

# Anti TNF : de la conception au nouveau-né

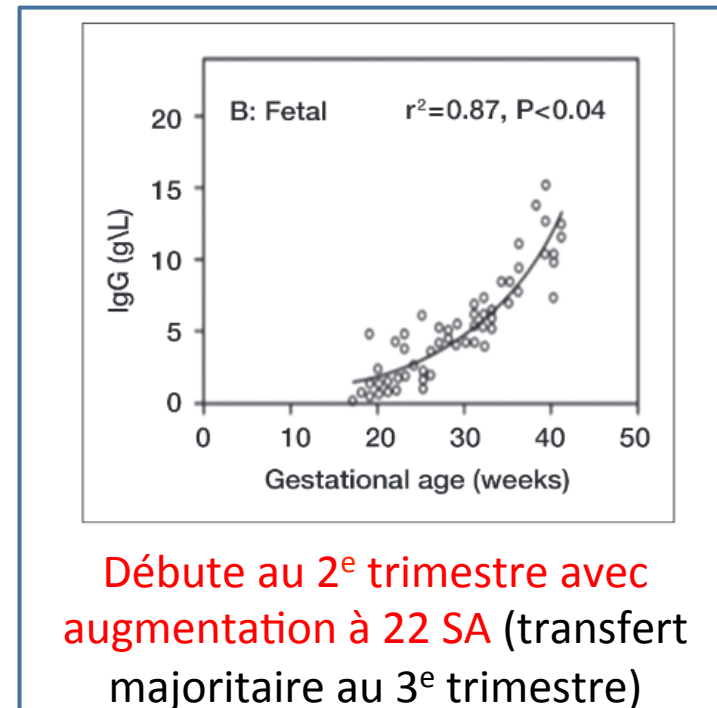
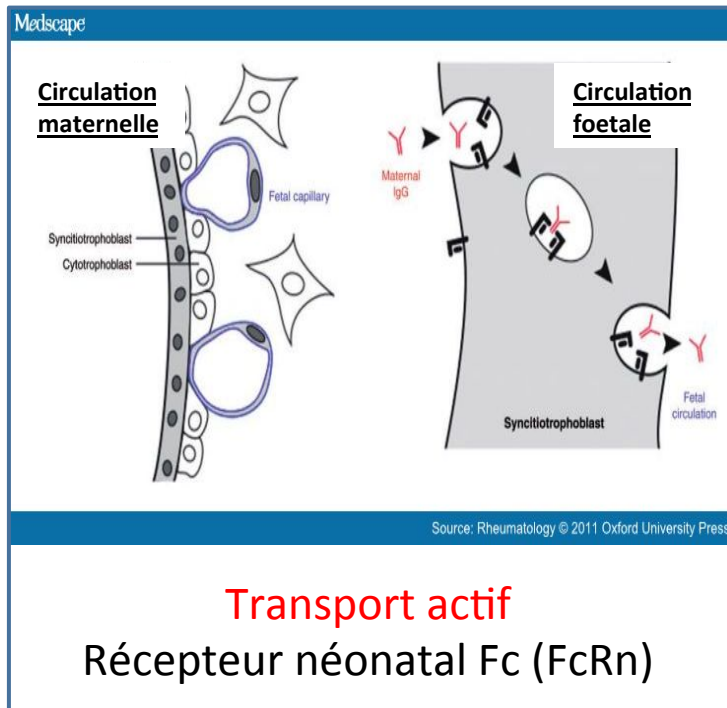
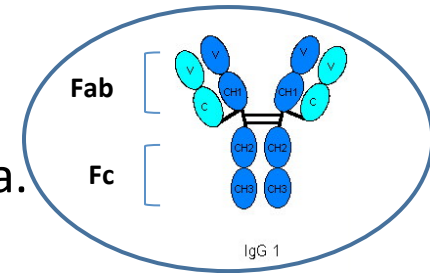
Dr Clotilde Baudry  
Hôpital Saint-Louis

