



*Fiches pratiques d'aide à la prescription des traitements systémiques
chez l'adulte en âge de procréer, la femme enceinte et allaitante dans
les principales maladies dermatologiques*

Synthèse des connaissances pour les principaux traitements systémiques utilisés en Dermatologie

Traitements dits biologiques ou biothérapies

Travail mené par le Dr Capucine DEFRANCE et le Pr Marie BEYLOT-BARRY

Table des matières

GENERALITES COMMUNES AUX BIOTHERAPIES	7
ANTI-TNFA	11
ANTI-INTERLEUKINE 12/23 (IL-12/23)	19
ANTI-INTERLEUKINE 17 (IL-17)	22
ANTI-INTERLEUKINE 23 (IL-23)	25
ANTI INTERLEUKINES 4 ET 13 – ANTI INTERLEUKINE 13.....	27
ANTI IMMUNOGLOBULINES DE TYPE E (ANTI-IGE)	31
REFERENCES	34

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AAP** : Académie américaine de pédiatrie
- **ACR** : American College of Rheumatology
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin
- **BSR** : British Society for Rheumatology
- **CDP** : Centre de Preuves en Dermatologie
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CRAT** : Centre de Référence des Agents Tératogènes
- **CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- **Da** : Dalton
- **EADV** : European Academy of Dermatology and Venereology
- **ECCO** : European Crohn's and Colitis Organization
- **EMA** : European Medicines Agency (agence européenne du médicament)
- **EULAR** : European Alliance of Associations for Rheumatology
- **FcRn** : Récepteurs néonataux aux fragments Fc
- **HCG** : Gonadotrophine chorionique humaine
- **HS** : Hidradénite suppurée
- **ICH** : International Council for Harmonisation
- **IFN** : Interféron
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Interleukine
- **ITG** : Interruption thérapeutique de grossesse
- **IVG** : Interruption volontaire de grossesse
- **JAMAD** : Journal of the American Medical Association - Dermatology
- **JAKi** : Inhibiteurs de Janus kinase
- **LT** : Lymphocytes T
- **MFIU** : Mort fœtale *in utero*
- **MHRA** : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)
- **MICI** : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- **MTEV** : Maladie thromboembolique veineuse
- **NFKB** : Nuclear Factor-kappa B
- **PAF** : Platelet Activating Factor (facteur d'activation plaquettaire)
- **PAG** : Petit pour l'âge gestationnel
- **PDE4** : Phosphodiesterase-4
- **PIANO** : Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease
- **PNB** : Polynucléaires basophiles
- **RCIU** : Retard de croissance intra-utérin
- **RCP** : Résumé des caractéristiques du produit
- **RID** : Relative Infant Dose (dose relative au nourrisson)
- **SA** : Semaines d'aménorrhée
- **SG** : Semaines de grossesse
- **SFD** : Société Française de Dermatologie
- **SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **TYK2** : Tyrosine Kinase 2
- **UCARE** : Urticaria Centers of Reference and Excellence
- **UCS** : Urticaire chronique spontanée
- **UKTIS** : United Kingdom Teratology Information Service
- **UV** : Ultraviolet
- **VATERL** : Vertèbres, Anus, Trachée, Œsophage, Reins, Membres
- **VVA** : Vaccins vivants atténués

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

<i>FIGURE 1 : STRUCTURE DE BASE D'UNE IMMUNOGLOBULINE.....</i>	<i>5</i>
<i>FIGURE 2 : TRANSMISSION DES IGG A TRAVERS LA BARRIERE FOETO-PLACENTAIRE A PARTIR DU 2^{EME} TRIMESTRE DE GROSSESSE.....</i>	<i>6</i>
<i>FIGURE 3 : STRUCTURES SCHEMATIQUES DE L'INFLIXIMAB, L'ADALIMUMAB, L'ETANERCEPT ET LE CERTOLIZUMAB-PEGOL</i>	<i>11</i>

TABLEAUX

<i>TABLEAU 1 : DATE DE LA DERNIERE INJECTION PRECONISEE POUR CHAQUE ANTI-TNF ALPHA</i>	<i>14</i>
<i>TABLEAU 2 : DELAI D'ADMINISTRATION DES VACCINS VIVANTS ATTENUES (VVA) POUR CHAQUE ANTI-TNF ALPHA</i>	<i>16</i>

Traitements dits biologiques ou biothérapies

Données pharmacologiques

Les biothérapies sont développées à partir d'immunoglobulines (Ig).

Une immunoglobuline est constituée de deux paires de chaînes lourdes et légères reliées par des ponts disulfures. On distingue cinq classes d'immunoglobulines selon le type de chaîne lourde la constituant : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE.

Chaque immunoglobuline est composée d'un fragment constant Fc (*fragment cristallisable*), ayant pour rôle d'interagir avec les cellules de l'immunité, et de deux fragments fixant l'antigène, variables, appelés « Fab » (« *fragment antigène binding* ») (figure 1).

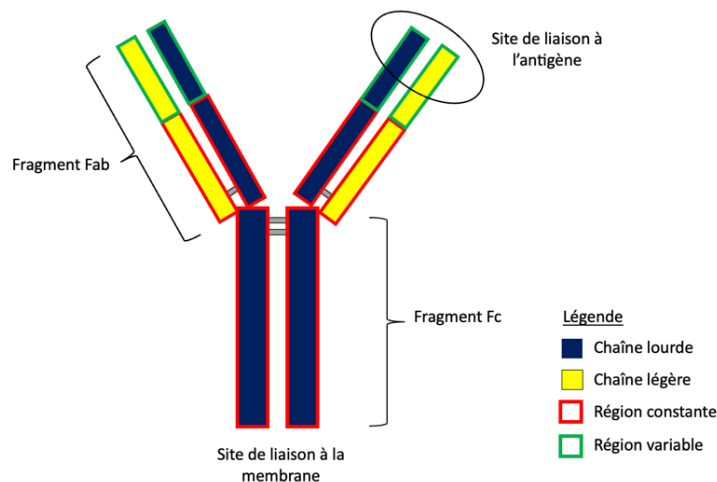


Figure 1 : structure de base d'une immunoglobuline.

Les biothérapies sont ainsi des molécules hydrophiles de haut poids moléculaire (environ 150 kDa) ne pouvant passer que très faiblement la barrière placentaire passivement.

En raison d'un système immunitaire immature, la protection contre les infections du nouveau-né pendant les premiers mois de vie repose sur le passage actif des immunoglobulines de type IgG natives à travers la membrane placentaire.

Ce transfert se fait à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse (environ 14 SA), via le développement de récepteurs néonataux aux **fragments Fc** (FcRn) à la surface de la couche syncytiotrophoblastique du placenta (1–3). Cette transmission se fait ensuite par voie endosomale jusqu'à la circulation fœtale (4) (figure 2).

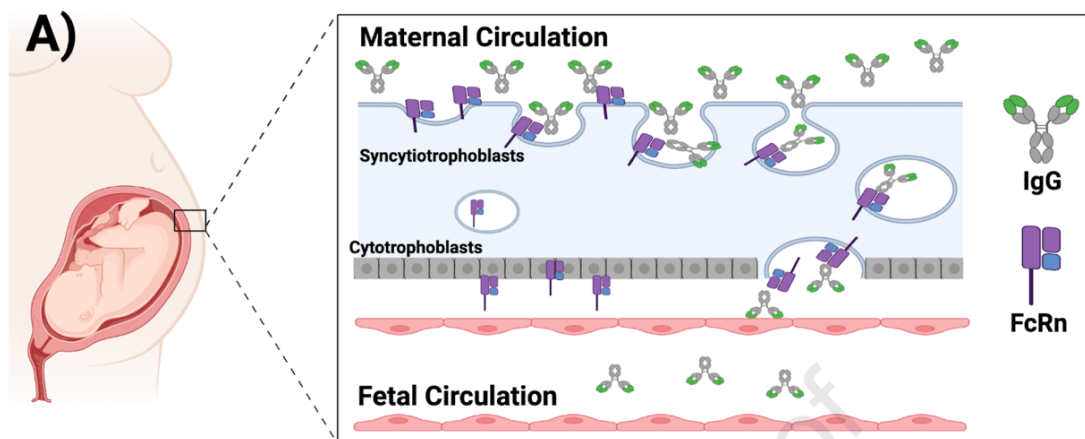


Figure 2 : transmission des IgG à travers la barrière foeto-placentaire à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. Issue de McMullan P et Al. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An Update - Part I: Pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2024.

Le pic de transmission au fœtus est maximal en fin de grossesse, avec une concentration foétale finale pouvant atteindre 130% de la concentration maternelle (5), en raison d’une immaturité du système réticuloendothélial (3,6).

Le passage de la barrière placentaire des biothérapies obéit au même mécanisme. Ainsi, la concentration sanguine chez le nouveau-né à la naissance est bien plus élevée que chez la mère et leur clairance bien plus longue avec des molécules parfois détectées jusqu’à 12 mois dans le sang du nouveau-né (3,5).

Tous les anticorps monoclonaux n’ont cependant pas la même affinité pour ces récepteurs FcRn (1,7) :

Les IgG1 (adalimumab, infliximab, étanercept, sécukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, bimékizumab...) seraient plus facilement transportés que les IgG4 (ixékizumab), eux-mêmes plus affins que les IgG3 et IgG2 (brodalumab).

Le certolizumab constitue un cas particulier car, du fait de l’absence de fragment Fc dans sa structure, son transfert au fœtus est minime pendant la grossesse (2,8).

Les mécanismes de ce transfert ne sont pas encore totalement élucidés.

Bien que l’affinité des IgG au FcRn semble corrélée à la quantité d’immunoglobulines mesurée dans le sang foetal (8), certaines études montrent que les événements foetaux et obstétricaux étaient similaires quel que soit la classe de biologique, malgré leurs différences en terme d’action et de transport (7).

De même, cette concentration semble être corrélée à la date de la dernière injection (relation inverse) et à la concentration chez la mère (9–12). Notamment, les concentrations foetales étaient plus basses si la biothérapie est arrêtée avant la 30^{ème} semaine de grossesse (11).

Il ne semble cependant pas s’agir d’une relation linéaire et il existe des variabilités selon la molécule, la dose, l’intervalle entre les injections, les données pharmacocinétiques individuelles et l’immaturité du système réticuloendothélial du nourrisson (1,11). La clairance semble ainsi très variable (13) et des études ont montré qu’une durée plus longue entre la dernière dose d’anti-TNF α et l’accouchement n’est pas toujours corrélée avec une concentration plus basse chez le nouveau-né (11).

Traitement dits biologiques ou biothérapies

Généralités communes aux biothérapies

La majorité des données disponibles concerne les anti-TNFα.

1. Grossesse et risques pour le fœtus

Le transfert au fœtus ne s'opérant majoritairement qu'à **partir du 2^{ème} trimestre**, il existe un risque malformatif théorique très faible et les données disponibles ne montrent pas d'augmentation de ce risque ou de celui de fausse couche spontanée précoce par rapport à la population générale (14).

Du fait de leur caractère immunosuppresseur, il existe un risque potentiellement accru d'infection en cours de grossesse (15).

2. Risques pour le nouveau-né

L'administration d'une biothérapie à partir du 2^{ème} trimestre, d'autant plus au 3^{ème} trimestre de grossesse, est associée à une concentration sanguine élevée à la naissance chez le nourrisson avec une molécule potentiellement détectable dans le sérum pendant plusieurs mois (5). Le risque principal qui en découle est l'immunosuppression théorique induite chez le nouveau-né (2), notamment en terme de développement du système immunitaire, de risque infectieux et de réponse vaccinale.

- Effets sur le développement du système immunitaire

L'effet sur le développement du système immunitaire du nouveau-né de l'exposition *in utero* aux biothérapies, principalement étudié pour les anti-TNFα, reste incertain du fait de données parfois contradictoires (16).

L'étude immunobiologique des enfants exposés *in utero* aux anti-TNFα a montré des variations du système immunitaire réversibles en plusieurs mois (17,18) sans signification clinique (5,13,19). Notamment, certaines études ont rapporté des changements subtils dans les populations lymphocytaires B et T (20) (diminution des cellules T régulatrices et B, phénotype B et T plus immature, défauts dans la voie IL12/IFNγ (17–19,21)), ainsi qu'une réponse diminuée aux mycobactéries (21). Il a également été décrit des hypogammaglobulinémies modérées (22) et des cytopénies, notamment de neutropénies après exposition à l'infliximab (5,6,18,23).

