Traitements ciblés des rhumatismes inflammatoires et grossesse

Philippe Goupille

Rhumatologue, CHU de Tours

AGOF - 31 Mai 2022

Liens d’intérêt P. Goupille

- Orateur invité, consultant, investigateur, bénéficiaire de l’hospitalité :

Abbvie, Amgen, Biogaran, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Fresenius,

Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

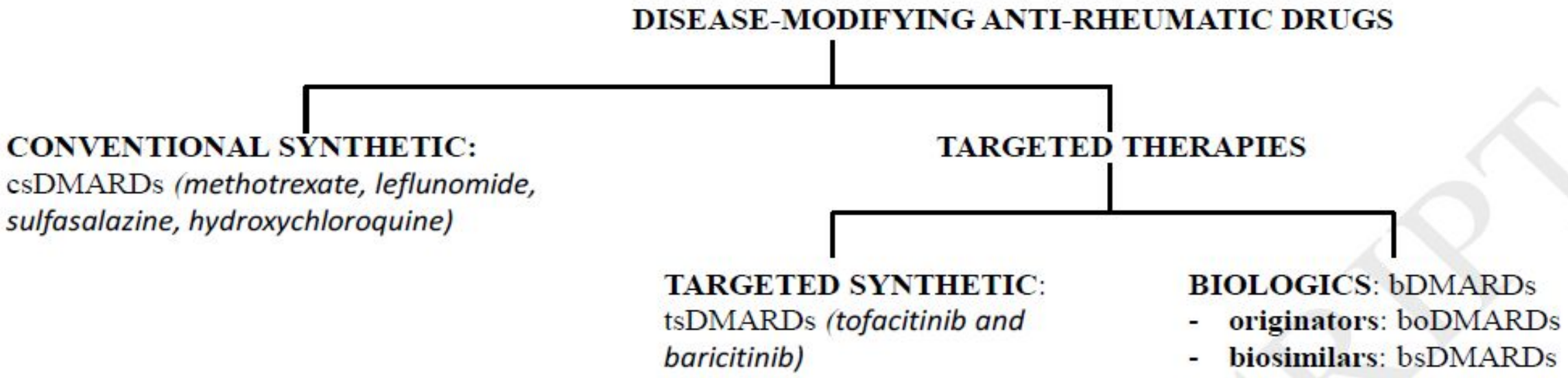
Préambule

- **Le placenta # une barrière** : presque tous les médicaments passent le placenta

- **Nouveau-né : imprégnation médicamenteuse plus longue et parfois plus importante que chez l'adulte**
  - Fonctions hépatique et rénale immatures, même à terme
  - Liaison aux protéines plasmatiques diminuée
  - Demi-vie d'élimination de certains médicaments très longue (biomédicaments)

Categories of currently available disease-modifying anti-rheumatic drugs (RA)

Biologics include abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab, tocilizumab, and others



Nomenclature des traitements de fond des spondyloarthrites

Traitements de fond

Traitements de fond conventionnels synthétiques

Méthotrexate, Léflunomide, Sulfasalazine

sulfasalazine, hydroxychloroquine)

Traitements ciblés

Traitements ciblés synthétiques

-Apremilast

-Inhibiteurs Janus Kinase

Traitements ciblés biologiques

-Princeps

-Biosimilaires

AMM rx et nr-axSpA, RPso, Pso, MICI au 31/05/2022

	APRE	ADA*	CTZ	ETN**	GLM	IFX*	USK	SCK	IXE	GUS	RISAN	TOFA	UPA
rx-axSpA		✔	✔	✔	✔	✔	Arrêt Dévlpt	✔	✔			✔	✔
nr-axSpA		✔	✔	✔	✔	Pas Dévlpt	Arrêt Dévlpt	✔	✔			Pas Dévlpt	Phase 3 en cours
RPso	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Pso	✔	✔	✔	✔	Pas Dévlpt	✔	✔	✔	✔	✔	✔	Russie	Pas Dévlpt
Crohn		✔	Suisse USA Russie		Pas Dévlpt	✔	✔			Phase 3 en cours	Phase 3 en cours		Phase 3 en cours
RCH		✔	Pas Dévlpt		✔	✔	✔			Phase 3 en cours	Phase 3 en cours	✔	Phase 3 en cours

**** Biosimilaires : mêmes indications ** Biosimilaires : mêmes indications (sauf pédiatrie)***

APRE : apremilast, ADA : adalimumab, CTZ : certolizumab ; ETN : etanercept ; GLM : golimumab ; IFX : infliximab ; USK : ustékinumab ; SCK : sécukinumab ; IXE : ixékizumab ; GUS : guselkumab ; RISAN : risankizumab ; TOFA : tofacitinib ; UPA : upadacitinib

