



*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**

Inhibiteurs de JAK oraux (JAKi)

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

Les inhibiteurs de JAK sont de nouvelles molécules administrées par voie orale bloquant la voie de signalisation JAK-STAT, impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires. Actuellement, sont utilisés en France, dans des indications dermatologiques, l'**upadacitinib** (majoritairement anti JAK 1), le **baricitinib** (anti JAK 1 et 2), l'**abrocitinib** (majoritairement anti JAK 1), le **ritlécitinib** (anti JAK 3 et tyrosine kinase TEC) et le **tofacitinib** (anti JAK1 et 3, *hors AMM en dermatologie*).

Le **deucravacitinib** est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2 (TYK2, appartenant à la famille des JAK). En décembre 2023, il a reçu un avis favorable au remboursement en 3^{ème} ligne de traitement du psoriasis en plaques modérée à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines).

Pour le moment, il existe très peu de recul quant à leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Le CRAT n'a pas publié de recommandations concernant les inhibiteurs de JAK.

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

En raison de leur faible poids moléculaire, **il est probable que les inhibiteurs de JAK passent la barrière placentaire passivement dès le 1^{er} trimestre de grossesse** (1,2). A l'accouchement, la concentration de tofacitinib dans le cordon ombilical a été mesurée à 74% de la concentration maternelle (3) et l'upadacitinib à 44% (4).

Les données actuelles ne permettent pas de conclure au mécanisme exact et à quel point les JAKi (et lesquels) interfèrent avec la grossesse (5).

La voie JAK serait impliquée dans l'adhésion cellulaire et la polarisation des cellules (6–8). Ainsi, son inhibition pourrait affecter le développement embryonnaire précoce. Des études récentes chez le rat ont par ailleurs suggéré un rôle de la voie JAK-STAT dans l'interface immunologique mère/fœtus (5).

Les études *in vivo* et *in vitro* ont exclu un caractère mutagénique et génotoxique potentiel du tofacitinib, de l'upadacitinib et de l'abrocitinib (5,8).

Les études précliniques ont montré un risque tératogène des JAKi principalement à doses supra-thérapeutiques (tofacitinib, baricitinib, abrocitinib, ritlécitinib), mais parfois à l'équivalent des doses utilisées chez l'humain (upadacitinib), avec surtout l'existence de malformations squelettiques et cardiovasculaires (5,7–12). D'autres événements indésirables fœto-toxiques ont été rapportés comme des pertes post implantations (7,12) avec une létalité embryon-fœtale (8,11), une diminution du poids fœtal (10–12) et une altération du développement post-natal (8).

En revanche, les études précliniques n'ont pas montré de potentiel tératogène du deucravacitinib (8).

Chez l'humain, les données, limitées et principalement descriptives (13) (cas isolés et cohortes rétrospectives à petits effectifs), concernent essentiellement l'upadacitinib, le tofacitinib et le baricitinib (une centaine de cas par molécule), utilisés au 1^{er} trimestre de grossesse (3,14–16).

Elles n'ont pas rapporté d'augmentation du risque de fausses-couches, de malformations congénitales ou de complications liées à la grossesse par rapport à la population générale (1,3,10,14–23).

Les quelques grossesses exposées pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse n'ont pas montré d'impact sur la grossesse et les enfants exposés étaient en bonne santé (3,17,24–27). Par exemple, il n'existait pas de perturbation du bilan immunologique (NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, immunophénotypage lymphocytaire) ni de complications après l'administration du vaccin contre le rotavirus chez un enfant exposé au tofacitinib pendant la grossesse (25).

Bien que les premières données publiées chez l'humain semblent rassurantes, elles sont insuffisantes à l'heure actuelles pour générer une recommandation en faveur de la prise de JAKi chez la femme enceinte (18).

