter la colchicine
- C- Elle doit continuer la colchicine mais à une dose inférieure
- D- Elle doit reporter son projet de grossesse d'un an
- E- Elle doit abandonner son projet de grossesse

Réponse vraie : A: L'accès de FMF peut entraîner une fausse couche spontanée, notamment en raison d'adhérences pelviennes. Cela invite à continuer la colchicine pendant la grossesse à la dose à laquelle la patiente est équilibrée. En miroir, l'influence de la grossesse sur la FMF est variable allant de la disparition à la recrudescence des accès inflammatoires. Au cours de la FMF et en l'absence d'amylose, la grossesse est parfaitement possible mais requiert une communication entre médecin référent et obstétricien.

Réponses fausses:

B-NON, car la patiente risque de faire de crises et d'être inflammatoire pendant sa grossesse. La colchicine est maintenant considérée comme un médicament sans incidence sur le risque d'anomalies chromosomiques.

C-NON car elle risque de faire des crises et d'être inflammatoire pendant sa grossesse.

D-NON, il n'y a pas de raison d'attendre

E-NON, la plupart des femmes avec FMF mènent des grossesses normales (en qualité et en quantité !)

CAS CLINIQUE 1

Q2- Son mari qui assiste à la consultation et dont c'est le premier enfant avec cette femme vous pose des questions, en effet il est lui aussi atteint de la FMF: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A-La fertilité est préservée chez une grande majorité des hommes ayant une FMF

B-De très rares cas d'azoospermie ont été décrits associés à une amylose testiculaire au cours de la FMF

C-La toxicité de la colchicine n'a jamais été confirmée sur des grandes cohortes

D-Il y a souvent des malformations fœtales au cours des grossesses des patients avec FMF par rapport à la population générale

E-Devant un homme avec une FMF et une stérilité, il faut immédiatement arrêter la colchicine

CAS CLINIQUE 1

Q2- Son mari qui assiste à la consultation et dont c'est le premier enfant avec cette femme vous pose des questions, en effet il est lui aussi atteint de la FMF: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A-La fertilité est préservée chez une grande majorité des hommes ayant une FMF

B-De très rares cas d'azoospermie ont été décrits associés à une amylose testiculaire au cours de la FMF

C-La toxicité de la colchicine n'a jamais été confirmée sur des grandes cohortes

D-Il y a souvent des malformations fœtales au cours des grossesses des patients avec FMF par rapport à la population générale

E-Devant un homme avec une FMF et une stérilité, il faut immédiatement arrêter la colchicine

Réponses : A, B, C

Faux :

D : non, cela n'a pas été observé

E : non, il faut donc vérifier que la maladie est bien contrôlée cliniquement et biologiquement (négativation du syndrome inflammatoire), adapter les doses de colchicine, et rechercher les causes d'infertilité masculine habituelles

CAS CLINIQUE 1

Q3- La grossesse de votre patiente se déroule bien. Elle accouche à terme d'un fils de 3,3 kgs qu'elle souhaite allaiter: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A- On recommande de prendre la colchicine pendant la tétée

B- Il faut éviter de redonner le sein pendant les 3H qui suivent la tétée

C- Lorsqu'on prend plus de 1 mg/j de colchicine, il faut éviter d'allaiter dans les 3H qui suivent la prise du médicament

D- Pendant les 3h qui suivent la prise de colchicine, il est préférable de donner du lait qui a été tiré à un autre moment (juste avant la prise de colchicine par exemple)

E- Pendant les 3h qui suivent la prise de colchicine, on peut donner du lait en poudre à la place du lait maternel

CAS CLINIQUE 1

Q3- La grossesse de votre patiente se déroule bien. Elle accouche à terme d'un fils de 3,3 kgs qu'elle souhaite allaiter: quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A- On recommande de prendre la colchicine pendant la tétée

B- Il faut éviter de redonner le sein pendant les 3H qui suivent la tétée

C- Lorsqu'on prend plus de 1 mg/j de colchicine, il faut éviter d'allaiter dans les 3H qui suivent la prise du médicament

D- Pendant les 3h qui suivent la prise de colchicine, il est préférable de donner du lait qui a été tiré à un autre moment (juste avant la prise de colchicine par exemple)

E- Pendant les 3h qui suivent la prise de colchicine, on peut donner du lait en poudre à la place du lait maternel

Réponses : toutes

Faux : aucune

CAS CLINIQUE 2

Une femme de 28 ans, d'origine française, atteinte d'un syndrome TRAPS diagnostiqué à l'âge de 20 ans mais ayant débuté à l'adolescence vous consulte. Elle a une mutation pathogène dans le *TNFRSF1A* (la même que son père). Elle fait 3 crises par an de 10 jours qu'elle soigne à la demande par corticoïdes qui sont efficaces. Elle souhaite démarrer une deuxième grossesse. La grossesse précédente s'est bien passée, elle n'a eu qu'une crise pendant sa grossesse.

Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente.

Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis 6 mois.

CAS CLINIQUE 2

Une femme de 28 ans, d'origine française, atteinte d'un syndrome TRAPS diagnostiqué à l'âge de 20 ans mais ayant débuté à l'adolescence vous consulte. Elle a une mutation pathogène dans le *TNFRSF1A* (la même que son père). Elle fait 3 crises par ans de 10 jours qu'elle soigne à la demande par corticoïdes qui sont efficaces. Elle souhaite démarrer une deuxième grossesse. La grossesse précédente s'est bien passée, elle n'a eu qu'une crise pendant sa grossesse. Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente. Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis 6 mois.

Q1-Quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

A- La fertilité n'est pas atténuée dans le TRAPS

B- Elle a une chance sur deux de transmettre la maladie à son enfant

C- Vous l'autorisez à prendre des corticoïdes en cure de 10 jours si jamais elle fait une crise pendant la grossesse.