Méthotrexate et grossesse

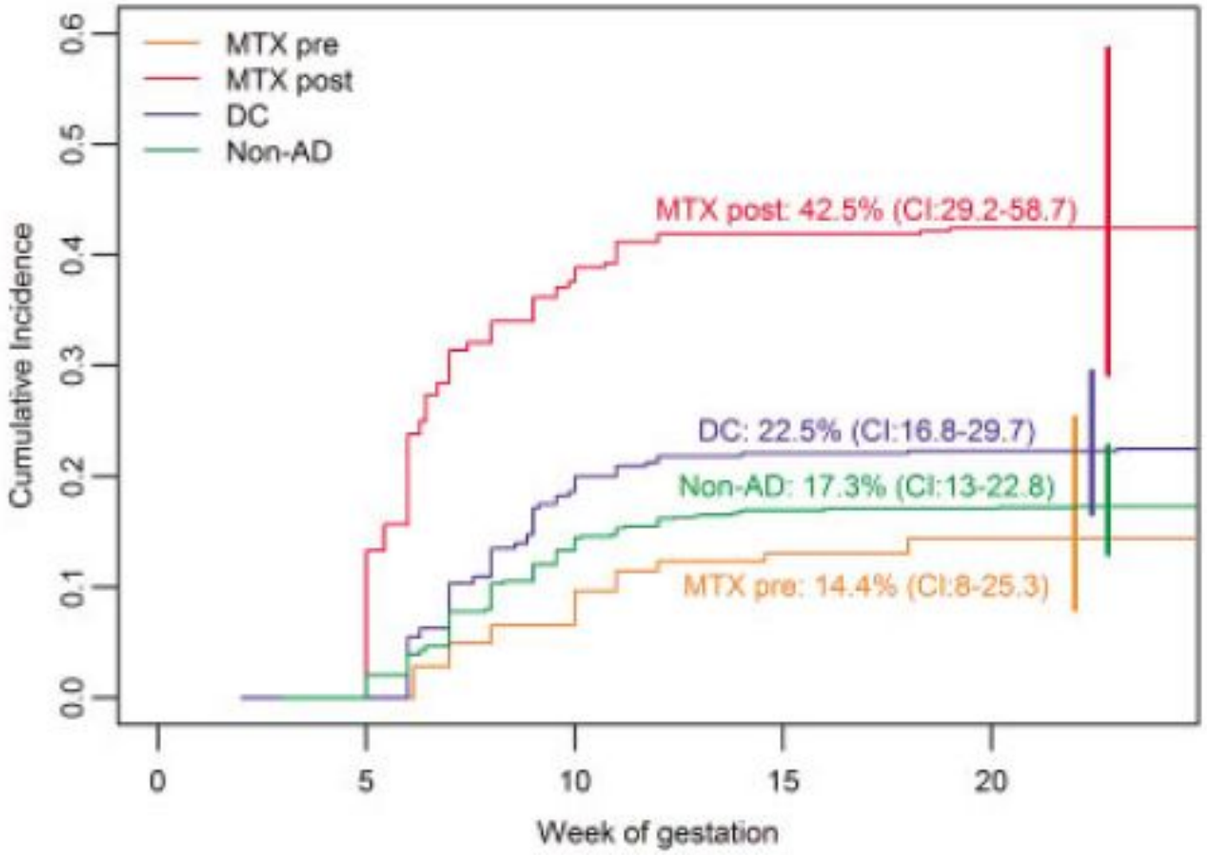
- Arrêt du méthotrexate avant la conception
- Risques **mutagène, tératogène et abortif** démontrés
  - Trentaine d'observations de malformations
  - Pas de dose seuil (cas décrit avec une dose totale de 12.5 mg)
- Délai d'arrêt avant conception ?
  - Délai habituellement utilisé en Rhumatologie : au moins 3 mois
  - Mais
    - ✔ Demi-vie = 3 à 4 h
    - ✔ Elimination (5 demi-vies) = environ 20 h
    - ✔ Accumulation intracellulaire (complexes polyglutamates) inhibition de croissance cellulaire malgré disparition MTX dans milieu de culture

Méthotrexate et grossesse

- Etude européenne avec plusieurs CRPV français
- 4 groupes de femmes
  1. MTX < 30 mg/semaine lors de la conception
  2. MTX arrêté dans les 12 semaines avant conception
  3. Pas de MTX, mais appariées sur le type de maladie
  4. Ni MTX, ni maladie
- Indications MTX : PR 62%, Pso 11%, Lupus 6%, MICI 5%, SA 4%
  1. 188 F, **MTX poursuivi en moyenne 4,3 sem après conception**; 50% exposées au moins jusqu'à 5 sem Go; Dose moyenne : 10 mg/sem (2-30)
  2. 136 F; **arrêt MTX dans 2 sem avant conception pour 50%;** 15 mg/sem (2,5-30)

Weber-Schoendorfer C et al. A&R 2014;66:1101-10.

Cumulative incidence rates of spontaneous abortion stratified by cohort



- **Risque ajusté pour le groupe 1**
  - **x 2,1 / groupe 3**
  - **x 2,5 / groupe 4**

Confirme les effets embryo-toxiques du MTX

Weber-Schoendorfer C et al. A&R 2014;66:1101-10.

Risque de malformation majeure

Table 4. Birth defects by cohort

	MTX-exposed		Disease-matched comparison	Non–autoimmune disease comparison
	Pre-conception (n = 136)	Post-conception (n = 188)	(n = 459)	(n = 1,107)
No. of live births, including twins	113	103	392	997
Major birth defects, no./total assessed (%)	4/114 (3.5)*	7/106 (6.6)†	14/393 (3.6)‡	29/1,001 (2.9)§
Minor birth defects, no./total assessed (%)	5/113 (4.4)	2/104 (1.9)¶	22/392 (5.6)	23/997 (2.3)
Genetic birth defects, no./total assessed (%)	1/114 (0.9)*	0	2/394 (0.5)#	7/1,003 (0.7)**

❖ Risque de malformation majeure

- **Groupe 1 : X 3,1 [1.03 - 9.5]**
- **Groupe 2 : NSS / non exposées au MTX [0.3 - 4.2]**

☞ **Risque de malformation lors d'une conception sous MTX**

☞ **Contraception pendant 3 mois après l'arrêt du MTX : excessif**

Weber-Schoendorfer C et al. A&R 2014;66:1101-10.