Ainsi, **le RCP et de nombreuses recommandations et consensus d'experts contre indiquent leur utilisation chez la femme enceinte (1,8,28,29) alors que d'autres préconisent seulement de les éviter (10,30,31).**

Cette position pourrait évoluer dans les prochaines années, à l'image des conclusions préliminaires de la conférence de consensus PIANO Helsmsley présentées en 2024 (32) sur la conception, la grossesse et l'allaitement chez les patients atteints de MICI, qui préconisent d'éviter les JAKi pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

En raison de leur risque tératogène théorique, **chez la femme en âge de procréer, il est fortement conseillé d'utiliser une contraception efficace sous JAKi (2,5,7,31,33) :**

- Jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement pour le baricitinib (8).
- Jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement pour le tofacitinib, l'upadacitinib, l'abrocitinib et le ritlécitinib (8).
- Jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement (5 demi-vies) pour le deucravacitinib.
- La British Society for Rheumatology (BSR) préconise un délai raccourci à 2 semaines pour tous les JAKi (18).

A noter que du fait du risque de MTEV sous JAKi (MHRA et EMA), il faudra privilégier une contraception à base de progestatifs seuls ou non hormonale (1).

En cas de découverte d'une grossesse sous traitement, il faut l'arrêter, se référer au CRAT et organiser une surveillance clinique et échographique rapprochée pour les malformations suscitées (1,7).

b. Allaitement

Du fait de leur petit poids moléculaire, il est probable que les inhibiteurs de JAK soient excrétés dans le lait maternel (2,28) et absorbés par le nourrisson en raison d'une biodisponibilité intestinale importante (4,5).

Dans les études précliniques, il existe un transfert significatif dans le lait maternel (5,8,10,11,34).

Chez l'humain, il y a très peu de données sur le passage des JAKi dans le lait et leurs effets chez le nouveau-né (5,17,34,35). La dose reçue par l'enfant a été mesurée en deçà du seuil de 10% de la dose maternelle pour le tofacitinib et l'upadacitinib (3,4,36).

Par ailleurs, les femmes pendant la période post partum ont un risque plus élevé de maladie thromboembolique veineuse, à prendre en compte dans le cadre de la prise de JAKi (29).

Ainsi, **leur utilisation pendant l'allaitement est à éviter (8,18,31,32,34) voire contre indiquée (1,8,28,29)** en l'absence de plus de recul permettant d'exclure un risque pour le nouveau-né. D'après la base **LactMed (37)**, le **tofacitinib** pourrait être utilisé avec précaution pendant l'allaitement, en raison de son faible passage dans le lait maternel et de l'absence d'effets indésirables rapportés chez les rares nourrissons exposés. Il reste néanmoins recommandé **d'éviter l'allaitement dans les 18 heures suivant la prise.**

c. Homme en âge de procréer

Chez l'homme désirant concevoir, il n'existe à priori pas de risque à l'utilisation des JAKi, sous réserve de données très limitées (30) qui n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation fœtale, de fausse couche ou de mort fœtale (1,12,18–20,23,38–40).

Il n'y a pas de donnée sur l'exposition paternelle au deucravacitinib.

Un changement pour une alternative thérapeutique mieux connue chez l'homme désirant concevoir peut se discuter au cas par cas (30).

d. Fertilité

Aucun effet de l'upadacitinib, du deucravacitinib et du ritlécitinib sur la fertilité n'a été retrouvé dans les études précliniques (5,8).

Concernant le tofacitinib et le baricitinib, il existe une influence potentielle sur la fertilité des femelles, sans effet démontré sur la fertilité des mâles (5,8,10,11).

L'abrocitinib a entraîné une réduction temporaire de la fertilité des femelles (6,8), réversible 4 semaines après la dernière dose, sans effet sur la fertilité des mâles.

Il n'y a pas d'études sur la fertilité humaine.

En pratique – inhibiteurs de JAK

Femmes en âge de procréer et grossesse

- A éviter voire contre-indiqués chez la femme enceinte.
- Contraception fortement recommandée sous traitement, à poursuivre jusqu'à 1 à 4 semaines après l'arrêt.

Allaitement

A éviter voire contre-indiqué.

Hommes en âge de procréer

- Pas de contre-indication à leur poursuite chez les hommes traités.
- Pour le deucravacitinib, absence de donnée permettant de se prononcer.