Il existe cependant des études rassurantes (20,24) sur la production d'immunoglobulines, le nombre de cellules B, ainsi la maturité du système immunitaire chez des enfants exposés *in utero* aux anti-TNFα, même pendant toute la grossesse (19,25) et même si la molécule était détectable dans le sang (24).

Les données concernant les effets de l'exposition *in utero* aux biothérapies, sont majoritairement issues de séries de cas et de cohortes à faibles effectifs. Ainsi, il reste difficile de conclure quant à la significativité de ces résultats et leur réel impact en pratique sur le taux d'infection chez l'enfant exposé.

Les suivis ont été faits pendant la première année de vie principalement et un effet à long terme n'est pas connu.

- Réponse vaccinale

La plupart des études, bien qu'à faibles effectifs, semblent indiquer une réponse sérologique vaccinale adaptée chez les enfants exposés *in utero* aux anti-TNF α (5,13,17–20,22,26–28), même si la biothérapie était détectable dans le sang (18).

Certains rapports sont contradictoires (26), ce qui rend difficile la possibilité de conclure (16), avec des publications faisant état d'une réponse insuffisante au vaccin contre l'*Haemophilus influenza b* sous anti-TNF α (5,21,29).

- Risque infectieux

Dans la première année de vie d'enfants exposés *in utero* aux biothérapies, une augmentation non significative de la fréquence des infections bénignes respiratoires hautes, bronchites et varicelles a été rapportée (5,17,18,30), infections toutefois fréquentes dans cette tranche d'âge.

Cependant, la majorité des données disponibles (pour la plupart, rétrospectives) chez des milliers d'enfants sont rassurantes quant au risque d'infections chez le nouveau-né exposé *in utero* aux biothérapies, en particulier aux anti-TNF α (18,19,31–35).

De plus, de nombreuses études (1,3,5,12,14,17,29,30,32,35–41) indiquent que la poursuite du traitement pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de grossesse ne semble pas associée à un risque infectieux plus important chez les enfants exposés par rapport aux non-exposés, malgré la détection de la molécule dans le sang du cordon. Ces données rassurantes concernent surtout des infections sévères nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie (17), dans des populations avec une haute couverture vaccinale (3), à la naissance (38), pendant la première année de vie de l'enfant (13,32,36,39,42) voire jusqu'à l'âge de 5 ans (34,40,43).

La plupart des études n'ont par ailleurs pas montré de lien entre la concentration en anti-TNF α à la naissance et la fréquence des infections sévères et des réactions aux vaccins (13).

Il ne semble pas non plus exister de différences en terme de troubles neurodéveloppementaux, d'allergies ou d'auto-immunité (1,3,5,22,40,42,44).

- Exposition *in utero* aux biothérapies et réactions aux vaccins

Dans les nombreuses cohortes d'enfants étudiées, il n'existait pas d'augmentation de la fréquence des réactions sévères aux **vaccins inertes** chez les enfants exposés aux traitements dits biologiques pendant la grossesse (32). Ainsi, **il n'y pas de modification du schéma vaccinal pour les vaccins inertes pour les enfants exposés *in utero*** (5,13,45,46).

Il existe une crainte de réaction grave aux injections de **vaccins vivants atténués** en raison de cinq cas de bécégites disséminées fatales rapportées après l'administration d'un vaccin BCG chez des nourrissons exposés à l'infliximab ou à l'adalimumab pendant la grossesse (13,47,48).

Ainsi, en raison de la détection des biothérapies dans le sang du nouveau-né si le traitement est administré pendant la grossesse, en particulier pendant le 3^{ème} voire le 2^{ème} trimestre, **il faut envisager de retarder l'injection de vaccins vivants atténués jusqu'au moins l'âge de 6 mois** (5,29,45,49) **voire 12 mois** selon les recommandations (1,3,18,23,50,51). Ces délais peuvent être raccourcis si la molécule est indétectable dans le sérum et qu'il existe un bénéfice net pour le nourrisson (3,13,23,29).

Certaines recommandations indiquent que si la biothérapie est interrompue avant le début du 3^{ème} trimestre, le schéma vaccinal habituel peut être appliqué (49,50).
Les délais à respecter pour chaque molécule, lorsque disponibles, sont précisés ci-après.

En France, les vaccins vivants atténués recommandés dans le calendrier vaccinal officiel dans la population générale sont :

- Le vaccin contre la Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR) : obligatoire, 1 dose à 12 mois, 1 dose à 16-18 mois.
- Le vaccin contre le rotavirus : recommandé (mais non obligatoire) depuis 2018 chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, selon un schéma de 2 ou 3 doses (Rotarix® ou RotaTeq®) en prévention des gastro-entérites à rotavirus (> 500 000 morts et 2,4 millions d'hospitalisations dans le monde par an).
- Le vaccin contre le BCG : fortement recommandé chez les enfants à risque élevé de tuberculose dans leur entourage ou leur environnement, 1 dose à partir de l'âge de 1 mois jusqu'à l'âge de 15 ans.

Le principal vaccin concerné par ces recommandations est donc le rotavirus, qui ne sera donc pas administré. En effet, il n'y a ensuite pas d'intérêt à l'administrer après l'âge de 6 mois, d'autant plus que le risque d'invagination intestinale est augmenté.

Il existe cependant des rapports établissant une sûreté d'utilisation des vaccins vivants atténués chez des enfants exposés aux biothérapies pendant la grossesse (5,26,29) :

- Pour le rotavirus, les études (plus de 1000 enfants exposés aux biothérapies pendant la grossesse, principalement les anti-TNF α) suggèrent l'absence d'augmentation des réactions sévères par rapport aux enfants de mères non traités (5,13,18,24–27,32,47,52,53), même en cas d'exposition au troisième trimestre de grossesse (24,25,32). En moyenne, le délai entre la dernière injection maternelle et la vaccination était supérieur à 13 semaines (15).
- Pour le BCG, chez plus de 200 cas vaccinés avant l'âge de 12 mois, il n'y a pas d'effets indésirables sévères rapportés (13,18,27,27,32,47,52), même chez plusieurs dizaines d'enfants exposés jusqu'à la fin de la grossesse (32,54). La plupart des données faisant état d'un caractère délétère, même mineure, de l'administration du BCG étaient pour une administration précoce (premier mois de vie) chez des enfants exposés à des anti-TNF α à haut passage transplacentaire (47) (infliximab, adalimumab).

Ces données seront à confirmer avec des études à plus grande échelle pour s'assurer de la sûreté d'administration des vaccins chez ces enfants.

Ainsi, devant un risque qui semble faible (13,25), certains proposent, selon la balance bénéfique/risque, de ne pas retarder l'injection du vaccin contre le rotavirus (18,25,45,46), surtout dans les pays dits en voie de développement, où la mortalité en lien avec cette infection est significative.

3. Allaitement

Les biothérapies étant des molécules protéiques de haut poids moléculaire, leur passage passif dans le lait maternel est hautement improbable (46,55).

Un passage significatif est théoriquement possible pendant les 3 premiers jours post-partum (colostrum) en raison d'espaces interalvéolaires plus importants (56).

En effet, la protéine transporteuse des immunoglobulines dans le lait maternel est sélective pour les IgA, ce qui limite le passage actif des IgG (3,55,57). Dans la plupart des études menées, la concentration de biologiques dans le lait est minimale (souvent inférieure à 1% de la concentration plasmatique) (3,32,46).

La biodisponibilité orale des biothérapies chez le nouveau-né semble faible en raison de leur haut poids moléculaire et d'une probable protéolyse enzymatique dans le tube digestif (46,58,59), bien que certaines données suggèrent l'existence d'un passage transintestinal des IgG via un récepteur néonatal sur l'épithélium digestif des nouveau-nés (58,60).

L'allaitement est donc considéré possible pour la plupart des biothérapies (46), d'autant plus qu'à ce jour, aucun événement indésirable infectieux ou vaccinal n'a été rapporté chez les enfants allaités de mères sous biothérapies (102,123,191), notamment en terme d'infections sévères ou d'anomalie développementale.

L'EMA recommande d'éviter d'administrer de vaccins vivants chez les enfants allaités de mères sous biothérapies, devant la détection de petites quantités de biologiques dans le lait (13), sauf si la molécule est indétectable dans le sérum.

La possibilité d'allaiter sous chaque biothérapie sera abordée ci-après.

Anti-TNF α

Les anti-TNF α sont des biothérapies inhibant une cytokine centrale dans les voies de l'inflammation, le Tumor Necrosis Factor (TNF) α . Les molécules principalement utilisées en dermatologie sont l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept et le certolizumab.

La majorité des données disponibles concernent l'infliximab et l'adalimumab, plus largement utilisés en pratique.

D'un point de vue structurel (*figure 3*), ils sont, pour la plupart, de type IgG1, à l'exception de :

- L'éta nercept, constitué d'une protéine de fusion associant une fraction du récepteur soluble au TNF α avec un fragment Fc d'une IgG1.
- Le certolizumab, constitué uniquement des fragments Fab (absence de fragment Fc) d'un anticorps monoclonal de type IgG1 pégylé.

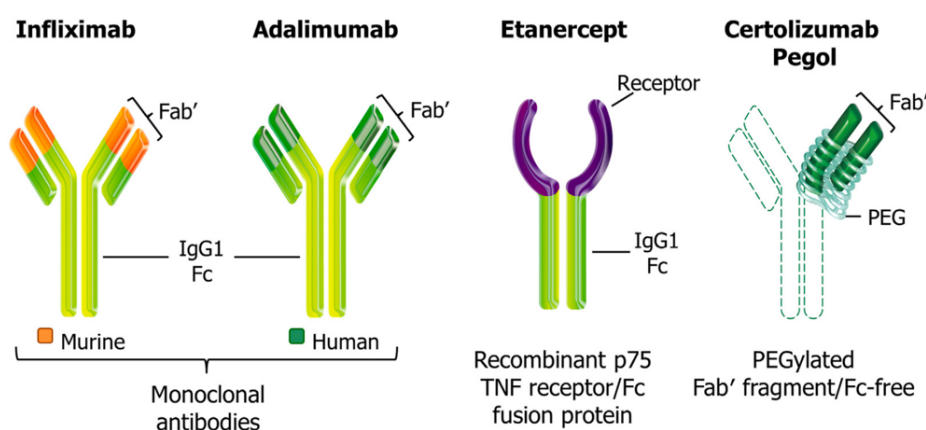


Figure 3 : structures schématiques de l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept et le certolizumab-pegol

Source : C. Porter et al. / *Journal of Reproductive Immunology*, 2016 (8).

Transmission materno-fœtale des anti-TNF α

L'exposition fœtale potentielle débute au 2^{ème} trimestre lors du transfert actif à travers le placenta via le récepteur FcRn. Ce transfert augmente tout au long de la grossesse pour être maximal à la naissance, avec des concentrations variables selon la molécule, souvent plus élevées que chez la mère à la naissance (62).

L'affinité pour le récepteur FcRn est variable selon l'anti-TNF α .

L'infliximab et l'adalimumab sont les anti-TNF α présentant la plus grande affinité et, ainsi, le passage transplacentaire le plus important. Par exemple, la concentration médiane dans le cordon à la naissance d'infliximab a été mesurée à des taux jusqu'à 4 fois supérieurs à ceux de la mère pour l'infliximab (transmission exponentielle), et de 150% pour l'adalimumab (transmission linéaire) (12,33,62,63).

Du fait de leur structure atypique, **l'éta nercept et le certolizumab semblent présenter une transmission transplacentaire moindre** (8).

Le certolizumab constitue notamment un cas particulier car, du fait de l'absence de fragment Fc dans sa structure, son transfert au fœtus est minime pendant la grossesse (2,8). En effet, des études *ex vivo* et *in vivo* ont montré que son affinité pour le FcRn était très faible voire nulle avec un passage transplacentaire négligeable (8,15,62). Ainsi, la concentration chez le

nouveau-né est inférieur à 4% de la concentration maternelle voire quasiment indétectable à la naissance chez des femmes traitées au 3^{ème} trimestre de grossesse (15,62,64).