Méthotrexate et grossesse

- **Délai d'arrêt avant conception chez la femme ?**

  - **« Habitudes » en Rhumatologie : au moins 3 mois**
  - **Site du CRAT[1] : dès l'arrêt de la contraception**
  - **Dernières fiches du CRI[2] : au moins 4 semaines (1 cycle)**

[1] CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : www.lecrat.org

[2] Joint Bone Spine 2010

Patiente de 28 ans

- nr-axSpA évoluant depuis 3 ans
- Malgré une prise quotidienne d'AINS
  - ASDAS actuel = 2,8
  - Vous envisagez de débuter un anti-TNF
  - La patiente vous indique que si elle est améliorée, elle envisagera une grossesse

Question

Prenant en compte ce désir ultérieur de grossesse, vous privilégiez :

1. L'infliximab car il passe très peu la barrière placentaire ?
2. L'etanercept car il a une demi-vie courte ?
3. Le Certolizumab pegol car il passe très peu la barrière placentaire ?
4. L'Adalimumab car, si besoin, il peut être poursuivi sans problèmes pendant toute la grossesse ?
5. Le Golimumab car sa structure ne lui permet pas de passer la barrière placentaire ?

Question

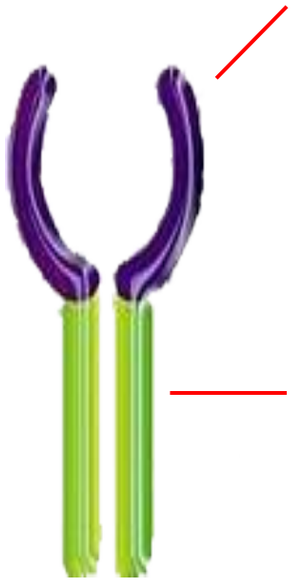
Prenant en compte ce désir ultérieur de grossesse, vous privilégiez :

1. L'infliximab car il passe très peu la barrière placentaire ?
2. L'etanercept car il a une demi-vie courte ?
3. **Le Certolizumab pegol car il passe très peu la barrière placentaire**
4. L'Adalimumab car, si besoin, il peut être poursuivi sans problèmes pendant toute la grossesse ?
5. Le Golimumab car sa structure ne lui permet pas de passer la barrière placentaire ?

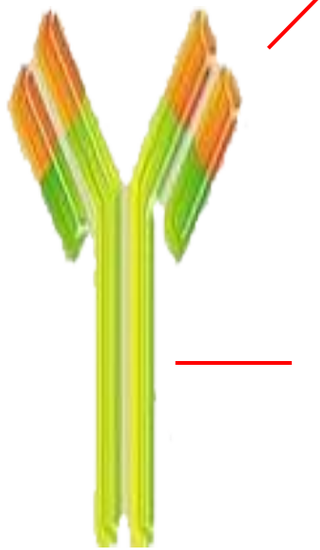
Grossesse et certolizumab

- CZP : anticorps anti-TNF constitué d'un Fab (portion anticorps) **sans Fc**
- **En l'absence de Fc, en théorie, un Ac ne traverse plus le placenta pendant la grossesse**

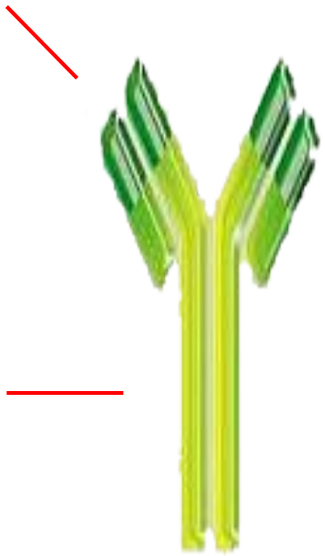
Étanercept



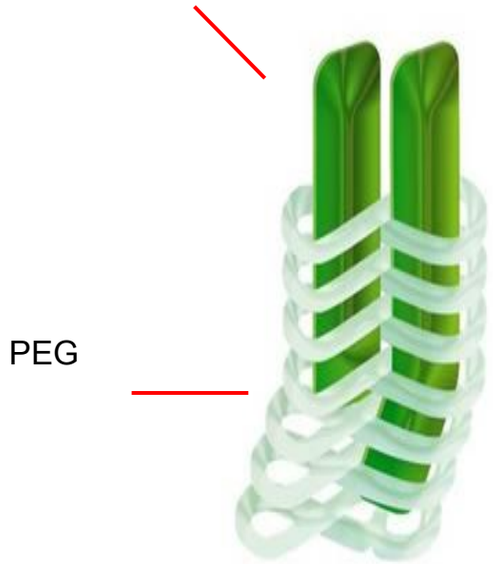
Infliximab



Adalimumab
Golimumab



Certoluzimab pégol



EULAR 2014 – D'après Clowse MEB et al., abstr. OP0067, actualisé

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:286–292

Placental Transfer of Anti–Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease

UMA MAHADEVAN,* DOUGLAS C. WOLF,‡ MARLA DUBINSKY,§ ANTOINE CORTOT,‖ SCOTT D. LEE,¶ COREY A. SIEGEL,# THOMAS ULLMAN,** SARAH GLOVER,‡‡,§§ JOHN F. VALENTINE,‖‖ DAVID T. RUBIN,¶¶ JOCELYN MILLER,## and MARIA T. ABREU***

- 31 pregnant women with inflammatory bowel disease receiving
  - infliximab (IFX, n = 11)
  - adalimumab (ADA, n = 10)
  - certolizumab (CZP, n = 10)
- Serum concentrations of the drugs were measured at birth in the mother, infant, and in cord blood, and then monthly in the infant until the drugs were undetectable
- Drug concentrations in the cord and the infant at birth were compared with those of the mother.

