



## Conduite à tenir en cas de Grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Les données rassurantes s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF lors de la conception ou au cours de la grossesse. Un désir de grossesse pourrait constituer un critère de choix entre les produits lors de l'initiation d'un anti-TNF.**

### Méthotrexate et grossesse

#### ● Chez la femme

Chez une patiente sous anti-TNF, le méthotrexate (MTX) est souvent associé et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du MTX <sup>(1)</sup> ; toutefois par prudence, et en raison de son caractère tératogène et des incertitudes quant aux équivalences entre demi-vie plasmatique et demi-vie tissulaire, le délai à respecter entre l'arrêt du MTX et la conception chez la femme peut être fixé à un mois ou au moins la durée du cycle en cours <sup>(2)</sup>.

#### ● Chez l'homme

Le MTX dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit être arrêté au moins 3 mois (un cycle de spermatogénèse = 71-72 jours) avant la conception <sup>(1)</sup>.

### Anti-TNF et grossesse

#### Données de sécurité préclinique

- Les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) ne sont ni tératogènes chez le singe, ni mutagènes sur les tests précliniques <sup>(3-7)</sup>. Les données publiées concernant l'aspect malformatif chez des femmes exposées aux anti-TNF n'ont jamais révélé d'éléments inquiétants. Elles sont de plus en plus nombreuses et rassurantes <sup>(8-9)</sup>.

#### Passage transplacentaire des anti-TNF

- Les anticorps monoclonaux anti-TNF (adalimumab, golimumab, infliximab) sont des IgG1 qui passent le placenta à partir de 14 semaines d'aménorrhée, soit au début du 2<sup>ème</sup> trimestre, grâce à un récepteur spécifique (FcRn) présent sur le placenta. Les concentrations fœtales d'IgG1 augmentent progressivement à partir de ce terme, dépassent celles de la mère vers 36 semaines d'aménorrhée, les concentrations plasmatiques néonatales étant supérieures aux concentrations maternelles et détectables jusqu'à 6 mois après la dernière injection <sup>(4)</sup>. Une étude réalisée chez des femmes traitées par infliximab ou adalimumab pendant la grossesse, notamment au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, a montré des concentrations néonatales très supérieures à celle de la mère, détectables jusqu'à 6 mois après la naissance <sup>(10)</sup>.

- Les données concernant le passage placentaire de l'étanercept sont très rares <sup>(11)</sup>. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la molécule signale un passage placentaire et la détection d'étanercept dans le sérum de nourrisson de mère traitée par cette molécule <sup>(4)</sup>.
- Concernant le certolizumab pegol, les études de distribution chez l'animal ont montré que le passage transplacentaire du cTN3PF est négligeable <sup>(4)</sup>. Une étude réalisée *ex vivo* en perfusant des placentas humains fraîchement recueillis, avec soit des IgG totales, soit le certolizumab pegol, suggère fortement que le certolizumab pegol ne passe que peu ou pas la barrière placentaire <sup>(12)</sup>, ce qui est cohérent avec la structure de ce produit, la fraction Fc des IgG impliquée dans le passage transplacentaire étant absente. Contrairement à l'adalimumab et à l'infliximab, les concentrations néonatales de certolizumab pegol étaient quasiment indétectables pour des femmes traitées au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse <sup>(10)</sup>. Enfin, une étude récente a montré, chez 16 femmes traitées par certolizumab pegol après 30 semaines d'aménorrhée, des concentrations néonatales indétectables chez tous les enfants sauf 1 (concentration très faible à la naissance, indétectable à 4 semaines) <sup>(13)</sup>.

#### Grossesses sous anti-TNF

- Les données, déjà très nombreuses en 2011 <sup>(2)</sup>, se sont renforcées, notamment avec une cohorte importante de grossesses exposées au certolizumab pegol <sup>(14)</sup>, et les résultats (taux de malformations, fausses couches, avortements, prématurité, enfants nés vivants et en bonne santé) sont comparables à ceux attendus pour la population générale.

#### Impact chez le nouveau-né d'un traitement par anti-TNF durant la grossesse

- Une étude de cohorte aux USA, portant sur 2 989 naissances chez des femmes avec PR appariées, sur l'âge maternel et l'année de naissance, à 14 596 naissances chez des femmes sans PR, n'a pas montré un taux d'infections sévères plus élevé chez les PR exposées aux anti-TNF durant leur grossesse par rapport aux PR non exposées et à la population générale <sup>(15)</sup>.
- Un cas de décès par bécégite généralisée suite à une vaccination précoce par le BCG chez un enfant dont la mère avait été traitée par infliximab durant toute sa grossesse pour une maladie de Crohn <sup>(16)</sup>, rappelle que cette immunodépression induite par l'utilisation d'anti-TNF à demi-vie longue au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse impose de ne pas réaliser de vaccins vivants avant au moins 6 mois après la naissance.