Il est donc actuellement considéré comme le **biologique de choix chez la femme enceinte**, d'autant plus qu'il n'y a pas d'effets sur la grossesse et le fœtus rapportés à ce jour dans les nombreux cas et cohortes disponibles (2,49,65,66).

En raison de l'immaturation du système réticulo-endothélial, **les anti-TNF α administrés pendant la grossesse peuvent être détectés pendant plusieurs mois dans le sérum du nourrisson** (67).

A titre d'exemple (29), la médiane de clairance de l'infliximab a été mesurée à environ 7 mois et 4 mois pour l'adalimumab (11,12,33). L'infliximab est détectable dans le sang du nourrisson jusqu'à 6 mois voire 12 mois de vie (demi-vie d'élimination de 30 jours chez l'enfant) (12,33,62) même en cas de dernière administration avant la 30^{ème} semaine de grossesse (5,23,63).

Ainsi, bien qu'il semble exister une corrélation entre le moment de la dernière injection des anti-TNF α et la concentration dans le cordon à la naissance (12), une ultime injection avant le 3^{ème} trimestre de grossesse (en particulier pour l'infliximab et l'adalimumab) ne semble pas éliminer le risque d'exposition fœtale, avec des taux circulants détectables à la naissance parfois élevés (62,68,69).

En revanche, il n'y a pas d'association retrouvée entre la concentration fœtale à la naissance et la clairance de l'anti-TNF α chez l'enfant (21).

La clairance des anti-TNF α semble ainsi très variable (13) et **il est difficile de définir une date idéale pour suspendre le traitement permettant d'avoir des niveaux indétectables à la naissance** (12,33).

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Risques pendant la grossesse

Les nombreuses données disponibles sont rassurantes vis-à-vis du risque malformatif et de fausse couche lors de l'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse aux anti-TNF α (3,15,29,32,38,42–44,49,53,66,70–74).

La plupart des études ne montrent pas de risque augmenté d'issues de grossesse défavorables sous anti-TNF α , et ce même lors d'une exposition pendant les trois trimestres de grossesse (1,3,32,36,41,44,53,66,70–72,74,75).

A titre d'exemple, la dernière publication de 2023 de la British Society for Rheumatology (BSR), recense dans sa revue systématique (29) plus de 12 000 grossesses (dans près de 50 études) sous étanercept (n = 2210), infliximab (n = 5377), adalimumab (n = 2797) ou certolizumab (n = 776). Dans la plupart des études, les anti-TNF α n'étaient pas associés à un risque augmenté de prématurité, de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale (29).

D'autre part, la revue systématique avec méta-analyse réalisée pour les dernières recommandations de l'EULAR 2025 (32) n'a pas retrouvé de risque augmenté de fausse-couche, de mort fœtale *in utero*, petit poids de naissance, malformation congénitale et PAG chez plus de 12 000 grossesses (dont plus de la moitié des MICI) sous étanercept (n = 588), infliximab (n = 3182), adalimumab (n = 1148), certolizumab (n = 1798) ou anti-TNF α non précisé (n = 6900) par rapport aux grossesses non exposées.

Dans une méta-analyse de 2020 sur 147 études (53) étudiant plus de 8000 grossesses sous anti-TNF α (2000 sous adalimumab, 833 sous certolizumab, 1145 sous étanercept, 4200 sous infliximab), il n'était pas retrouvé d'augmentation du risque de fausse couche ou de malformations congénitales par rapport à la population générale.

Cependant, un certain nombre d'études rapporte une possible augmentation du risque d'issues de grossesses défavorables sous traitement anti-TNF α , notamment d'avortements spontanés, de prématurité, de césarienne et de petit poids de naissance (27,27,38,76–79).

La contribution potentielle de l'exposition aux anti-TNF α dans ces résultats demeure incertaine, avec un probable facteur confondant lié à la sévérité de la pathologie maternelle (en particulier les MICI) (27) et aux comédications (3,27,29,38,44,80,81).

Par exemple, une étude issue du registre PIANO (*Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with IBD*) (39), un registre américain prospectif sur plus de 1000 patientes traitées pour une maladie inflammatoire du tube digestif entre 2007 et 2019, a montré qu'une activité plus importante de la maladie inflammatoire digestive était associée à un risque augmenté d'avortement spontané et de prématurité.

Un nombre significatif d'études n'a pas montré de problématiques particulières (prématurité, fausse couche tardive, PAG) vis-à-vis de l'exposition au 3^{ème} trimestre grossesse par rapport à une exposition seulement au 1^{er} et 2^{ème} trimestre (29,39,42).

Ainsi, dans une étude sur plus de 1800 patientes sous infliximab (maladies digestives inflammatoires, rhumatologiques, psoriasis), la fréquence des issues de grossesse défavorables ainsi que des infections néonatales était similaire (82). De même, dans une méta-analyse comptant 455 femmes sous anti-TNF α , la poursuite de la biothérapie pendant la 3^{ème} trimestre de grossesse versus un arrêt autour de la 25-30^{ème} SA n'était pas associée à un surrisque de prématurité ou d'augmentation de la fréquence des nouveau-nés avec un petit poids de naissance (71).

Risque pour l'enfant à naître

Comme expliqué précédemment, l'effet de l'exposition *in utero* aux anti-TNF α sur le plan immunologique reste incertain mais ne semble pas, à ce jour, associé à un surrisque infectieux, de réactions sévères aux vaccins ou de réponse vaccinale insuffisante.

Risques spécifiques à chaque anti-TNF α

Il existe peu d'études comparant les anti-TNF α . Les résultats ne sont pas homogènes quant à une réelle différence entre l'infliximab/adalimumab et les autres anti-TNF α passant moins la barrière placentaire (dont le certolizumab) (29) en terme de prématurité, de PAG ou d'infections sévères chez le nourrisson (15,17,83).

Il avait été évoqué un possible surrisque malformatif s'intégrant dans le syndrome VATERL (*V : anomalies vertébrales, A : anales, T : trachée, E : œsophage, R : anomalies rénale ou radiale*) en lien avec l'exposition à l'étanercept (23,84). A ce jour, la majorité des cohortes sont rassurantes (\geq 400 femmes) vis-à-vis de ce risque (15,23) et il n'y a pas de preuve de son association avec ce syndrome, les malformations reportées pouvant survenir communément dans la population générale sans profil malformatif spécifique associé à la molécule (67,81).

Ainsi, l'étanercept poursuivi dans la perspective d'une grossesse (15) et une conception sous traitement n'est pas un motif d'ITG ou de surveillance fœtale rapprochée (81).

Conduite à tenir chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte

Les anti-TNFα ne sont pas associés à un risque augmenté de malformation congénitale et peuvent donc être débutés chez une femme en âge de procréer, sans contraception obligatoire, et poursuivis en cas de désir de grossesse (15).

Cet avis du CRAT va l'encontre des RCP, qui préconisent par précaution une contraception efficace sous traitement et plusieurs semaines après l'arrêt (5 mois pour l'adalimumab, 6 mois pour l'infliximab, 3 mois pour l'étanercept, 5 mois pour le certolizumab).

La poursuite d'un anti-TNFα pendant la grossesse se décidera selon une évaluation précise de la balance bénéfique/risque, notamment le risque délétère d'une poussée inflammatoire pour la grossesse en cours (29), en concertation avec la patiente.

Chez des femmes dont la pathologie est bien contrôlée à faible risque de poussée (15,29), l'arrêt de l'anti-TNFα peut se discuter quand la grossesse est connue.

S'il y a nécessité de poursuivre l'anti-TNFα, la plupart des recommandations/consensus d'experts s'accordent sur la possibilité de **prévoir une dernière injection du traitement à la fin du 2^{ème} ou au début du 3^{ème} trimestre de grossesse (tableau 2)** afin de permettre une élimination de la molécule et minimiser l'exposition du nouveau-né (1,15,85–87), en prévention d'une éventuelle immunosuppression. Dans cette situation, en cas de traitement antérieur par anti-TNFα, il n'est pas nécessaire de changer de molécule (29).

Il faut garder en tête que ces délais restent théoriques, visant à obtenir un niveau minimal voire nul du produit chez le nouveau-né dans une situation où la clairance de la molécule peut être très variable. Il a cependant été montré que les concentrations dans le cordon ombilical étaient minimales voire indétectables si les délais d'arrêt préconisés par l'EULAR étaient respectés (46,88).

	Infliximab	Adalimumab	Étanercept	Certolizumab
Demi-vie	9 jours	14 jours	3 jours	14 jours
Dernière injection pendant la grossesse	20 SG (2,29,46,49) CRAT (15) : début du 3 ^{ème} trimestre sans précision	20 SG (2,46) 28 SG (29)	30 à 32 SG (29,46) CRAT (15) : utilisation possible jusqu'à l'accouchement	Utilisation possible jusqu'à l'accouchement (2,15,29,46)

Tableau 1 : date de la dernière injection préconisée pour chaque anti-TNFα selon McMulluan et al (J Am Acad Dermatol. 2024) (2), le CRAT (15), Russel et al (British Society for Rheumatology guideline. Rheumatol Oxf Engl, 2023) (29), The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2024 (46).
SG = semaines de grossesse.

Chez une femme à risque de poussée important, il pourra se discuter la poursuite du traitement au 3^{ème} trimestre de grossesse en privilégiant des molécules à faible passage transplacentaire (certolizumab +++ et étanercept). Ceci est notamment soutenu par les dernières recommandations de l'EULAR de 2024 (46) et les conclusions préliminaires de la conférence de consensus PIANO Helmsley sur la conception, la grossesse et l'allaitement chez les patients atteints de MICI présentées en 2024 (45), qui, devant des données rassurantes, autorisent l'utilisation des anti-TNF α pendant toute la grossesse.

Concernant l'administration de **vaccins vivants atténués** (VVA), il faut attendre idéalement que l'anti-TNF α ne soit plus détecté dans le sang du nourrisson (3).

En pratique, les délais d'administration sont variables selon les recommandations et les molécules (*tableau 3*). Notamment, certains experts préconisent de ne pas administrer de VVA aux nouveau-nés exposés aux anti-TNF α *in utero* quel que soit le moment de l'arrêt jusqu'à 6 à 12 mois de vie (1–3). D'autres préconisent un schéma vaccinal habituel en fonction du moment de la dernière injection chez la mère.

Ces délais peuvent être raccourcis si la molécule n'est pas détectable dans le sérum du nourrisson au moment de l'injection (3,15).

En raison de données rassurantes et d'une balance bénéfique/risque favorable, les dernières recommandations de l'EULAR (46) et les conclusions préliminaires de la conférence de consensus PIANO Helmsley (45) préconisent de suivre le calendrier vaccinal habituel pour le rotavirus chez les enfants exposés aux anti-TNF α *in utero* quel que soit le moment de la dernière injection.

Pour tous les anti-TNFα (hors certolizumab)				
<ul style="list-style-type: none"> - <i>EULAR 2024 (46)</i> : attendre l'âge de 6 mois pour le vaccin BCG si dernière injection préconisée non respectée (voir tableau 2). - <i>2024 Pregnancy Inflammatory Bowel Disease And Neonatal Outcomes (PIANO) Helmsley Global Consensus Grade Conference (45)</i> : attendre l'âge de 6 mois pour le vaccin BCG en cas d'exposition <i>in utero</i>. - <i>British Society for Rheumatology guideline, 2023 (29)</i> : pas de VVA jusqu'à 6 à 12 mois de vie si dernière injection préconisée non respectée (voir tableau 2). - <i>European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) guideline 2023 (3)</i> : pas de VVA jusqu'à 12 mois de vie quel que soit le moment de la dernière injection. - <i>Dermatology Society of Singapore 2023 (89)</i> : pas de VVA jusqu'à 6 mois de vie chez les enfants exposés après 22 SG. - <i>Euroguiderm pso 2021 (86)</i> : pas de VVA jusqu'à 6 mois de vie chez les enfants exposés après 16 SG. 				
	Infliximab	Adalimumab	Étanercept	Certolizumab
Demi-vie	9 jours	14 jours	3 jours	14 jours
Délai d'administration des VVA	(15) : tenir compte du délai depuis la dernière injection maternelle		15 jours (15) à 16 semaines après la dernière injection (23,44)	(2) : 6 mois après la naissance
	(44) : 6 mois de vie si exposition pendant la grossesse (23,90) : 12 mois de vie quel que soit la date d'arrêt. Si administration limitée au 1 ^{er} trimestre, ils peuvent s'envisager plus tôt.	5 mois après la dernière injection (23,44)		(15) : 2 mois et demi après la dernière injection (23) : 5 mois après la dernière injection (29,44,46) : ne pas retarder le calendrier vaccinal

Tableau 2 : délai d'administration des vaccins vivants atténués (VVA) pour chaque anti-TNF α .