# Plan

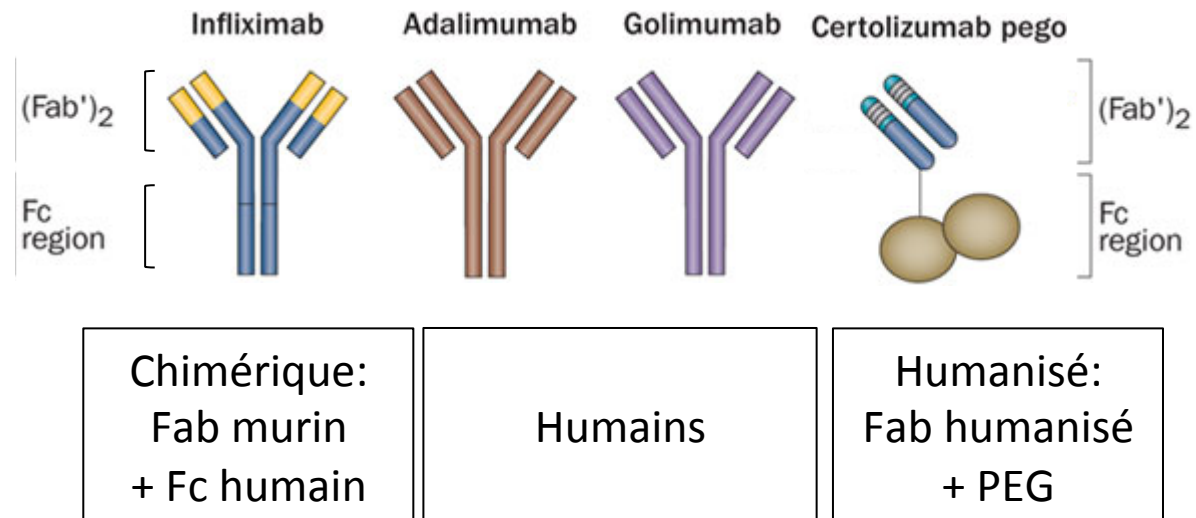
- Transfert placentaire des IgG et des anti-TNF
- Risques pour la grossesse et le fœtus
- Taux d'anti-TNF chez le nouveau-né
- Risques liés à l'arrêt des anti-TNF pendant la grossesse
- Risques pour le nourrisson
- Risques pour l'enfant
- Vaccinations
- Allaitement

# Transfert placentaire des immunoglobulines G

- Système immunitaire humoral:  
5 classes d'anticorps. Seules les IgG franchissent le placenta.
- 4 sous classes d'IgG: transport IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2
- Transfert placentaire IgG1:



# Transfert placentaire des anti TNF (IgG1)



## En théorie:

- Passage important IFX/ADA/GOLI à partir de la fin du 2<sup>e</sup> trimestre
- Pas de passage de CZP (ou peu ?)

## Risques pour la grossesse et le fœtus

Nombre études	Type anti TNF	Type MICI	Nb patientes
21	IFX/ADA/CZP	MC / RCH	462

### 3 études prospectives

Registre TREAT (n=6273): 36 MC exposées à IFX

Schnitzler (n=212): 42 MICI exposées à IFX/ADA

Registre PIANO (n=1052): 102 MICI exposées à IFX/ADA/CZP

### Taux similaire à groupe contrôle

Fausse couche spontanée (11%)

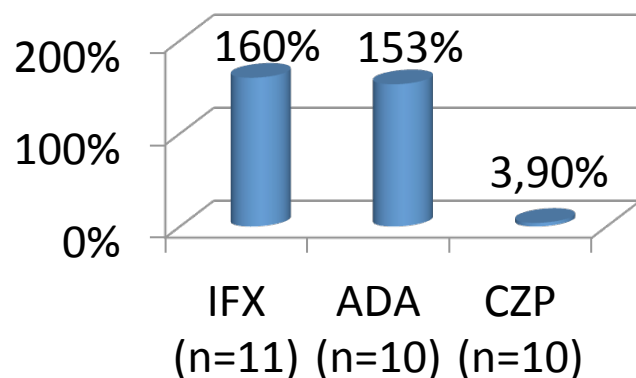
Malformation congénitale (1,7%)

Prématurité

Retard de Croissance Intra Utérin

Césarienne

## Taux d'anti TNF chez le nouveau-né



concentrations IFX et ADA nouveau né > mère

Dernière prise	IFX (mg/ml)			ADA (mg/ml)		
	< 30 SA	≥ 30 SA	p	< 30 SA	≥ 30SA	p
<b>Nb patientes = 80</b>	18	26		7	29	
<b>Sang maternel</b>	0,6 (0-3,3)	4 (0-22,2)	<0,0001	0,3 (0-0,7)	2,1 (0-10)	0,0006
<b>Sang cordon</b>	2,2 (0,1-8,9)	10 (1,9-28,7)	<0,0001	0,2 (0-1,2)	2,5 (0-12,1)	0,0047