Table 1. Maternal Characteristics

	IFX	Range	ADA	Range	CZP	Range
N	11		10		10	
Median maternal age, *y*	36	29–40	32.5	25–40	28	22–42
Disease type, CD:UC	7:4		8:2		10:0	
Median disease duration, *y*	10	2–24	11	2–24	6.5	1–10
Concomitant medications						
None	2		7		5	
5 aminosalicylates	7		3		2	
Azathioprine/6-MP	3		0		2	
Prednisone	2		1		3	
Patients exposure to anti-TNF agent by trimester, n						
Conception/trimester 1	11		10		7	
Trimester 2	11		10		9	
Trimester 3	11		10		10	
Post-partum	11		9		9	
Median number of drug doses in pregnancy	—		18	14–32	8	3–12

CD, Crohn's disease; 6-MP, 6-mercaptopurine; UC, ulcerative colitis.

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:286–292

Placental Transfer of Anti–Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease

UMA MAHADEVAN,* DOUGLAS C. WOLF,‡ MARLA DUBINSKY,§ ANTOINE CORTOT,‖ SCOTT D. LEE,¶ COREY A. SIEGEL,# THOMAS ULLMAN,** SARAH GLOVER,‡‡,§§ JOHN F. VALENTINE,‖‖ DAVID T. RUBIN,¶¶ JOCELYN MILLER,## and MARIA T. ABREU***

Table 2. Concentrations of IFX Detected on Day of Birth

Patient	IFX dose, *mg/kg*	IFX interval, *wk*	Time dose to birth, *days*	IFX, μg/mL at birth			Ratio cord/mother, %	Month IFX undetectable	Newborn complications
				Mom	Cord	Infant			
1[a]	10	6	14	40 (6 wk)	—	39.5[b] (6 wk)	—	7	None
2	5	6	30	15.1	—	25.3	—	5	Meconium
3[a,c]	5	6	2	1.4	2.0	2.9[b] (2 wk)	143	2	Hand-foot-mouth (9 mo); respiratory distress (11 mo)
4[a,c]	5	6	14	19.2	26.5	23.6	138	7	Oral Candida (10 wk); GERD (4 mo)
5	5	8	91	3.8	3.3	4.2	87	2	Jaundice
6	5	8	15	4.8	8.3	8.7	183	3	None
7	5	8	55	14.5	20.5	28.2	141	4	Uri 2 wk
8	5	6	46	16.5	26.5	27.5	160	5	None
9	5	8	35	2.2	8.4	10.6	381	4	None
10	5	6	77	4.1	13.6	4.7[b] (4 wk)	332	—	None
11	10	8	74	5.1	20.4	8.4[b] (4 wk)	400	4	None

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:286–292

Placental Transfer of Anti–Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease

UMA MAHADEVAN,* DOUGLAS C. WOLF,‡ MARLA DUBINSKY,§ ANTOINE CORTOT,‖ SCOTT D. LEE,¶ COREY A. SIEGEL,# THOMAS ULLMAN,** SARAH GLOVER,‡‡,§§ JOHN F. VALENTINE,‖‖ DAVID T. RUBIN,¶¶ JOCELYN MILLER,## and MARIA T. ABREU***

Table 3. Concentrations of ADA Detected on Day of Birth

Patient	ADA dose, *mg*	ADA interval	Time dose to birth, *days*	ADA, *μg/mL* at birth			Ratio cord/mother	Follow ADA levels, time	Newborn complications
				Mom	Cord	Infant			
1[a,b]	40	EOW	7	6.05	9.29	6.17	153%	—	None
2[b]	40	EOW	56	1.84	5.39	6.01	293%	1.94 (6 wk)	Pulmonary edema, brief at birth
3[a,b]	40	EOW	7	3.84	4.57	—	119%	—	None
4[a]	40	EOW	42	0	0.16	—	—	—	None
5	40	EOW	35	2.2	4.18	4.28	190%	0.934 (8 wk)	None
6	40	EOW	42	3.21	4.74	4.87	148%	1.31 (7 wk)	None
7[b]	40	EOW	42	3.36	8.94	8.09	266%	0.529 (11 wk)	None
8	40	Weekly	1	16.1	19.7	17.7	122%	—	None
9	40	EOW	49	2.24	4.95	4.64	220%	—	None
10	40	EOW	7	8.48	8.29	9.17	98%	—	None

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:286–292

Placental Transfer of Anti–Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease

UMA MAHADEVAN,* DOUGLAS C. WOLF,‡ MARLA DUBINSKY,§ ANTOINE CORTOT,‖ SCOTT D. LEE,¶ COREY A. SIEGEL,# THOMAS ULLMAN,** SARAH GLOVER,‡‡,§§ JOHN F. VALENTINE,‖‖ DAVID T. RUBIN,¶¶ JOCELYN MILLER,## and MARIA T. ABREU***