Selon McMulluan et al (*J Am Acad Dermatol. 2024*) (2), le CRAT (15), Russel et al (*British Society for Rheumatology guideline. Rheumatol Oxf Engl, 2023*) (29), *The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2024* (46), l'*United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS)* (44), les RCP (23) et l'*ANSM* (90).

SG = semaines de grossesse

b. Allaitement

La plupart des données sur la concentration des anti-TNF α dans le lait maternel sont issues d'analyses faites après une prise unique ou à court terme, ce qui limite la valeur des données disponibles (49). De même, la majorité concernent l'adalimumab, l'infliximab et le certolizumab, et il existe très peu de données sur l'étanercept.

Comme les biothérapies de manière générale, le transfert dans le lait maternel semble minimal (29,55,91), inférieur à 10% de la concentration sanguine maternelle voire indétectables (1,13,29,58). Les enfants allaités (plusieurs centaines de cas) ne présentent pas plus d'infections après 12 mois que les enfants non allaités ou non exposés (1,15,32,42,55,61). Plus globalement, aucun effet indésirable lié à l'allaitement n'a été rapporté (2,15,29,32,52).

Les anti-TNF α sont donc compatibles avec l'allaitement en l'absence de donnée s'opposant à leur utilisation (15,29,45,46,55,92).

Concernant l'administration de VVA, le RCP préconise qu'ils ne soient pas administrés jusqu'à l'âge de 6 mois pour l'infliximab, sauf s'il est indétectable dans le sérum de l'enfant, et jusqu'à 16 semaines pour l'éta nercept (23).

Selon l'ANSM (90), l'administration d'un VVA n'est pas recommandée chez des enfants de mères traitées par infliximab.

Cependant, certains articles, dont des revues systématiques (13), estiment que les bénéfices de l'allaitement et de l'adhésion au programme de vaccination surpassent les risques théoriques de réactions vaccinales. Ainsi, la vaccination par VVA chez les enfants allaités serait possible (45).

c. Hommes en âge de procréer

Les anti-TNF α sont secrétés en quantité négligeable dans le sperme (3). Ils ne sont pas associés à des issues défavorables pour l'enfant à naître (malformations congénitales, prématurité, fausse-couche...) (29,32,93–99). Compte tenu de l'absence d'effets tératogènes, mutagènes et clastogènes observés avec ces molécules, il n'est donc pas justifié d'interrompre le traitement par anti-TNF α chez un homme qui souhaite concevoir ou dont la partenaire est enceinte (15,46,92,95,100,101).

d. Fertilité

Chez la femme

Selon le peu de données disponibles, aucun effet indésirable sur la fertilité féminine n'est rapporté à ce jour chez les femmes sous anti-TNF α (15,63,81,102,103).

Chez l'homme

Les données sur l'influence des anti-TNF α sur la fertilité masculine (plus de 1000 cas) n'ont pas montré d'effet délétère (101), notamment sur les paramètres spermatiques (3,32,98,104,105). Les anomalies rapportées (oligoasthénospermie, anomalies morphologiques...) avec l'infliximab et l'adalimumab sont surtout issues de données *in vitro*, de cas isolés ou de petites séries (81,95,96,100,106), avec un lien de cause à effet difficile à établir et de possibles facteurs confondants.

D'autre part, une concentration élevée de TNF α dans le liquide séminal pourrait inhiber la spermatogénèse (4,100,101,107) via son rôle dans l'homéostasie testiculaire des cellules germinales (96) et altérer la membrane des spermatozoïdes et leur fonctionnement (100).

Ainsi, via leur effet anti-inflammatoire, les anti-TNF α pourraient avoir un effet positif sur la fertilité chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (4,81,95,97), comme cela a été montré dans des maladies inflammatoires rhumatismales (108), notamment via une amélioration de la qualité du sperme, une augmentation du taux de testostérone et une réduction de la dysfonction érectile (96,109–111).

En pratique – anti-TNF α

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Proposer une contraception chez la femme en âge de procréer (mais non obligatoire).
- Dans la perspective d'une grossesse, dans la mesure du possible, préférer une molécule mieux connue si souhait à court/moyen terme (ex : certolizumab).
- S'ils s'avèrent nécessaires en l'absence d'alternative, **les anti-TNF α peuvent être poursuivis jusqu'au diagnostic de la grossesse voire en cours de grossesse.**
- Dans ce cas, programmer si possible une **dernière administration au début du 3^{ème} trimestre** (exception : certolizumab et étanercept).
- En cas de poursuite au 3^{ème} trimestre de grossesse, **retarder l'administration de vaccins vivants atténués** (délai variable selon la molécule).

Allaitement

L'allaitement est **possible** sous anti-TNF α .

Hommes en âge de procréer

Pas de précautions particulières.

Anti-interleukine 12/23 (IL-12/23)

Ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines IL-12 et IL-23, inhibant ainsi la voie cytokinique Th1 et Th17 notamment impliquée dans le psoriasis (23). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue (3 semaines en moyenne), soit une élimination complète du plasma en 15 semaines environ (23).

Les données disponibles sur l'ustekinumab concernant la grossesse et l'allaitement sont encore limitées et issues d'études de faible qualité méthodologique (séries à petits effectifs, cas isolés) (32).

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Les données publiées sur plusieurs centaines de grossesses chez les femmes exposées à l'ustekinumab au 1er trimestre sont rassurantes (15,29,32,83,112–114). Elles n'indiquent notamment pas de risque accru de malformations congénitales majeures ou de fausses couches (2,23,29,113,115). Le praticien peut donc se montrer rassurant en cas de découverte d'une grossesse sous traitement (15,29).

Par analogie avec les IgG natives, il y a tout lieu de penser que le passage transplacentaire commence environ à la 14^{ème} semaine d'aménorrhée et augmente avec l'âge gestationnel (15). A terme, les concentrations plasmatiques du nouveau-né sont supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles (3,9,113,116–119) et ont été mesurées jusqu'à 36 semaines dans le sang du nourrisson (médiane : 14 semaines) (117,120).

Dans une étude sur 78 enfants exposés à l'ustekinumab pendant la grossesse avec une date de dernière injection médiane à 31 semaines de grossesse (9), la clairance moyenne de l'ustekinumab a été évaluée à 6,7 mois.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres de la grossesse sont encore limitées, mais aucun effet fœtal ou néonatal particulier attribuable au traitement n'est rapporté à ce jour (1,2,9,15,29,32,71,83,113,115,116).

Dans une étude française publiée en 2025 (121), 464 grossesses exposées à l'ustekinumab ne présentaient pas de surrisque de malformation congénitale, de fausse-couche, de césarienne, de mort fœtale *in utero* ou encore de prématurité en comparaison à 1856 grossesses exposées aux anti-TNF α . En revanche, il a été rapporté un risque, significatif mais peu élevé, de PAG (OR 1.45 CI 95% 1.03 – 2.06).

Concernant les risques d'une exposition *in utero* à l'ustekinumab pour le nouveau-né, des petites séries d'enfants exposés n'ont pas montré de perturbation du bilan immunologique (NFS, taux d'immunoglobuline...) par rapport aux non-exposés (25,120). **Ainsi, malgré des données encore limitées (une seule étude contrôlée), il n'a pas été mis en évidence de surrisque d'infection sévère (hospitalisation ou antibiothérapie) chez ces enfants** (32,113,116) jusqu'à un suivi médian de 1,5 ans (121), même en cas d'injection pendant le troisième trimestre de grossesse (9). Notamment, l'étude citée précédemment (9) n'a pas retrouvé de corrélation entre la concentration à la naissance dans le cordon et le taux d'infection sévère (9).

Il n'a pas non plus été constaté de retard de croissance, d'anomalie du développement psychomoteur ou de surrisque allergique (9,116).

Il n'y a pas lieu de retarder l'administration des vaccins inertes chez les nourrissons exposés à l'ustekinumab (15,25,32,120).

Concernant l'administration de **vaccins vivants atténués**, moins d'une cinquantaine d'enfants exposés au vaccin rotavirus dans la première année de vie n'ont pas présenté de réaction sévère à l'injection, même avant 6 mois de vie (24,25,116). Il y a très peu de cas rapportés pour le vaccin BCG.

En l'absence de plus de données, l'injection de VVA sera retardée chez les enfants exposés *in utero* à l'ustekinumab, avec des délais variables selon les sources :

- Selon le CRAT (15), il faut considérer le fœtus et/ou l'enfant comme immunodéprimé pendant les 15 semaines (3,5 mois) qui suivent la dernière injection maternelle.
- La BSR de 2023 (29) et le RCP (23) recommandent, si le traitement est poursuivi pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse, de retarder l'injection de VVA de 6 mois ou jusqu'à ce que les taux sériques soient indétectables chez le nourrisson.
- L'EULAR 2024 recommande d'attendre jusqu'à 6 mois de vie en cas de poursuite du traitement au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre de grossesse (46).

Dans la mesure du possible, du fait d'un moins grand nombre de données, on préférera une alternative mieux connue dans la perspective d'une grossesse (ex : certolizumab) (15).

Si après avis du spécialiste, le maintien de l'ustekinumab s'avère indispensable, il pourra être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse voire en cours de grossesse (2,3,15,29,46,87,112,113). Dans ce cas, il faut programmer si possible une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre afin de limiter l'exposition du nouveau-né (15).

Les conclusions préliminaires de la conférence de consensus PIANO Helmsley sur la conception, la grossesse et l'allaitement chez les patients atteints de MICI (45) autorisent même la poursuite de l'ustekinumab pendant toute la grossesse s'il s'avère nécessaire.

En revanche, le RCP préconise, du fait d'une expérience clinique limitée, une contraception efficace sous traitement et pendant 15 semaines après la dernière injection (23).

La possibilité d'utiliser l'ustekinumab pendant la grossesse reste très récente et de nombreuses recommandations avant 2021 préconisent d'éviter son utilisation (29,87,122).

b. Allaitement

Les concentrations d'ustekinumab dans le lait sont indétectables ou très faibles (dosages sur une dizaine de patientes) (15,23,55,91,123). Par ailleurs, en raison de sa structure polypeptidique, l'ustekinumab est probablement en grande partie détruit dans le tube digestif de l'enfant, ce qui rend peu vraisemblable son exposition systémique via le lait (9,15). Aucun événement n'a été rapporté parmi environ une centaine d'enfants allaités par des mères sous ustekinumab (15,32,112), notamment en terme de risque infectieux (29,55).

Le RCP recommande d'arrêter l'allaitement pendant le traitement et pendant 15 jours après la dernière injection (23).

Cependant, au vu des données rassurantes disponibles, **son utilisation est envisageable chez une femme qui allaite (15,29,45,46,55,67,91).**

c. Hommes en âge de procréer

Aucun test de génotoxicité n'a été effectué avec l'ustekinumab mais, compte tenu de sa structure, un effet sur le matériel génétique des spermatozoïdes n'est pas attendu (15).

Les données concernant les enfants conçus par des hommes sous ustekinumab sont peu nombreuses mais aucun effet particulier attribuable au traitement paternel, notamment malformatif, n'a été rapporté à ce jour (15,32,57).

L'ustekinumab peut être poursuivi chez un homme traité qui désire concevoir (46,92) et aucun suivi de la grossesse de sa partenaire différent de la surveillance usuelle n'est à envisager (15).