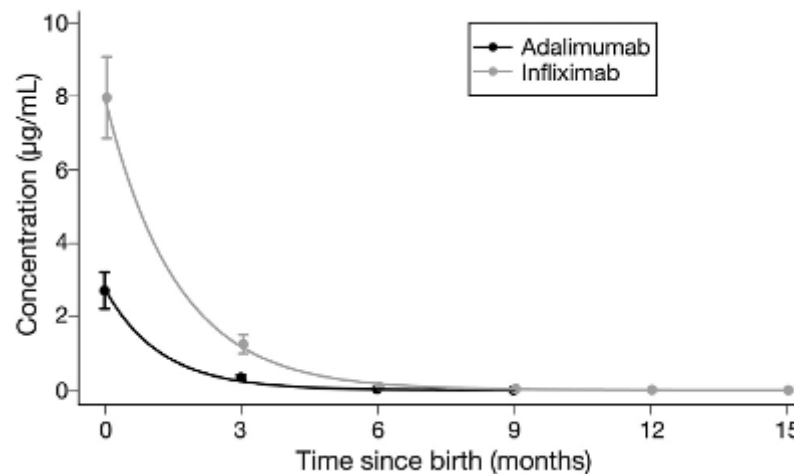
⇒ Taux anti-TNF néonatal (cordon) > maternel  
 ⇒ Diminution clairance ?

# Taux d'anti TNF chez le nouveau-né

Etude prospective n=80 (44 IFX, 36 ADA)

Dernière dose anti-TNF: 30 SA (8-37) pour IFX, 35 SA (14-41) pour ADA

Taux moyen de clairance: 6 mois (0-12), 4 mois ADA, 7,3 mois IFX



⇒ Taux anti-TNF peut persister jusqu'à 12 mois de vie

# Risques liés à l'arrêt des anti-TNF pendant la grossesse

Etude prospective, n=83

		Rémission prolongée Arrêt anti TNF < 25 SA n=51	Pas de rémission prolongée Arrêt anti TNF ≥ 30SA n=32	p
Mère	Taux rechute > 22SA	5	5	0,14
	Allergie	1	1	1
	Perte de réponse	1	0	1
Naissance	Petit poids	5	3	1
	Prématurité	4	3	1
	Césarienne	25	12	0,49
Enfant (1 an)	Croissance normale	30/31	24/24	1
	> 3 infections	2/31	3/24	0,64
	allergies	1/31	1/24	1
	eczéma	3/31	4/24	0,67



# Risques liés à l'arrêt des anti-TNF pendant la grossesse

Au total:

- Pas de différence sur rechute, allergie et perte de réponse
- Pas de différence sur poids de naissance et terme
- Pas de différence sur croissance, infections, allergies, eczéma (comparable à groupe contrôle de mère non MICI)

- ⇒ Si maladie quiescente permettant interruption du traitement:  
à interrompre vers 20-22 SA pour éviter exposition intra-utérine et néonatale.
- ⇒ Sinon: poursuite du traitement anti-TNF semble peu risqué pour fœtus et l'enfant  
(suivi 1 an)

## Risques pour le nourrisson

- ✗ Registre PIANO: registre prospectif
- ✗ 30 centres américains
- ✗ n=1052 patientes MICI enceintes
- ✗ 4 groupes: pas de traitement, thiopurines, anti-TNF, thiopurines + anti-TNF
- ✗ Suivi: naissance, 4 mois, 9 mois et 12 mois