D- Vous lui demandez de contrôler la CRP et la protéinurie tous les 3 mois.

E- Elle pourra allaiter son bébé.

CAS CLINIQUE 2

Une femme de 28 ans, d'origine française, atteinte d'un syndrome TRAPS diagnostiqué à l'âge de 20 ans mais ayant débuté à l'adolescence vous consulte. Elle a une mutation pathogène dans le *TNFRSF1A* (la même que son père), Elle fait 3 crises par ans de 10 jours qu'elle soigne à la demande par corticoïdes qui sont efficaces. Elle souhaite démarrer une deuxième grossesse. La grossesse précédente s'est bien passée, elle n'a eu qu'une crise pendant sa grossesse. Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente. Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis 6 mois.

Q1-Quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

- A- La fertilité n'est pas atténuée dans le TRAPS
- B- Elle a une chance sur deux de transmettre la maladie à son enfant
- C- Vous l'autorisez à prendre des corticoïdes en cure de 10 jours si jamais elle fait une crise pendant la grossesse.
- D- Vous lui demandez de contrôler la CRP et la protéinurie tous les 3 mois.
- E- Elle pourra allaiter son bébé.

Réponses:

Toutes sont vraies

CAS CLINIQUE 2

Vous la revoyez régulièrement après cette grossesse qui s'est bien passée, Elle fait de plus en plus de crises et les corticoïdes sont inefficaces. Vous décidez de lui donner un traitement par anti IL1, initialement à la demande puis au long cours par canakinumab. Au bout de quelques années sous canakinumab, elle vous fait part de son désir d'une nouvelle grossesse, elle a 35 ans. Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente. Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis 12 mois.

Q2-Quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

- A- La fertilité n'est pas atténuée en théorie sous biothérapie anti IL1
- B- Il y a très peu de données sur le canakinumab pendant la grossesse
- C- Vous rétrogradez sur l'anakinra pendant la grossesse.
- D- Vous lui demandez de contrôler la CRP et la protéinurie tous les 3 mois.
- E- Elle pourra allaiter son bébé.

CAS CLINIQUE 2

Vous la revoyez régulièrement après cette grossesse qui s'est bien passée, Elle fait de plus en plus de crises et les corticoïdes sont inefficaces. Vous décidez de lui donner un traitement par anti IL1, initialement à la demande puis au long cours par canakinumab. Au bout de quelques années sous canakinumab, elle vous fait part de son désir d'une nouvelle grossesse, elle a 35 ans. Elle n'a pas d'amylose connue et la protéinurie est absente. Sa CRP est normale et elle n'a pas fait de crise depuis 12 mois.

Q2-Quelles propositions sont correctes parmi les suivantes ?

- A- La fertilité n'est pas atténuée en théorie sous biothérapie anti IL1
- B- Il y a très peu de données sur le canakinumab pendant la grossesse
- C- Vous rétrogradez sur l'anakinra pendant la grossesse.
- D- Vous lui demandez de contrôler la CRP et la protéinurie tous les 3 mois.
- E- Elle pourra allaiter son bébé.

Réponses: tout est vrai

CAS CLINIQUE 3

Femme de 46 ans, qui vient d'accoucher de son 4^{ème} enfant

Protéinurie persistance 1 mois après accouchement

=> Découverte d'un syndrome néphrotique, insuffisance rénale modérée

=> Ponction biopsie rénale: amylose AA

A l'Interrogatoire: femme arménienne, douleurs abdominales récidivantes depuis sa jeunesse, CRP élevée,

=> Diagnostic de FMF compliquée d'amylose AA

=> Quel traitement proposez vous?

CAS CLINIQUE 3

Femme de 46 ans, qui vient d'accoucher de son 4^{ème} enfant

Protéinurie persistance 1 mois après accouchement

=> Découverte d'un syndrome néphrotique, insuffisance rénale modérée

=> Ponction biopsie rénale: amylose AA

A l'Interrogatoire: femme arménienne, douleurs abdominales récidivantes depuis sa jeunesse, CRP élevée.

=> Diagnostic de FMF compliquée d'amylose AA

⇒ Quel traitement proposez vous?

⇒ On débute la colchicine adaptée à la fonction rénale

⇒ On vise une normalité de la CRP

⇒ On surveille la décroissance de la protéinurie

⇒ Si colchicine insuffisance: on débutera une biothérapie par anti IL1

PLAN

- Rappels sur les MAI
- Généralités sur la procréation dans les MAI
- La procréation et la colchicine: l'exemple de la fièvre méditerranéenne familiale
- La procréation et les biothérapies
 - Anti IL1
 - Anti IL6
- L'amylose AA et la procréation
- La fertilité et les MAI
- La procréation dans les MAI au quotidien (la vraie vie)
- Cas cliniques
- **Conclusions**

CONCLUSIONS

Pas de diminution théorique de la fertilité masculine ou féminine

Education +++

Pas de risque à mener une grossesse (sauf en cas d'amylose AA sous jacente)

**Nécessité d'un suivi étroit des grossesses multidisciplinaire: interniste, obstétricien +/-
néphrologue**

TAKE HOME MESSAGES

1-Procréation et FMF: **COLCHICINE TOUJOURS**

2- Allaitement et FMF: **COLCHICINE POSSIBLE**

3-Biothérapie et Procréation: plutôt anakinra (kineret)



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Centre de référence maladies autoinflammatoires et des amyloses inflammatoires

Hôpital Tenon, Paris

Tel 01 56 01 60 77 / 01 56 01 72 04

sophie.georgin-lavialle@aphp.fr



<https://ceremaia.fr/>



CeRéMAIA