En cas de souhait d'éviter une exposition fœtale, qui reste très théorique, l'Australian Psoriasis Collaboration propose de suspendre le traitement 15 semaines avant la conception (124).

d. Fertilité

A ce jour, aucun effet de l'ustekinumab sur la fertilité masculine ou féminine n'est évoqué (15,57,95). Les données animales suggèrent un risque faible (2,57).

En pratique – ustekinumab

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Proposer une contraception chez la femme en âge de procréer (mais non obligatoire)
- Dans la mesure du possible, préférer une alternative mieux connue dans la perspective d'une grossesse (ex : certolizumab) si projet de grossesse à court ou moyen terme.
- S'il s'avère nécessaire, en l'absence d'alternative, l'ustekinumab pourra être poursuivi jusqu'au diagnostic de la grossesse voire en cours de grossesse. Dans ce cas, programmer si possible une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre.
- En cas de poursuite au 3^{ème} trimestre de grossesse, retarder l'administration de vaccins vivants atténués jusqu'à l'âge de 6 mois.

Allaitement

L'allaitement est envisageable sous ustekinumab.

Hommes en âge de procréer

Pas de précautions particulières.

Anti-interleukine 17 (IL-17)

Les anti-IL17 sont des anticorps monoclonaux dirigés contre une cytokine (ou son récepteur), l'interleukine 17 (IL-17), impliquée dans la voie Th17. Les anti-IL17 utilisés en dermatologie, principalement dans le psoriasis, sont le **sécukinumab** (IgG1), l'**ixékizumab** (IgG4), le **brodalumab** (IgG2) et le **bimékizumab** (IgG1).

Les données concernant la grossesse, la fertilité, l'allaitement et les personnes en âge de procréer sont issues d'études rétrospectives à petits effectifs. Elles sont surtout disponibles pour le sécukinumab et l'ixékizumab et sont très limitées pour le brodalumab et le bimékizumab.

Le CRAT a uniquement émis un avis concernant le sécukinumab.

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Il n'existe pas de données sur le passage transplacentaire des anti-IL17 mais du fait de leur structure, par analogie aux autres biothérapies, **il y a tout lieu de penser que ce passage débute au 2^{ème} trimestre et augmente progressivement** (15).

Les études animales ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif ou de fausse-couche associé à une exposition au 1^{er} trimestre de grossesse (23,67,112). La plupart des études disponibles chez l'humain (majoritairement concernant le sécukinumab) sur plusieurs centaines de grossesses, surtout exposées au 1^{er} trimestre, n'a pas montré d'augmentation du risque pour la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né (2,15,29,46,83,112,114,125).

En raison du manque de données notamment vis-à-vis du risque tératogène et du risque lié à l'exposition après le 2^{ème} trimestre, **il est recommandé d'éviter leur utilisation au cours de la grossesse** (67,122) et de privilégier les biothérapies dont les effets sur la grossesse et le fœtus sont mieux connus (15) (certolizumab ++).

Les RCP recommandent une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer, qui sont théoriquement à poursuivre, selon les molécules :

- Sécukinumab (demi-vie = 27 jours) : 20 semaines après la dernière injection.
- Ixékizumab (demi-vie = 13 jours) : 10 semaines après la dernière injection.
- Brodalumab (demi-vie = 10 jours) : 12 semaines après la dernière injection.
- Bimékizumab (demi-vie = 20 jours) : 17 semaines après la dernière injection.

En cas de découverte de grossesse sous anti-IL17, particulièrement sous sécukinumab, compte tenu de la pharmacologie précédemment décrite, il est tout de même peu probable que le traitement présente un risque pour le fœtus (15,29,32).

Pour le sécukinumab, la recommandation d'instaurer une contraception demeure ainsi très théorique devant des données rassurantes. Il est même possible d'envisager de poursuivre le traitement jusqu'au diagnostic de la grossesse, sans contraception obligatoire (15,29,87).

Si la pathologie est sévère sans autre alternative thérapeutique compatible avec la grossesse le sécukinumab (15,29,112) et, dans une moindre mesure l'ixékizumab (46), peuvent s'envisager pendant la grossesse.

Il existe encore trop peu de données pour recommander l'utilisation du brodalumab et du bimékizumab pendant la grossesse.

Les données concernant d'immunodépression chez les enfants exposés *in utero* aux anti-IL17 sont très limitées (32).

Ainsi, le CRAT propose (15) de programmer une dernière injection de sécukinumab à 22 semaines d'aménorrhée et de considérer l'enfant immunodéprimé pendant 4,5 mois (durée d'élimination de la molécule) après cette dernière injection (15).

D'autres experts préconisent de retarder l'injection de tous les VVA (29,46), ou uniquement du BCG (45), jusqu'à l'âge de 6 mois en cas d'exposition aux anti-IL17 pendant le 3^{ème} (29), voire le 2^{ème} trimestre de grossesse (46).

b. Allaitement

Par analogie avec les autres biothérapies, une exposition systémique du nouveau-né via le lait semble peu probable (55). Il existe très peu de données quant à l'excrétion des anti-IL17 dans le lait maternel ou les effets sur les enfants exposés mais il n'y a pas d'événements indésirables rapportés à ce jour (29,32,92,125).

Leur utilisation pendant l'allaitement serait donc sûre (55). Toutefois, en raison du peu de données disponibles et propriétés immunosuppressives, le CRAT, tout comme le RCP (23), recommande de ne pas prendre le traitement pendant l'allaitement (15) (122). En revanche, la British Society for Rheumatology, Mariata et Al. (JAMAD 2024) et l'EULAR 2025 proposent que les anti-IL17 sont compatibles avec l'allaitement (2,29,46).

c. Hommes en âge de procréer

Les données publiées concernant des enfants conçus par un père traité sont peu nombreuses (plusieurs dizaines pour le sécukinumab et l'ixékizumab), mais aucun élément inquiétant n'est à signaler à ce jour (29,32,125). Il peut donc être poursuivi chez l'homme souhaitant concevoir et pendant la grossesse sans précaution particulière (15,46,92).

En cas de souhait d'éviter une exposition fœtale, qui reste très théorique, l'Australian Psoriasis Collaboration propose de suspendre le sécukinumab 19 semaines avant la conception et 9 semaines pour l'ixékizumab (124).

d. Fertilité

Les études animales ne montrent pas de répercussion sur la fertilité (23,95).

Concernant la fertilité humaine, il existe encore très peu d'études publiées (15,23) mais de premières études à petits effectifs concernant l'ixékizumab pris au long cours (≥ 6 mois) n'ont pas montré de perturbation des paramètres spermatiques (126).

En pratique – anti-IL17

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Contraception efficace non obligatoire chez la femme en âge de procréer mais recommandée en particulier sous ixékizumab, brodalumab et bimekizumab.
- En cas de désir de grossesse ou chez la femme enceinte, préférer une option thérapeutique mieux connue comme les anti-TNF α (certolizumab +++) si possible.
- En l'absence d'alternative thérapeutique, privilégier le sécukinumab devant un meilleur recul, selon l'évaluation de la balance bénéfique/risque et en accord avec la patiente. Dans ce cas, prévoir une dernière injection idéalement au 2^{ème} trimestre de grossesse (22 SA).
- Il existe encore trop peu de données pour recommander l'utilisation des autres anti-IL17 chez la femme enceinte. Leur prescription se discute en l'absence d'alternative thérapeutique, en privilégiant l'ixékizumab et en prévoyant une dernière injection au 2^{ème} trimestre de grossesse.

Allaitement

- L'allaitement semble sûr sous traitement (données sécukinumab).
- Cependant, devant le peu de données disponibles, en particulier pour les anti-IL17 autres que le sécukinumab, discuter la poursuite du traitement au cas par cas avec la patiente et le CRAT si nécessaire.

Hommes en âge de procréer

Pas de précautions particulières.

Anti-interleukine 23 (IL-23)

Les anti-interleukine 23 sont des anticorps monoclonaux dirigés contre une cytokine impliquée dans le psoriasis, l'interleukine 23 (IL-23). Sont utilisés en pratique courante le **guselkumab**, le **risankizumab** et le **tildrakizumab**.

Ils sont tous de type IgG1.

Le CRAT n'a pas publié de recommandations concernant ces molécules.

a. Grossesse et femme en âge de procréer

Les données animales n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (2,23).

Il existe très peu de données disponibles chez l'humain concernant l'exposition pendant la grossesse (≤ 300 grossesses) (46). Par analogie aux autres biothérapies, compte tenu de la classe IgG1, on peut penser que le transfert débute au 2^{ème} trimestre de grossesse et augmente au fil des semaines (32). La majorité des données disponibles n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformatif, d'avortement spontané ou de prématurité par rapport à la population générale (2,63,127).

Cependant, dans une analyse de la base de données de l'ONU publiée en 2024 (83) comparant les grossesses exposées aux biothérapies non anti-TNF α par rapport aux grossesses exposées aux anti-TNF α , le risankizumab avait une fréquence augmentée de fausse-couche et de mort fœtale *in utero* (ROR, 1.87; 95% CI: 1.32–2.63), ce qui n'avait pas été rapporté auparavant.

Du fait du peu de données disponibles, par mesure de précaution, **les anti-IL23 sont à éviter chez la femme désirant concevoir et chez la femme enceinte** (23,63,67,128).

Les RCP (23) préconisent ainsi une contraception efficace, à poursuivre théoriquement selon les molécules :

- Risankizumab (demi-vie = 28 jours) : jusqu'à 21 semaines après la dernière injection.
- Tildrakizumab (demi-vie = 23 jours) : jusqu'à 17 semaines après la dernière injection.
- Guselkumab (demi-vie = 17 jours) : jusqu'à 12 semaines après la dernière injection.

Cependant, compte tenu de la pharmacologie précédemment décrite et de l'absence de passage transplacentaire, **cette prescription reste théorique et on peut envisager au cas par cas de poursuivre le traitement jusqu'au diagnostic de la grossesse.**

En cas de nécessité de traiter une femme enceinte, on y préférera une option thérapeutique mieux connue comme les anti-TNF α si possible (46,129).

En l'absence d'alternative thérapeutique, la décision de poursuivre un anti-IL23 pendant la grossesse passera par une évaluation précise de la balance bénéfice/risque (46) en discussion avec la patiente, et éventuellement avec le CRAT. Dans ce cas, la dernière injection idéalement faite au 2^{ème} trimestre de grossesse, en l'absence de plus de données sur le risque infectieux pour les enfants exposés *in utero* (32).

A noter que les conclusions préliminaires présentées en 2024 (45) de la conférence de consensus PIANO Helmsley 2024 sur la conception, la grossesse et l'allaitement chez les patients atteints de MICI autorisent la poursuite des anti-IL23 pendant toute la grossesse si nécessaires.

b. Allaitement

Les anti-IL23 sont de grosses molécules protéiques dont le transfert dans le lait maternel est peu probable (55).

Il existe néanmoins très peu de donnée sur leur excrétion dans le lait maternel (23,32,103). Les quelques enfants exposés ont montré un risque similaire d'infection comparé aux non exposés.

Certaines recommandations d'experts suggèrent une compatibilité avec l'allaitement (2,45,46,55) alors que d'autres, comme les RCP (23), préconisent d'éviter l'allaitement, un risque pour le nouveau-né ne pouvant être exclu en raison du peu de données disponibles (63,92).

La poursuite de l'allaitement ou du traitement est donc à discuter au cas par cas avec la patiente selon la balance bénéfice/risque (23).

c. Hommes en âge de procréer

En l'absence d'effet mutagène chez l'animal et d'événement indésirable rapporté chez le peu de cas disponibles, leur utilisation chez l'homme souhaitant concevoir paraît possible (63). Cependant, l'EULAR 2025 (46), en l'absence de plus de données, recommande de considérer de changer le traitement pour une alternative mieux connue chez un homme souhaitant concevoir.

d. Fertilité

Il n'y a pas de données chez l'humain. Les données animales suggèrent un faible risque sur la reproduction (2,23,95).