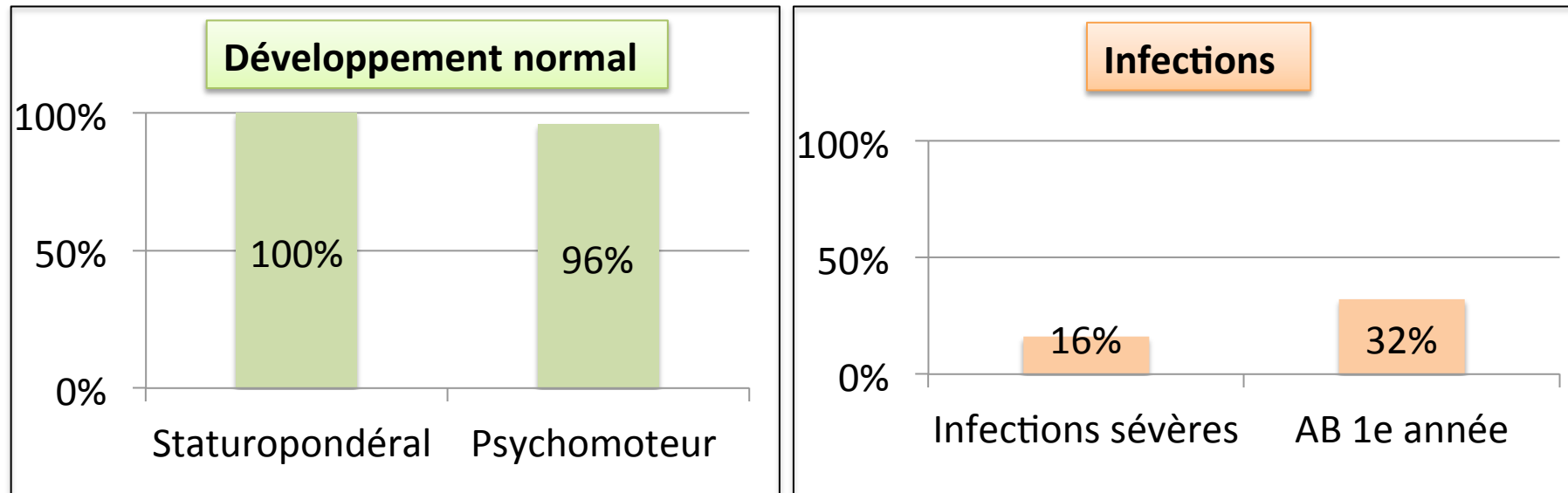
⇒ Pas de différence sur développement staturopondéral et psychomoteur

⇒ Risque accru d'infections chez enfants entre 9 et 12 mois du groupe combothérapie  
RR 1,5 (1,08-2,09)

⇒ Anomalie développement système immunitaire ?

## Risques pour l'enfant

- ✓ n=25 enfants > 1 an
- ✓ Exposés in utero à IFX (22) ou ADA( 3) / 50%: combo avec AZA
- ✓ Anti TNF jusqu'à 26 SA (17-37 SA)
- ✓ Age moyen 34 mois (14-70 mois)



⇒ Risque infectieux ?

⇒ Combo avec AZA chez 50% des infections sévères et 60% des AB 1<sup>e</sup> année

⇒ Mais pas de groupe contrôle...

# Vaccinations

- ✓ n=25 enfants > 1 an
- ✓ Exposés in utero à IFX (22) ou ADA( 3) / 50%: combo avec AZA
- ✓ Anti TNF jusqu'à 26 SA (17-37 SA)
- ✓ Age moyen 34 mois (14-70 mois)

- ✧ 92%: vaccins recommandés (inactivés)
- ✧ 100%: réponse sérologique obtenue (testée chez 60%)
- ✧ 60%: BCG dans la 1<sup>e</sup> semaine: pas de complications

⇒ Réponse sérologique adaptée aux vaccins inactivés

⇒ Contre-indication vaccins vivants pendant 12 mois ou quand dosage antiTNF nul

# Allaitement

## En théorie: pas de passage des anti-TNF lors de l'allaitement

- Immunoglobuline prédominant dans le lait maternel = IgA (et non IgG)
- Probable inactivation des grosses protéines par enzymes digestives du bébé

## En pratique: pas aussi simple...

- Résultats contradictoires des dosages dans lait (variation selon technique)
- Détection de **taux infimes d'IFX et d'ADA dans lait maternel**
- Registre PIANO: 102 nouveaux nés exposés aux anti-TNF, 72% allaités  
=> **pas de risque accru d'infections**
- Favorise **anticorps anti-TNF chez enfant** ? (NB: risque MICI pour la descendance)

# Conclusions

- **Objectif: maladie quiescente +++**
  - **Evaluation rémission:** plus de 3 mois avant début grossesse, traitement non optimisé, biomarqueurs (dont calprotectine), endoscopie ?
  - **Si maladie en rémission profonde: arrêt vers S20-S22** pour limiter exposition intra-utérine et néonatale
  - **Sinon: poursuite anti TNF** peu risqué pour la grossesse et le fœtus
- **Contre-indication vaccins vivants pendant 12 mois ou dosage anti-TNF nul**  
(Etude GETAID en cours, M. Simon, suivi des recommandations du post partum)
- **Allaitement possible** (mais passage non nul)
- **Risque infectieux** chez enfants entre 9 et 12 mois nés de mère sous **combothérapie thiopurines + anti-TNF ?**
- **Peu de données sur suivi à long terme des enfants** (anomalie développement système immunitaire ?)