Table 4. Concentrations of CZP Detected on Day of Birth

		Day of birth CZP concentrations, μg/mL				Day of birth PEG concentrations, μg/mL[b]		
		Lower limit of quantification <0.41				Lower limit of quantification <9		
Mother, n	Last dose, *days*	Mother	Cord	Infant	Ratio cord/mother	Mother	Cord	Infant
1	14	18.83	1.65	—	8.8%	33.4	[a]	[a]
2	7	59.57	0.94	1.02	1.6%	51.3	[a]	[a]
3	28	4.87	1.19	1.22	24%	[a]	[a]	[a]
4	17	20.13	0.57	0.44	2.8%	34.7	[a]	[a]
5	21	16.49	<0.41	<0.41	2.5%	27.7	[a]	No sample
6	24	34.65	1.66	1.58	4.8%	34.4	[a]	[a]
7	28	1.87	<0.41	<0.41	22%	[a]	[a]	[a]
8A	42	6.32	<0.41	0.58	6.4%	11.1	[a]	[a]
8B			<0.41	<0.41	6.4%		[a]	[a]
9A	6	42.7	1.28	1.34	3.0%	62.1	[a]	[a]
9B			1.16	1.18	2.7%		[a]	[a]
10	5	37.83	0.55	0.6	1.5%	74.9	[a]	[a]

CZP Placental Transfer Study (CRIB)

Objective: To assess whether there is transfer of CZP from pregnant women receiving treatment with CZP (200 mg Q2W or 400 mg Q4W) across the placenta to infants, by evaluating the concentration of CZP in the plasma of infants at birth

Patients:

- 16 CZP-treated mothers (≥ 30 Weeks pregnant), entered sampling period‡
- 11 RA; 1 axSpA; 1 PsA; 3 CD† patients

CZP concentration measured:

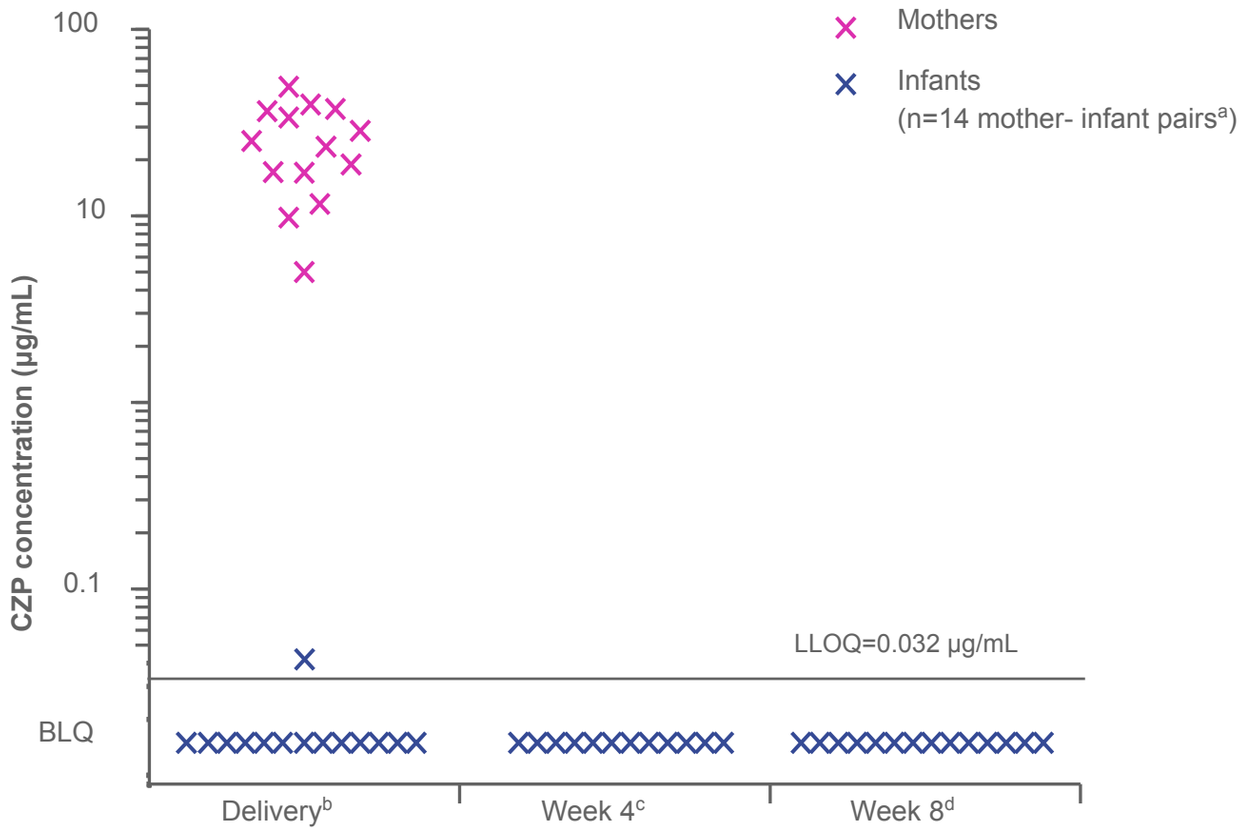
- At birth:[a]
  - Infant blood sample
  - Mother blood sample
  - Cord blood sample
- At Week 4 and 8:
  - Infant blood sample

[a]Last CZP dose was received within 35 days prior to delivery; [b]Day 0 of the Sampling Period was ≥6 weeks post-delivery and when the patient was on an established CZP dose regimen (at least the third dose, regardless of CZP dosing schedule, but no maximum limit); [c]sample was collected on day 28 for mothers on CZP 400 mg Q4W only; ‡21 CZP-treated mothers were screened; §19 CZP-treated mothers were screened.

Mariette X et al. Ann Rhem Dis 2018;77:228–233.