En pratique – anti-IL23

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Prescrire une contraception efficace chez la femme en âge de procréer
- Du fait du peu de données disponibles, par mesure de précaution, les anti-IL23 sont à éviter chez la femme désirant concevoir (si souhait à court/moyen terme) et chez la femme enceinte.
- Préférer une option thérapeutique mieux connue comme les anti-TNF α (certolizumab +++) si possible.
- En l'absence d'alternative thérapeutique, la prescription d'un anti-IL23 pendant la grossesse se discute avec la patiente selon l'évaluation de la balance bénéfice/risque. Dans ce cas, prévoir une dernière injection idéalement au 2^{ème} trimestre de grossesse.

Allaitement

- L'allaitement semble envisageable sous traitement devant des données pharmacologiques rassurantes.
- Cependant, devant le peu de données disponibles, discuter la poursuite de l'allaitement au cas par cas avec la patiente et le CRAT si nécessaire.

Hommes en âge de procréer

Par analogie aux autres biothérapies, pas de précautions particulières.

Anti interleukines 4 et 13 – anti interleukine 13 DUPILUMAB

Le dupilumab est un anticorps monoclonal de type IgG4 ciblant la sous unité α du récepteur à l'interleukine 4 (IL-4), bloquant ainsi la voie de signalisation IL-4/IL-13, essentielle dans la physiopathologie de la dermatite atopique et de l'asthme.

Le CRAT n'a pas publié de recommandations concernant le dupilumab et la grossesse.

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Par analogie au passage transplacentaire des immunoglobulines, il est supposé **que le transfert du dupilumab a lieu à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse via le FcRn.**

Les études sur l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocifs directs ou indirects du dupilumab (23,130).

Les données, majoritairement rétrospectives et observationnelles, sont limitées quant à l'utilisation du dupilumab pendant la grossesse, reposant essentiellement sur des cas isolés et des séries de cas exposées au premier trimestre de grossesse. Les expositions rapportées tant en période péri-conceptionnelle que pendant toute la grossesse n'ont pas identifié de surrisque de fausse couche, de malformations congénitale, d'issues de grossesse défavorable ou de complication néonatale (131–146).

Dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2025 (56), chez 115 grossesses exposées au dupilumab recensées dans 15 études observationnelles (exposition médiane pendant la grossesse : 27,5 semaines, au moins 9 femmes exposées pendant toute la grossesse) n'a pas retrouvé de cas de malformation congénitale ou d'augmentation de la fréquence des fausses-couches par rapport à la population générale.

Dans une étude rétrospective publiée en 2025 (*US Collaborative Network of TriNetX*), 293 femmes atteintes de maladies Th2-médiée (50% asthme, 32% dermatite atopique) exposées au dupilumab comparées à des femmes non-exposées (147), n'ont pas présenté de risque augmenté de prématurité, d'hypertension artérielle, de diabète gestationnel, d'infection puerpérale ou de fausse-couche.

Deux cohortes prospectives observationnelles américaines (NCT03936335 et NCT04173442) sont en cours de recrutement pour évaluer l'incidence des issues de grossesse défavorables chez des femmes traitées par dupilumab (asthme et dermatite atopique) en comparaison aux femmes non traitées ou non malades. Les premières données devraient être publiées en 2027.

Une contraception efficace est recommandée mais non obligatoire sous traitement, les données issues d'exposition au premier trimestre de grossesse étant limitées mais rassurantes (133,134). Il est possible de discuter de l'arrêt du traitement lorsque la grossesse est connue.

Devant des données d'utilisation chez la femme enceinte encore limitées et un manque d'expérience, bien qu'elles suggèrent un risque faible (148,149), **la majorité des recommandations et consensus d'experts n'émettent pas de recommandations voire ne recommandent pas le dupilumab chez la femme enceinte** (132,148,150–157).

Certains experts sont plus nuancés, comme le RCP (23), proposant une prescription pendant la grossesse si le bénéfice est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, en concertation avec la patiente (2,23,151,153,154). Dans ce cas, il faudra éviter de le prolonger au-delà du 2^{ème} trimestre de grossesse (augmentation du passage transplacentaire des immunoglobulines). Concernant le délai d'administration de VVA chez les enfants exposés après le deuxième trimestre de grossesse, il n'existe actuellement pas de recommandations en raison du peu de données disponibles.

b. Allaitement

Le passage du dupilumab dans le lait maternel semble faible (un seul dosage) (15,158). De plus, par analogie aux autres biothérapies, compte-tenu de sa structure polypeptidique, il est probable qu'il soit excrété en faible quantité dans le lait maternel et détruit dans le tube digestif du nourrisson, ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait (15).

Bien que les données restent limitées, aucun évènement indésirable n'a été signalé parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères traitées (15,55,146).

L'allaitement serait donc possible (15,148), notamment selon le CRAT et d'autres recommandations/consensus d'expert (2,15,91,134,139). D'autres sources ne recommandent pas les anti IL4/13 en l'absence de recul sur leur utilisation (132,152,153,156,157).

Ainsi, la décision d'allaiter sous traitement biologique est à prendre en concertation avec la patiente selon la balance bénéfice risque.

c. Homme en âge de procréer

Il n'existe pas de risque identifié lié à l'exposition paternelle au dupilumab (140,148). Un homme souhaitant concevoir peut poursuivre le traitement sans surveillance particulière.

d. Fertilité

Les données animales ne montrent aucune altération de la fertilité (23,95,159).

Les données chez l'humain sont très limitées mais il n'existe pas de cas rapporté d'infertilité sous traitement (56).

En pratique – dupilumab

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Une contraception efficace est recommandée mais non obligatoire sous traitement chez la femme en âge de procréer. Il est possible de discuter de l'arrêt du traitement lorsque la grossesse est connue.
- Se montrer rassurant en cas de découverte de grossesse sous dupilumab.
- Il est préférable d'éviter le dupilumab chez la femme enceinte devant le manque d'expérience actuel, sauf si le bénéfice est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, en l'absence d'alternative thérapeutique mieux connue, d'autant plus que les premières données disponibles sont rassurantes.

Allaitement

L'allaitement sous dupilumab est envisageable, après évaluation de la balance bénéfice risque, en accord avec la patiente.

Hommes en âge de procréer

Pas de contre-indication à la poursuite du traitement chez un homme traité.

TRALOKINUMAB et LEBRIKIZUMAB

Le tralokinumab et le lébrikizumab sont des immunoglobulines de type IgG4 se liant spécifiquement à l'interleukine 13, bloquant ainsi sa voie de transduction, essentielle dans la physiopathologie de la dermatite atopique.

Le CRAT n'a pas émis d'avis concernant le tralokinumab et le lébrikizumab.

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Les données précliniques n'ont pas retrouvé de surrisque malformatif ou pour la grossesse (23,155).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données sur l'exposition des femmes enceintes à ces deux molécules.

Par analogie aux autres immunoglobulines, il est probable que l'exposition soit faible avant le 2^{ème} trimestre de grossesse. En l'absence de données suffisantes, **le tralokinumab et le lébrikizumab ne sont pas recommandés voire doivent être évités chez la femme enceinte** (2,23,132,149,151–153).

b. Allaitement

En l'absence de données disponibles chez l'Homme, l'allaitement ne peut être recommandé (152) voire doit être évité chez une patiente traitée par tralokinumab ou lébrikizumab (23,132). LactMed recommande d'attendre au moins 2 semaines avant de reprendre le traitement pour minimiser le transfert au nourrisson (91).

c. Homme en âge de procréer

Il n'y a pas de recommandation quant à l'utilisation du tralokinumab ou du lébrikizumab chez l'homme en âge de procréer du fait de leur utilisation récente, même si les données animales

et, par analogie aux autres immunoglobulines, laissent penser de leur utilisation est sûre chez l'homme souhaitant concevoir.

d. Fertilité

Les études animales n'ont pas montré d'effet indésirable sur la fertilité (23). Il n'y a pas de données chez l'humain.

En pratique – tralokinumab et lébrikizumab

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Proposer une contraception chez la femme en âge de procréer.
- A éviter chez la femme enceinte. Si une biothérapie est nécessaire, préférer le dupilumab.

Allaitement

A éviter. Si une biothérapie est nécessaire, préférer le dupilumab.

Hommes en âge de procréer

- Pas de recommandation disponible.
- A priori, pas de précautions particulières nécessaires.

Anti immunoglobulines de type E (anti-IgE)

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre les IgE. Il est utilisé essentiellement dans l'asthme allergique sévère, la polyposse nasosinusienne sévère et l'urticaire chronique spontanée (UCS) résistante aux anti-H1. Comme les autres immunoglobulines, il s'agit d'une molécule de haut poids moléculaire (145 kDa) (160). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue, d'environ 20 jours, soit une élimination du compartiment plasmatique en environ 3 mois (160).

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Les données publiées chez plusieurs centaines de femmes enceintes exposées à l'omalizumab au 1^{er} trimestre de grossesse sont nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour (15,23,161–167).

Comme les autres immunoglobulines, bien que peu étudié, son transfert transplacentaire ne débute sûrement réellement qu'à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse et augmente progressivement jusqu'à l'accouchement (168), ce qui explique l'absence de surrisque malformatif (15).

Ainsi, une contraception n'est pas nécessaire en cas de prescription d'omalizumab chez la femme en âge de procréer. Si elle souhaite concevoir, le traitement peut être poursuivi dans la perspective d'une grossesse s'il est nécessaire à la prise en charge de la pathologie maternelle (15).

Aussi, en cas de découverte d'une grossesse sous traitement, le praticien peut se montrer rassurant vis-à-vis du risque malformatif (15).

Du fait de ce passage important en deuxième partie de grossesse (169), les concentrations plasmatiques des nouveau-nés sont au moins identiques voire supérieures à celles chez la mère (15,170). La demi-vie plasmatique longue de l'omalizumab en fait un traitement qui peut rester plusieurs mois dans le compartiment plasmatique et pourrait avoir un effet théorique sur la quantité circulante d'IgE fœtales et néonatales (169), non retrouvé en pratique actuellement (171).

De même, il existe des cas de thrombopénies chez les nouveau-nés de primates non humains traités par doses supra-thérapeutiques d'omalizumab (23), non retrouvé chez l'Homme (169,172).

Même si les données disponibles chez les femmes enceintes exposées en 2^{ème} partie de grossesse sont peu nombreuses, il n'y a aucun effet fœtal ou néonatal particulier retenu à ce jour, même en cas d'exposition jusqu'à la fin de la grossesse (15,23) (162–166,168,170,171,173–176).

Ces dernières sont principalement issues de cas de patientes asthmatiques, et le nombre de patientes atteintes d'UCS traitées reste limité.

La plus grande étude disponible sur l'influence de l'omalizumab sur la grossesse et le fœtus est la cohorte EXPECT (172). Dans cette étude observationnelle prospective, 190 patientes asthmatiques traitées par omalizumab (dans les 8 semaines avant ou pendant la grossesse), dont 98% pendant le 1^{er} trimestre, n'ont pas présenté plus de

malformations fœtales, de mort fœtale in utéro ou de diminution du poids de naissance que la population générale (172) ou asthmatique (167). Il existait une fréquence plus importante de prématurité par rapport à la population générale, probablement en lien avec l'asthme des patientes et des comorbidités associées (ex : obésité). En effet, un asthme mal contrôlé a été associé à une augmentation du risque de prématurité, de petit pour l'âge gestationnel, de petit poids de naissance et de prééclampsie (168,172).

La poursuite de l'omalizumab pendant la grossesse se discute selon la nécessité de contrôle de la pathologie maternelle, en accord avec la patiente (15).

Bien que les recommandations françaises de 2019 sur la prise en charge de l'UCS proposent d'éviter l'omalizumab pendant la grossesse et même, devant sa longue demi vie d'élimination, de le stopper avant la conception (169), **la plupart des recommandations et le RCP considèrent son utilisation sûre si cliniquement justifiée, éventuellement pendant la totalité de la grossesse** (2,23,160,162,163,177–181), en tenant compte de la persistance théorique de la molécule dans le plasma pendant environ 3 mois après la dernière administration à la mère (vie fœtale comprise) (15).

b. Allaitement

Il n'y a pas de donnée pertinente sur le passage de l'omalizumab dans le lait maternel (15) chez l'humain mais il semble faible (170). Chez l'animal, il existe une excrétion dans le lait maternel (23).

Compte tenu de sa structure polypeptidique (15), l'omalizumab est probablement peu excrété dans le lait (160) (55) et détruit dans le tube digestif (23) (91), ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait.