### En cas de désir de grossesse

#### A- Avant le traitement par anti-TNF

- Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti-TNF. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, cela peut impacter le choix de l'anti-TNF (voir « Au cours du traitement par anti-TNF »).
- Il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur des anti-TNF étant alors possible au début de cette grossesse, voir « Au cours du traitement par anti-TNF »).

● **B- Au cours du traitement par anti-TNF**

**Il semble logique, si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration du traitement par anti-TNF le nécessite, d'autoriser la poursuite du traitement anti-TNF chez la femme jusqu'à la confirmation de la grossesse.**

- **L'utilisation des anti-TNF au cours de la grossesse, et notamment du 3<sup>ème</sup> trimestre, sera discutée au cas par cas** lorsque l'activité de la maladie rhumatismale met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente.

En cas de recours à un traitement par adalimumab, golimumab ou infliximab au cours de la grossesse, il est recommandé de programmer une dernière administration au début du 3<sup>ème</sup> trimestre afin d'éviter des concentrations néonatales élevées et une immunodépression chez l'enfant<sup>(1)</sup>. En cas de nécessité impérative d'utiliser **un anti-TNF au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, il semble légitime de privilégier le recours au certolizumab pegol** (très faible passage transplacentaire) ou à **l'éta-nercept** (demi-vie courte).

Chez l'homme, les données de l'effet des anti-TNF sur la spermatogénèse sont rares. Une étude a montré, chez des hommes traités par infliximab pour une maladie de Crohn, une diminution de la mobilité et des anomalies de forme des spermatozoïdes<sup>(17)</sup>. Une étude, comparant le sperme de patients atteints de spondylarthrite avec (n=15) ou sans traitement par anti-TNF (n=11) et de sujets sains (n=102) a montré des anomalies chez 10/11 patients atteints de spondylarthrite sans anti-TNF dont le sperme avait une mobilité et une vitalité inférieures à celui des 15 spondylarthrites traitées par anti-TNF au long cours<sup>(18)</sup>. Une étude sur 14 semaines et 20 hommes volontaires sains a permis de montrer le maintien de la qualité du sperme suite à une injection unique de 400 mg de certolizumab pegol<sup>(4)</sup>.

De plus, aucune conséquence sur la fertilité ou un éventuel effet tératogène n'ont été rapportés à ce jour.

Compte tenu de l'absence d'effets mutagènes et clastogènes observés avec ces molécules, il ne semble **pas justifié d'interrompre** le traitement par anti-TNF chez un homme qui souhaite concevoir un enfant<sup>(1)</sup>.

### En cas de grossesse sous anti-TNF

- Si les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF sont rassurantes, cette situation impose à ce jour :
  - Une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anti-TNF (et bien sûr l'arrêt du MTX associé, si cela n'est pas déjà fait)
  - Une surveillance échographique
  - Une déclaration à la Pharmacovigilance.
- Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-TNF, il faut en premier lieu rassurer le couple. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

## Allaitement

- Les concentrations d'anti-TNF dans le lait maternel étant très faibles, voire indétectables, de même que dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées, l'utilisation des anti-TNF est possible chez une femme qui allaite <sup>(1, 19)</sup>.

### En pratique :

- Chez une femme ayant exprimé un désir de grossesse, la poursuite d'un anti-TNF peut être envisagée si l'activité de la maladie le justifie, jusqu'à confirmation de la grossesse.
- L'utilisation des **anti-TNF au cours de la grossesse** sera discutée au cas par cas lorsque l'activité de la maladie rhumatismale met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente.
  - Si un recours à l'adalimumab, à l'infliximab ou au golimumab est indispensable, il faut programmer une dernière administration au début du 3<sup>ème</sup> trimestre en raison de leur longue demi-vie d'élimination,
  - Au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, privilégier le certolizumab pegol (très faible passage transplacentaire) ou l'étanercept (demi-vie courte)
  - En cas d'utilisation pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre, prévenir l'équipe en charge de l'enfant du risque théorique infectieux et différer les vaccins vivants (l'enfant étant considéré comme immunodéprimé durant les 6 mois suivants la dernière injection).
- L'utilisation des anti-TNF est possible chez une femme qui allaite.
- **Chez l'homme**, le traitement par **anti-TNF peut être poursuivi** en cas de désir de paternité.

## Références

1. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP- HP. Site internet : <http://lecrat.org>
2. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine*. 2011 May;78 Suppl 1:15-185.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
4. Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia® .
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel® .
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
7. Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade® .
8. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
9. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56.
10. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92.
11. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N et al. Etanercept during pregnancy and lactation in patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4.
12. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016;116:7-12.
13. Mariette X, Förger F, Abraham B et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228-33.
14. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1399-1407.
15. Vinet É, De Moura C, Pineau CA et al. Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Offspring Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1565-71.
16. Cheent K, Nolan J, Shariq S et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:603-5.
17. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron P et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.
18. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V et al. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-44.
19. Clowse ME, Förger F, Hwang C et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1890-96.