CZP Placental Transfer Study (CRIB)

13/14 infants had **no quantifiable CZP levels at birth** (< 0.032 µg/mL)

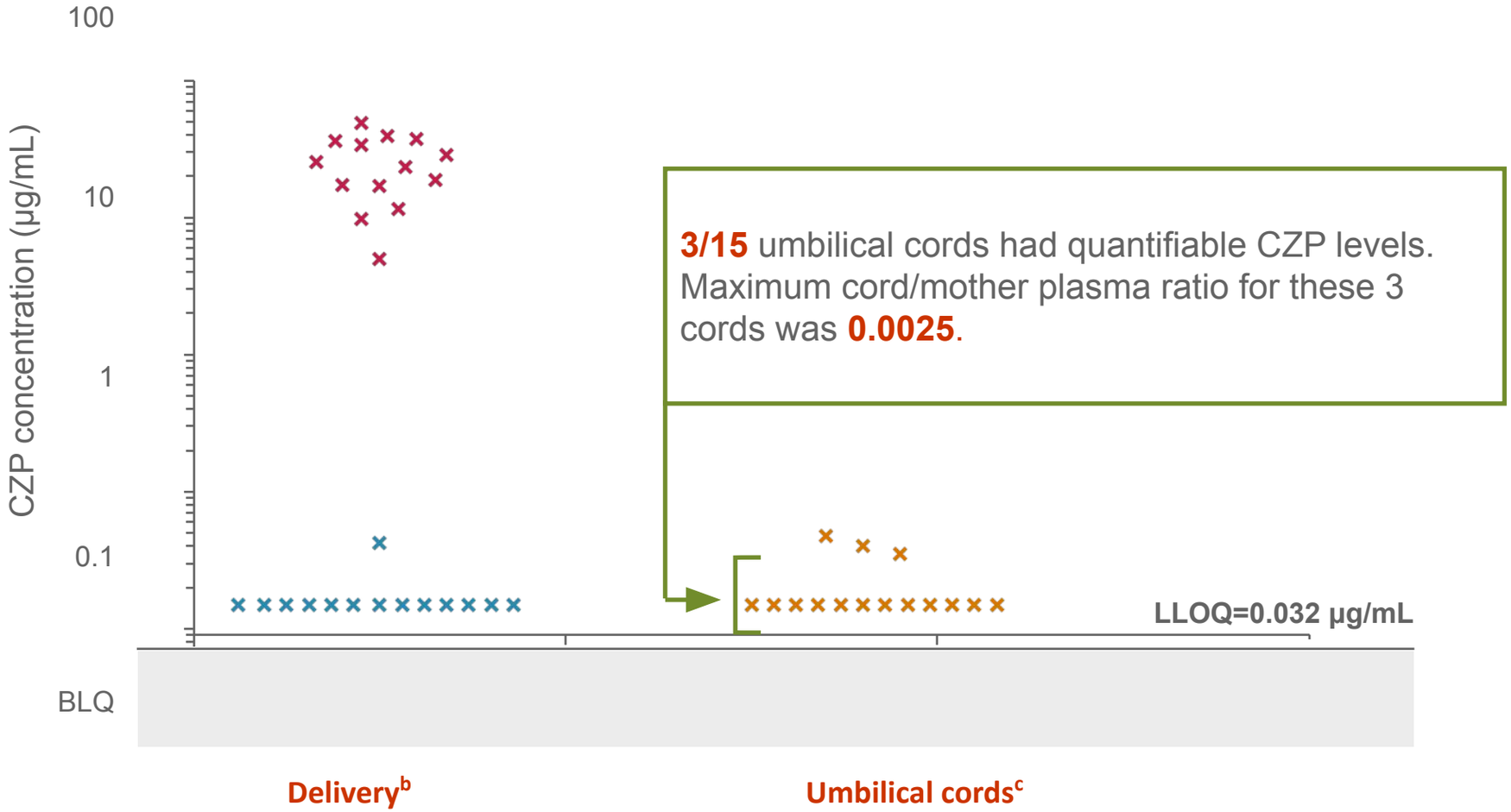


[a]2/16 infant samples were excluded: 1 due to missing data, and 1 due to implausible PK data (i.e. data not consistent with a paediatric CZP PK model, based on the expected range of clearance, volume of distribution, and subsequent elimination half-life); [b]±24 hours; [c]±7 days (2 samples not collected); [d]±7 days

BLQ: below the LLOQ (<0.032 µg/mL); LLOQ: lower limit of quantitation (0.032 µg/mL).

Mariette X et al. Ann Rhem Dis 2018;77:228–233.

CZP Plasma Concentrations in Umbilical Cords (n=15)[a]



[a]1 umbilical cord excluded due to missing data; [b]±24 hours; [c]Umbilical cord samples were collected within 1 hr after delivery.

Mariette X et al. Ann Rhem Dis 2018;77:228–233.

Patiente de 28 ans

- nr-axSpA évoluant depuis 3 ans
- Après 6 mois de traitement par Certolizumab pegol
  - Arrêt des AINS
  - ASDAS = 1,0
  - Souhait de débuter une grossesse

Question

Qu'envisagez-vous ?

1. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 3 mois ?
2. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 1 mois ?
3. Arrêt du Certolizumab pegol lorsque la grossesse sera débutée ?
4. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 15 jours
5. Poursuite du Certolizumab pegol pendant toute la grossesse

Question

Qu’envisagez-vous ?

1. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 3 mois ?
2. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 1 mois ?
3. **Arrêt du Certolizumab pegol lorsque la grossesse sera débutée**
4. Arrêt du Certolizumab pegol, poursuite de la contraception orale 15 jours
5. Poursuite du Certolizumab pegol pendant toute la grossesse

Quid des anti-TNFα ?