Aucun événement particulier n'a été signalé parmi plus d'une centaine d'enfants âgés en moyenne de 5 mois allaités par des mères traitées par omalizumab (15,55,91,166,168,171,172,175,176).

Ainsi, l'allaitement maternel semble sûr et est envisageable en cas de traitement par omalizumab cliniquement justifié (15,23,55,91,163,182).

c. Hommes en âge de procréer

Il n'y a pas de mesures particulières chez l'homme en âge de procréer.

d. Fertilité

Les données disponibles restent limitées et les études précliniques ne montrent pas d'influence sur la fertilité féminine ou masculine ni de caractère génotoxique (50,51,56).

En pratique – omalizumab

Femmes en âge de procréer et grossesse

- Pas de contraception obligatoire sous traitement.
- Le traitement peut être poursuivi dans la perspective d'une grossesse.
- En cas de découverte d'une grossesse sous traitement, se montrer rassurant vis-à-vis du risque malformatif.
- L'utilisation de l'omalizumab semble sûre pendant toute la grossesse et est envisageable si cliniquement justifiée.

Allaitement

L'allaitement est envisageable chez les femmes traitées par omalizumab.

Hommes en âge de procréer

Pas de précautions particulières.

Références

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-106.
2. McMullan P, Yaghi M, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(4):619-648.
3. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(1):1-27.
4. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):2922.
5. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):239-56.
6. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologicals and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):987-98.
7. Sánchez-García V, Hernández-Quiles R, de Miguel-Balsa E, Giménez-Richarte Á, Ramos-Rincón JM, Belinchón-Romero I. Exposure to biologic therapy before and during pregnancy in patients with psoriasis: Systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):1971-90.
8. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, 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.
9. Julsgaard M, Wieringa JW, Baunwall SMD, Bibby BM, Driessen GJA, Kievit L, et al. Infant Ustekinumab Clearance, Risk of Infection, and Development After Exposure During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(1):134-43.
10. Dernoncourt A, Liabeuf S, Bennis Y, Masmoudi K, Bodeau S, Laville S, et al. Fetal and Neonatal Adverse Drug Reactions Associated with Biologicals Taken During Pregnancy by Women with Autoimmune Diseases: Insights from an Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®). *BioDrugs*. 2023;37(1):73-87.
11. Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V, Ostensen M, Castillo E, Troster SM, et al. From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologicals. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):221-9.
12. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-9.
13. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccines in Children Exposed to Biological Agents In Utero and/or During Breastfeeding: Are They Effective and Safe? *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):995-1009.
14. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologicals and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1131-9.
15. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
16. Wieringa JW, van der Woude CJ. Effect of biologicals and JAK inhibitors during pregnancy on health-related outcomes in children of women with inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;44-45:101665.
17. Gubatan J, Nielsen OH, Levitte S, Juhl CB, Maxwell C, Streett SE, et al. Biologicals During Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease and Risk of Infantile Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):243-53.
18. Berkhout A, Clark JE, Wen SCH. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(5):495-504.
19. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, et al.

- Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:1123.
20. Weiss B, Ben-Horin S, Lev A, Broide E, Yavzori M, Lahat A, et al. Immune function in newborns with in-utero exposure to anti-TNF α therapy. *Front Pediatr.* 2022;10:935034.
 21. Liu Z, Julsgaard M, Zhu X, Martin J, Barclay ML, Cranswick N, et al. Timing of Live Attenuated Vaccination in Infants Exposed to Infliximab or Adalimumab in Utero: A Prospective Cohort Study in 107 Children. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(12):1835-44.
 22. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(3):495-501.
 23. European Medicines Agency (EMA). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
 24. Ernest-Suarez K, Murguía-Favela LE, Constantinescu C, Fitzpatrick T, Top KA, Hu J, et al. Live Rotavirus Vaccination Appears Low-risk in Infants Born to Mothers With Inflammatory Bowel Disease on Biologics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(5):835-45.
 25. Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M, Pham-Huy A, Murguía-Favela L, Morris SK, et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: a prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(9):648-56.
 26. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):99-105.
 27. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongelen J, Reek JMPA van den, Joosten I, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor- α during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2021;122:102676.
 28. de Lima A, Kanis SL, Escher JC, van der Woude CJ. Hepatitis B Vaccination Effective in Children Exposed to Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha in Utero. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):948-53.
 29. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e48-88.
 30. Bröms G, Kieler H, Ekbohm A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, et al. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):843-54.
 31. Rüegg L, Hamroun S, Pluma Sanjurjo A, Kramer M, Finckh A, Förger F, et al. POS0886 No increased risks of serious infections in infants after in-utero exposure to TNF inhibitors: a systematic review and meta-analysis informing the EULAR task force on antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):1144-5.
 32. Pluma A, Hamroun S, Rüegg L, Cecchi I, Kramer M, Perez-Garcia LF, et al. Antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: a systematic literature review informing the 2024 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(9):1561-90. doi:10.1016/j.ard.2025.02.021.
 33. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, van der Ent C, Rizopoulos D, van der Woude CJ. Anti-TNF Levels in Cord Blood at Birth are Associated with Anti-TNF Type. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):939-47.
 34. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):396-403.
 35. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(2):e023714.
 36. Mahadevan U, Martin C, Dubinsky M, Kane S, Sands B, Sandborn W. Exposure to Anti-TNF α Therapy in the Third Trimester of Pregnancy Is Not Associated With Increased Adverse

- Outcomes: Results From the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S-170.
37. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223603.
 38. Huang W, Zhang X, Zhang L, Dai X, Chen H, Xie Q. Anti-tumor necrosis factor- α therapy may not be safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis and systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):251.
 39. Kimball AB, Guenther L, Kalia S, de Jong EMGJ, Lafferty KP, Chen DY, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Moderate-to-Severe Psoriasis From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2021;157(3):301-6.
 40. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, Erler N, Beukers R, de Boer N, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut*. 2021;70(7):1266-74.
 41. Truta B, Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Fang SH, Althumari A, et al. Early discontinuation of infliximab in pregnant women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):1110-7.
 42. Mahadevan U, Martin C, Sandler R, Kane S, Dubinsky M, Lewis J, et al. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S-149.
 43. Tsao NW, Rebic N, Lynd LD, De Vera MA. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1808-17.
 44. United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS). Disponible sur: <https://uktis.org/>
 45. *Gastroenterology & Endoscopy News*. New consensus statements aim to guide IBD management around pregnancy. 2024. Disponible sur: <https://www.gastroendonews.com/Inflammatory-Bowel-Disease/Article/10-24/IBD-Pregnancy-inflammatory-bowel-disease/75147>
 46. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):910-26.
 47. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3902-6.
 48. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(5):603-5.
 49. Skorpen 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
 50. De Felice KM, Kane S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):661-7.
 51. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
 52. Bendaoud S, Nahon S, Beaugerie L, Gornet JM, Wils P, Amiot A, et al. Risk of anti-TNF therapy on pregnancy, breastfeeding, live vaccines and related information in patients with inflammatory bowel disease: Real-world data from a nationwide study. *Dig Liver Dis*. 2024;56(12):2038-44.
 53. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, van Puijenbroek EP, Kapur M, Crijns HJMJ. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*. 2020;80(16):1699-722.
 54. Luu M, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, et al. Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α agents: a French nationwide population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11-12):1181-8.
 55. Yaghi M, McMullan P, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and

- lactation: An update -- Part II: Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(4):651-668.
56. Sánchez-García V, De-Miguel-Balsa E, Ramos-Rincón JM, Belinchón-Romero I. Safety of Dupilumab Therapy for Atopic Dermatitis during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2025;105:adv41307.
 57. Pugliese D, Privitera G, Gisbert JP, Chaparro M. New drugs for the treatment of IBD during conception, pregnancy, and lactation. *Dig Liver Dis.* 2024;56(2):235-41.
 58. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, 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):1890-6.
 59. Pieri M, Maniori MA, Shahabian L, Kanaan E, Paphiti-Demetriou I, Pipis S, et al. Survival of Vaccine-Induced Human Milk SARS-CoV-2 IgG, IgA and SIgA Immunoglobulins across Simulated Human Infant Gastrointestinal Digestion. *Nutrients.* 2022;14(16):3368.
 60. Weström B, Arévalo Sureda E, Pierzynowska K, Pierzynowski SG, Pérez-Cano FJ. The Immature Gut Barrier and Its Importance in Establishing Immunity in Newborn Mammals. *Front Immunol.* 2020;11:1153.
 61. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology.* 2018;155(3):696-704.
 62. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92; quiz e24.
 63. Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp.* 2023;47(1):T39-49.
 64. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228-33.
 65. Clowse M, Fischer-Betz R, Nelson-Piercy C, Scheuerle AE, Stephan B, Dubinsky M, et al. Pharmacovigilance pregnancy data in a large population of patients with chronic inflammatory disease exposed to certolizumab pegol. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221087650.
 66. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1399-407.
 67. Di Cesare A, Ricceri F, Rosi E, Fastame MT, Prignano F. Therapy of PsO in Special Subsets of Patients. *Biomedicines.* 2022;10(11):2879.
 68. McConnell RA, Mahadevan U. Use of Immunomodulators and Biologics Before, During, and After Pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):213-23.
 69. Wieringa JW, Kruizinga MD, Driessen GJA, van der Woude CJ, Julsgaard M. Validation of the Pharmacokinetic Model for Anti-TNF α Clearance in Infants Exposed to Anti-TNF α During Pregnancy. *J Crohns Colitis.* 2024;18(4):506-15.
 70. Goto M, Saito S, Scheuerle AE, Yasuda S, Houston N, Kumke T, et al. Pharmacovigilance Pregnancy Data in a Population of Japanese Patients With Chronic Inflammatory Disease Exposed to Certolizumab Pegol. *Int J Rheum Dis.* 2025;28(1):e70048.
 71. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):74-87.e3.
 72. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):979-88.
 73. Bröms G, Granath F, Ekbohm A, Hellgren K, Pedersen L, Sørensen HT, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):234-241.e1-5.

74. Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013;11:174.
75. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: a French nationwide study 2010-2018. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(3):302-11.
76. Liu Q, Wang Y, Hu P, He P. Abortion adverse events associated with adalimumab, etanercept, ustekinumab, and dupilumab during pregnancy: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Drug Discov Ther.* 2025;19(3):160-73.
77. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017;76:38-52.
78. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Lahesmaa-Korpinen AM, et al. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(3):316-27.
79. Zheng B, Liu M, Dai D, Shang Y, Dou X, Liu B, et al. Safety of TNF- α inhibitors: A real-world study based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(29):e39012.
80. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):869-74.
81. Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(1):2-18.
82. Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. *Drug Saf.* 2020;43(2):147-61.
83. Jeong YD, Jo H, Cho H, Jang W, Park J, Lee S, et al. Biologics Use for Psoriasis during Pregnancy and Its Related Adverse Outcomes in Pregnant Women and Newborns: Findings from WHO Pharmacovigilance Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2025;186(6):579-93.
84. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol.* 2009;36(3):635-41.
85. Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Disponible sur: <https://cri-net.com/>
86. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):281-317.
87. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):461-88.
88. Ghalandari N, Kemper E, Crijns IH, Wolbink G, Rispens T, Smeele HT, et al. Analysing cord blood levels of TNF inhibitors to validate the EULAR points to consider for TNF inhibitor use during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):402-5.
89. Oon HH, Tan C, Aw DCW, Chong WS, Koh HY, Leung YY, et al. 2023 guidelines on the management of psoriasis by the Dermatological Society of Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 27 sept 2024;53(9):562-77. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2023367 PubMed PMID: 39373375.
90. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
91. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
92. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029-72.
93. Larsen MD, Friedman S, Magnussen B, Nørgård BM. Birth Outcomes in Children Fathered by Men Treated with Anti-TNF- α Agents Before