Références

1. Selinger C, Laube R, Limdi JK, Headley K, Kent A, Kok K, et al. Appropriateness of small molecule agents for patients with IBD of childbearing age - a RAND/UCLA appropriateness panel. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024;17:17562848241299737.
2. 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.
3. Mitrova K, Julsgaard M, Augustijns P, Cerna K, Mahadevan U, Duricova D, et al. Tofacitinib in pregnancy: assessing pregnancy and infant outcomes, cord blood, and breast milk concentrations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(1):163-165.e3.
4. Duricova D, Sonnenberg E, Augustijns P, Mitrova K, Anderson PO, et al. Upadacitinib in mothers with inflammatory bowel disease: placental transfer and breast milk excretion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(1):163-165.e3.
5. 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.
6. Bowman CJ, Champion SN, Catlin NR, Nowland WS, Stethem CM, Radi ZA, et al. Reversible effects on female rat fertility with abrocitinib, a Janus kinase 1 inhibitor. *Birth Defects Res*. 2024;116(5):e2345.
7. Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1185-94.
8. European Medicines Agency (EMA). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
9. Monfared N, Gold M, Carbery I, Laube R, Selinger CP. Reproductive Safety Issues of Novel Small Molecules for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;13(1):34.
10. 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.
11. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patrino 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.
12. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs*. 2020;80(11):1085-100.
13. Cheng V, Amiri N, Cheng V, Ellis U, Cragg JJ, Harrison M, et al. Pregnancy outcomes of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs among patients with autoimmune diseases: a scoping review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025;77(7):916-27.
14. Fernández-Sánchez M, Ribes-Artero H, Romá-Sánchez E, Gómez-Portero MR, Guerrero-Hurtado E, García-Pellicer J, et al. Fetal exposure to tofacitinib during the first trimester: A healthy newborn case report. *Birth Defects Res*. 2021;113(17):1275-9.
15. Chaparro M, Ceballos D, Vicente R, Gisbert JP. Experience of tofacitinib use in pregnancy in patients with ulcerative colitis. *Clin Drug Investig*. 2024;44(4):285-8.
16. Arzivian A, Zhang E, Laube R, Leong R. First-trimester exposure to tofacitinib in ulcerative colitis: A case report of a healthy newborn and literature review. *Clin Case Rep*. 2024;12(4):e8764.

17. Gordon ER, Hanson M, Bhutani T, Mesinkovska NA. Current evidence on safety of Janus kinase inhibitors in pregnancy and lactation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2025;92(5):1082-4.
18. 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.
19. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39(8):755-62.
20. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(12):2494-500.
21. Mahadevan U, Levy G, Gensler L, Ali M, Lacerda AP, Wegrzyn L, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Treated with Upadacitinib: Analysis of Data from Clinical Trials and Postmarketing Reports. *Drug Saf*. 2024;47(10):1039-49.
22. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S. Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X19899296.
23. Bergamini B, Seneschal J, Meyers KJ, Durand F, Haladyj E, Espinosa G, et al. Pregnancy outcomes in patients exposed to baricitinib in clinical trials and during postmarketing surveillance. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):767-9.
24. Mitrova K, Kostrejova M, Zdychyncova K, Lukas M, Duricova D. Effect of tofacitinib exposure in utero and during breastfeeding on the immune status of exposed child. *J Crohns Colitis*. 2025;19(4):jjaf049.
25. Ernest-Suarez K, Murguía-Favela LE, Novak KL, Panaccione R, Constantinescu C, Seow CH. Normal Infant Immunologic Assessment and Uneventful Live Rotavirus Vaccination Despite Continuous Tofacitinib Exposure In Utero and During Breastfeeding. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(1):otae006.
26. Rowan C, Yeaman F, Ernest-Suarez K, Martin ML, Panaccione R, Shukla T, et al. Tofacitinib as a Rescue Therapy for Ulcerative Colitis in Pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(5):868-70.
27. Huang H, Wang Y, Han L, Wu Y, Li C. JAK inhibitors and pregnancy in autoimmune disease: safety insights from existing evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;1-3.
28. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, Hong CH, Jack CS, Jain V, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(6):1135-48.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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>
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Julsgaard M, Mahadevan U, Vestergaard T, Mols R, Ferrante M, Augustijns P. Tofacitinib concentrations in plasma and breastmilk of a lactating woman with ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(8):695-7.
37. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
38. Fischer-Betz R, Østensen M. Biologics and small molecules in the management of psoriatic arthritis: Reproduction related issues in female and male patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(8):979
39. 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.
40. 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.