- **Anti-TNF : non tératogènes et non mutagènes**
- **Données rassurantes sur de larges effectifs**
  - 146 grossesses chez patientes traitées par infliximab (maladie de Crohn)
    - ✔ Naissance normale : 67 %
    - ✔ Fausse couche : 15 %
    - ✔ Absence de malformation spécifique (2 cas/146)
  - 463 grossesses après exposition à un anti-TNFα
    - ✔ Naissance normale : 93 %
    - ✔ Fausse couche : 5 %
    - ✔ Malformation : 0 %

Pham T et al. JBS 2010.
Katz JA et al. Am J Gastroenterol 2004; 99:2385-92.
Orozco C et al. ACR 2005; Abs 506.

Fiche CRI- www.cri-net.com

Registre de la British Society of Rheumatology

- 23 exposées lors de la conception : étanercept : 17 - infliximab : 3 - adalimumab : 3
- 32 grossesses sous anti-TNF, 91% de PR
  - 9 recevant également du méthotrexate et 2 du léflunomide
  - Toutes sauf 2 (1 arrêt à S20, 1 poursuite durant toute la grossesse) ont interrompu le traitement
- 91% ont choisi de poursuivre leur grossesse
  - 76% : naissance d'un enfant en bonne santé
  - 24% : fausse couche lors du premier trimestre (chiffre attendu dans la population générale)

☞ **Aucune malformation congénitale constatée**

Hyrich KL. Arthritis Rheum 2006

Registre de la British Society of Rheumatology

Actualisation 2011 : 130 grossesses

Pas de sur-risque

Verstappen S. Ann Rheum Dis 2011;70:823-6.

Conduite à tenir en cas de…
grossesse

Pour toutes ces raisons, il semble logique, **si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration du traitement par anti-TNFα le nécessite, d'autoriser la poursuite du traitement anti-TNFα chez la femme jusqu'à la confirmation de la grossesse.**

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

Fiches du CRI – JBS 2010

Fiches du CRI 2010 / CRAT 2011

- Si recours à l'adalimumab, à l'infliximab indispensable : programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre en raison de la longue demi-vie d'élimination. »[1,2]

- « Si utilisation en fin de grossesse, prévenir l'équipe en charge de l'enfant du risque infectieux et différer les vaccins vivants (BCG) »[2]

- **Nouveau-né à considérer de principe comme immunodéprimé pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie foetale comprise**

1 Fiches du CRI. Joint Bone Spine 2010; www.cri-net
2 CRAT : www.lecrat.org

CRAT : Certolizumab Mise à jour : 6 Décembre 2018

ETAT DES CONNAISSANCES

Toxicologie préclinique

- CZP : pas tératogène chez le rat, pas mutagène sur les tests précliniques

Aspect malformatif

- Données chez femmes enceintes exposées au certolizumab au 1er trimestre : nombreuses et peu inquiétantes

Aspect néonatal

- Le **passage placentaire du certolizumab est faible, inférieur à 4% le plus souvent**
- Le certolizumab a été poursuivi au cours du 2ème et/ou du 3ème trimestre chez environ 200 patientes. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance ou suivis jusqu'à l'âge de 1 an pour la moitié d'entre eux
- **Malgré un passage placentaire faible**, **les enfants de mère traitée par certolizumab** sont **à considérer de principe comme immunodéprimés pendant les 2,5 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie foetale comprise**

CRAT : Certolizumab Mise à jour : 6 Décembre 2018

- **En prévision d'une grossesse**
  - Le certolizumab pourra être **poursuivi jusqu'à la découverte de la grossesse**

- **En cours de grossesse**
  - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif du certolizumab.
  - Si le certolizumab est nécessaire à l'équilibre maternel, il **peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse**
  - En raison de l'immunosuppression induite par le traitement, on tiendra compte d'un risque potentiellement accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose…)
  - Si un traitement est poursuivi au 3ème trimestre et malgré un passage placentaire faible, les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront en être avertis afin d'adapter sa prise en charge, en particulier sur le plan infectieux et pour éventuellement différer au-delà de 2,5 mois après la dernière injection maternelle, l'administration des vaccins vivants

Anti-TNF durant la grossesse

- 4 grossesses[1]
  - Infliximab pour MICI
  - Arrêt à 21, 26, 28 et 30 SA
  - ¾ nouveau-nés : **concentration IFX cordon : 2 à 3 fois > mère**
- Mère traitée par IFX durant toute la grossesse[2]
  - Vaccination de l'enfant par le BCG à 3 mois
  - **Bécégite généralisée : décès**

1. Alimentary Pharmacology Therapeutics 2011

2. J Crohn's and Colitis 2010;4:6303-5

Grossesse sous anti-TNF

- Pas d'inquiétude majeure
- Pas d'interruption de grossesse
- Evaluer une alternative thérapeutique
- Si arrêt impossible
  - Surveillance infectieuse en cours de grossesse et prise en charge néonatale adaptée
  - Programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre

CRAT. Centre de référence sur les agents tératogènes. http://www.lecrat.org

Délai entre l'arrêt du traitement et la conception et poursuite de la contraception (PR)

Produit	Délai d'arrêt
Abatacept	14 semaines
Tocilizumab	3 mois
Sarilumab	3 mois
Rituximab	6 mois
Tofacitinib	4 semaines
Baricitinib	1 semaine
Upadacitinib	4 semaines
Filgotinib	1 semaine
Anti-TNF	**0**

JAKi tératogènes

Délai entre l'arrêt du traitement et la conception et poursuite de la contraception (SpA)

Produit	Délai d'arrêt
Ustekinumab	15 semaines
Secukinumab	20 semaines
Ixekizumab	10 semaines
Tofacitinib	4 semaines
Upadacitinib	4 semaines

Patiente de 28 ans

- Un mois après l'accouchement
  - Recrudescence de la SpA
  - ASDAS = 2,6
  - Nécessité de reprendre le certolizumab pegol

- Elle allaite

Question

Qu’envisagez-vous ?