- Conception. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1608-13.
94. Meserve J, Luo J, Zhu W, Veeravalli N, Bandoli G, Chambers CD, et al. Paternal Exposure to Immunosuppressive and/or Biologic Agents and Birth Outcomes in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Gastroenterology*. 2021;161(1):107-115.e3.
 95. Hui EX, Huang X, Oon HH. Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology*. 2022;10(7):1272-85.
 96. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):961-1001.
 97. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):911-20.
 98. Gubatan J, Barber GE, Nielsen OH, Juhl CB, Maxwell C, Eisenberg ML, et al. Paternal Medications in Inflammatory Bowel Disease and Male Fertility and Reproductive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2222-38.
 99. Micu MC, Ostensen M, Bojincă V, Șerban O, Mihai M, Suța C, et al. Pregnancy Outcomes in Couples with Males Exposed to Longterm Antitumor Necrosis Factor- α Inhibitor Therapies: A Prospective Study. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1084-8.
 100. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26(4):337-46.
 101. Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs-What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):343-55.
 102. Herzberger EH, Hornik-Lurie T, Levi Y, Miller N, Wisner A, Hershko-Klement A. The effect of biological treatment on female fertility: a cohort study of women with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;71:152608.
 103. Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
 104. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M. TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1250-5.
 105. Heppt F, Colzman A, Maronna A, Uslu U, Heppt MV, Kiesewetter F, et al. Influence of TNF-alpha inhibitors and fumaric acid esters on male fertility in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1860-6.
 106. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):395-9.
 107. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640-63.
 108. Hammami MB, Mahadevan U. Men With Inflammatory Bowel Disease: Sexual Function, Fertility, Medication Safety, and Prostate Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):526-34.
 109. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):765-7.
 110. Yüksek T, Ataş H, Kartal SP, Aygar GT, Karakoyunlu AN. Impact of adalimumab on erectile dysfunction, sperm parameters and hormonal profile in male psoriasis patients: a six-month observational study. *Arch Dermatol Res*. 2024;317(1):21.
 111. Finelli R, Leisegang K, Finocchi F, De Masi S, Agarwal A, Damiani G. The impact of autoimmune systemic inflammation and associated medications on male reproductive health in patients with chronic rheumatological, dermatological, and gastroenterological diseases: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13389.
 112. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A Systematic Review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs

- in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(6):1205-17.
113. Chugh R, Long MD, Jiang Y, Weaver KN, Beaulieu DB, Scherl EJ, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Vedolizumab- and Ustekinumab-Exposed Pregnancies: Results From the PIANO Registry. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(3):468-76.
 114. Ghalandari N, Crijns HJM, Bergman JEH, Dolhain RJEM, van Puijenbroek EP, Hazes JMW. Reported congenital malformations after exposure to non-tumour necrosis factor inhibitor biologics: A retrospective comparative study in EudraVigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(12):5378-88.
 115. Mahadevan U, Naureckas S, Tikhonov I, Wang Y, Lin CB, Geldhof A, et al. Pregnancy outcomes following periconceptional or gestational exposure to ustekinumab: Review of cases reported to the manufacturer's global safety database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(3):477-90.
 116. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, Bouchner L, Brezina J, Douda T, et al. Safety of Ustekinumab and Vedolizumab During Pregnancy---Pregnancy, Neonatal, and Infant Outcome: A Prospective Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(12):1808-15.
 117. Prentice R, Flanagan E, Wright EK, Gibson PR, Rosella S, Rosella O, et al. Vedolizumab and Ustekinumab Levels in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease and Infants Exposed In Utero. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;S1542-3565(24)00252-0.
 118. Gorodensky JH, Bernatsky S, Afif W, Filion KB, Vinet É. Ustekinumab Safety in Pregnancy: A Comprehensive Review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(4):930-5.
 119. Saito J, Kaneko K, Kawasaki H, Hayakawa T, Yakuwa N, Suzuki T, et al. Ustekinumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and infant serum. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):18.
 120. Mitrova K, Cerna K, Zdyhyncova K, Pipek B, Svikova J, Minarikova P, et al. Serological responses to vaccination in children exposed in utero to ustekinumab or vedolizumab: cross-sectional analysis of a prospective multicentre cohort. *Eur J Pediatr.* 2024;183(10):4243-51.
 121. Meyer A, Miranda S, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Safety of Vedolizumab and Ustekinumab Compared With Anti-TNF in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(1):144-153.e22.
 122. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1):29-44.
 123. Bar-Gil Shitrit A, Ben-Horin S, Mishael T, Hoyda A, Yavzori M, Picard O, et al. Detection of Ustekinumab in Breast Milk of Nursing Mothers With Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(5):742-5.
 124. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59(2):86-100.
 125. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1205-7.
 126. Micu MC, Farina N, Decean HP, Micu A, Surd S, Gîrlovanu M, et al. Male fertility is preserved following ixekizumab treatment-a real-life pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(7):4316-9.
 127. Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of pregnancies from the tildrakizumab phase I-III clinical development programme. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):184-6.
 128. Bucur Ștefana, Savu AP, Stănescu AMA, Șerban ED, Nicolescu AC, Constantin T, et al. Oversight and Management of Women with Psoriasis in Childbearing Age. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):780.
 129. D'Agostino M, Potestio L, Megna M. Psoriasis, pregnancy, and lactation: clinical implications and treatments. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025;21(7):841-53.
 130. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy.* 2022;77(3):798-811.
 131. Gregoriou S, Routsis E, Koumprentziotis IA, Papananou M, Stratigos A, et al. Dupilumab

- use for atopic dermatitis during pregnancy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(9):e750-e755.
132. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22(1):137-53.
 133. Hong N, Park SY, Kook HD, Lee DH, Jung HJ, Park MY, et al. Atopic dermatitis treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation: A case series of four patients. *Australas J Dermatol.* 2024;65(4):e100-3.
 134. Di Lernia V, Peccerillo F. Long-Term Follow-Up of Dupilumab Treatment During Conception, Pregnancy and Lactation. *Indian J Dermatol.* 2024;69(2):193-5.
 135. Avallone G, Cavallo F, Tancredi A, Maronese CA, Bertello M, Fraghi A, et al. Association between maternal dupilumab exposure and pregnancy outcomes in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A nationwide retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(9):1799-808.
 136. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M, Coll Puigserver N, Martín-Santiago A, Rodríguez Serna M, et al. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):e1156-60.
 137. Gracia-Darder I, Pons De Ves J, Reyero Cortina M, Martín-Santiago A. Patient with atopic dermatitis, hyper IgE syndrome and ulcerative colitis, treated successfully with dupilumab during pregnancy. *Dermatol Ther.* 2022;35(2):e15237.
 138. Lobo Y, Lee RC, Spelman L. Atopic Dermatitis Treated Safely with Dupilumab during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(2):248-56.
 139. Kage P, Simon JC, Treudler R. Case of atopic eczema treated with dupilumab throughout conception, pregnancy, and lactation. *J Dermatol.* 2021;48(10):E484-5.
 140. Bosma AL, Gerbens LA, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI. Paternal and maternal use of dupilumab in patients with atopic dermatitis: a case series. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(6):1089-92.
 141. Mian M, Dunlap R, Simpson E. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report. *JAAD Case Rep.* 2020;6(10):1051-2.
 142. Kage P, Simon JC, Treudler R. A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e256-7.
 143. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu JH, Bragazzi NL. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(17):5448-51.
 144. Chopra CR, Sharma M, Gill MS, Del Balso V, Sakka N, Abu-Hilal M. Maternal, Fetal, and Labour Outcomes of Dupilumab Use for Atopic Dermatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2024;12034754241290806.
 145. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dupixent: assessment report -- extension of marketing authorisation and indication variation. London: European Medicines Agency; 2019. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
 146. Xará J, Farinha P, Lé AM, Duarte B, Torres T, Gonçalo M. Pregnancy and breastfeeding outcome in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: the clinical experience of three centers. *Int J Dermatol.* 2024;63(11):e335-7.
 147. Preuß SL, Bieber K, Vorobyev A, Recke A, Moderegger EL, Zirpel H, et al. Dupilumab shows no elevated risk for maternal adverse pregnancy outcomes: a propensity-matched cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(9):1576-87.
 148. Deleuran M, Dézfoulian B, Elberling J, Knutar I, Lapeere H, Lossius AH, et al. Systemic anti-inflammatory treatment of atopic dermatitis during conception, pregnancy and breastfeeding: Interdisciplinary expert consensus in Northern Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2024;38(1):31-41.
 149. Valentini R, Shahriari M. Atopic dermatitis in women: special considerations in the

- childbearing years. *International Journal of Women's Dermatology*. 2024;10(2):e151.
150. Sigg N, Leducq S, Barbarot S, Salle DS, Ertus C, Hurson C, et al. French guidelines for the management of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(6):e450-e455.
 151. Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1185-94.
 152. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
 153. Drljevic-Nielsen A, Heilskov S, Deleuran MS, Vestergaard C. Immunosuppressive and immunomodulating therapy for atopic dermatitis in pregnancy: an appraisal of the literature. *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(1):23-33.
 154. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1644-59.
 155. Argenziano G, Cusano F, Corazza M, Amato S, Amerio P, Naldi L, et al. Italian S3-Guideline on the treatment of Atopic Eczema - Part 2: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations, adapted from EuroGuiDerm by the Italian Society of Dermatology and STD (SIDEMAST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) and the Italian Society of Allergological and Occupational Dermatology (SIDAPA). *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(3):251-78.
 156. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-26.
 157. Argenziano G, Cusano F, Corazza M, Amato S, Amerio P, Naldi L, et al. Italian S3-Guideline on the treatment of Atopic Eczema -- Part 1: Systemic therapy, adapted from EuroGuiDerm by the Italian Society of Dermatology and STD (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) and the Italian Society of Allergological and Environmental Dermatology (SIDAPA). *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(3):223-50.
 158. Dekkers C, El Amrani M, van Luin M, Bakker D, Plusjé L, van Wijk F, et al. Limited excretion of dupilumab into breastmilk: A case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):e1154-5.
 159. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patruno C. New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14475.
 160. Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC, Kasperska Zajac A, Elieh-Ali-Komi D, Church MK, et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation. *Front Allergy*. 2022;3:892673.
 161. Koumprentziotis IA, Makris M, Stratigos A, Gregoriou S, et al. Effectiveness and safety of omalizumab for chronic spontaneous urticaria during pregnancy: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2025;64(8):765-772.
 162. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):356-64.
 163. Jang W, Jo H, Park J, Kim S, Cho H, Jeong YD, et al. Use of Biologics to Treat Asthma during Pregnancy and Adverse Events in Pregnant Women and Newborns: A Global Pharmacovigilance Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025;1-14.
 164. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3149-55.
 165. Liao SL, Yu M, Zhao ZT, Maurer M. Case Report: Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:652973.
 166. Gemicioğlu B, Yalçın AD, Havlucu Y, Karakaya G, Özdemir L, Keren M, et al. Country-based report: the safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2516-23.
 167. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-536.e1.

168. Majou D, Moreira B, Martin C, Chhun S, Treluyer JM, Tsatsaris V, et al. Safety of Omalizumab During Pregnancy and Breast-Feeding With Assessment of Placental Transfer: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(3):515-6.
169. Traitement de l'urticaire chronique spontanée - Centre de Preuve en Dermatologie / 2019 [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: https://document.sfdermato.org/reco/urticaire-chronique-spontan%C3%A9e/SFD_urticaire-chronique-spontan%C3%A9e_synth%C3%A8se_2019-11.pdf#page=11
170. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(10):3603-4.
171. Losappio LM, Mirone C, Schroeder JW, Scibilia J, Balossi L, Pastorello EA. Omalizumab Use in Chronic Spontaneous Urticaria during Pregnancy and a Four Years' Follow-Up: A Case Report. *Case Rep Dermatol.* 2020;12(3):174-7.
172. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-12.
173. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med.* 2015;2015:368053.
174. Patruno C, Guarneri F, Nettis E, Bonzano L, Filippi F, Ribero S, et al. Safety of omalizumab in chronic urticaria during pregnancy: a real-life study. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(4):344-7.
175. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e245-6.
176. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Solé D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):326-7.
177. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-31.
178. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
179. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-414.
180. Robson M, Bernstein JS, Bernstein JA. Chronic Urticaria in Special Populations. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2024;44(3):469-81.
181. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100546.
182. Pope EM, Laageide L, Beck LA. Management of Allergic Skin Disorders in Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(1):117-32.