1. Elle peut poursuivre l’allaitement avec le traitement par certolizumab pegol ?

2. Elle doit impérativement interrompre l’allaitement

3. L’absorption orale lors de l’allaitement est responsable de concentrations sériques élevées chez l’enfant

Question

Qu’envisagez-vous ?

1. **Elle peut poursuivre l’allaitement avec le traitement par certolizumab pegol ?**

2. Elle doit impérativement interrompre l’allaitement

3. L’absorption orale lors de l’allaitement est responsable de concentrations sériques élevées chez l’enfant

CRADLE : CZP Breast Milk Transfer Study

Objective: To determine the concentrations of CZP in mature breast milk in women receiving treatment with CZP (200 mg Q2W or 400 mg Q4W), and to calculate the average daily infant dose (ADID), which is the daily CZP dose potentially ingested by the infant

Patients:

- 17 CZP-treated mothers (mother delivered term infant(s) [≥37 weeks gestation], ≥ 6 weeks postpartum) entered sampling period[§]
- 7 RA; 2 axSpA; 3 PsA; SpA; 5 CD[†] patients

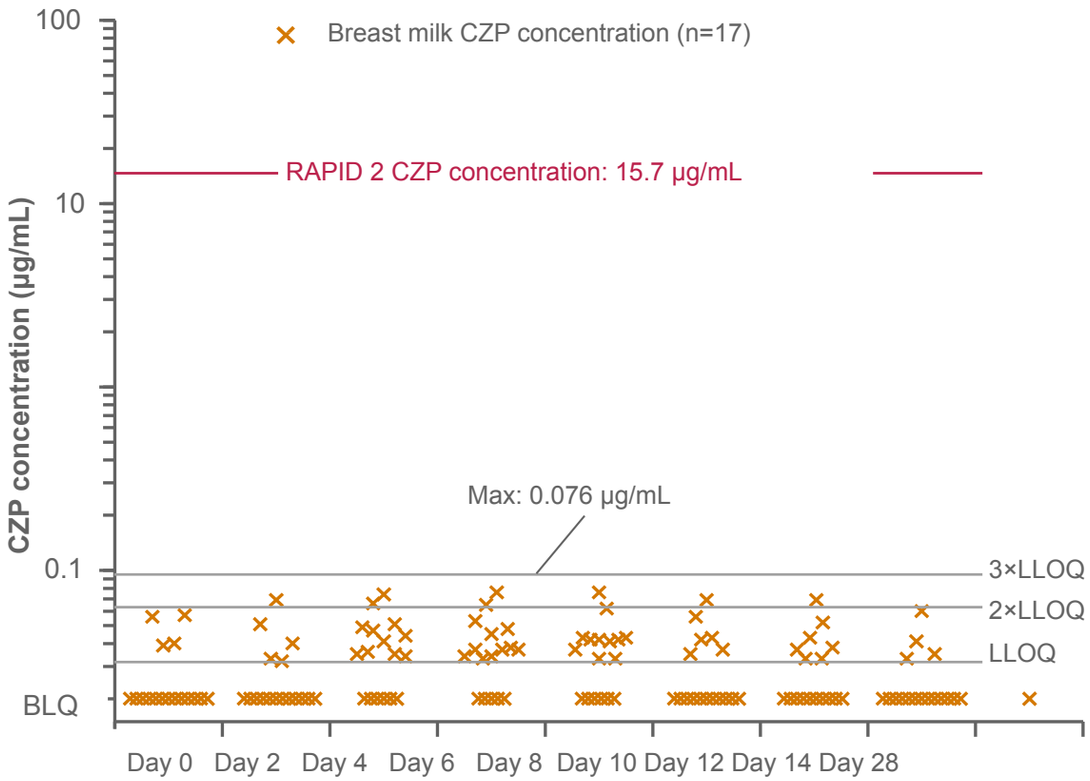
CZP concentration in breast milk **measured** on Day 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 28[b,c]

[a]Last CZP dose was received within 35 days prior to delivery; [b]Day 0 of the Sampling Period was ≥6 weeks post-delivery and when the patient was on an established CZP dose regimen (at least the third dose, regardless of CZP dosing schedule, but no maximum limit); [c]sample was collected on day 28 for mothers on CZP 400 mg Q4W only;
[‡]21 CZP-treated mothers were screened; [§]19 CZP-treated mothers were screened.

Clowse MEB et al. Ann Rhem Dis. 2017;76(11):1890–1896.

CRADLE : CZP Breast Milk Transfer Study

Median CZP relative infant dose was 0.15%; an RID of <10% is considered **unlikely to be of clinical concern**



BLQ: below the LLOQ (<0.032 µg/mL); LLOQ: lower limit of quantitation (0.032 µg/mL).

Clowse MEB et al. Ann Rhem Dis. 2017;76(11):1890–1896.

Traitements ciblés et allaitement

Product	
Anti-TNF	**Authorized**
Anti-IL-6	Not recommended due to lack of data
Ustekinumab	Not recommended due to lack of data
Anti-IL-17	Not recommended due to lack of data
Rituximab	Not recommended due to lack of data
Abatacept	Not recommended due to lack of data
Janus kinase inhibitor	Not recommended due to lack of data