



*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**

### **Méthotrexate**

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

Du fait de ses propriétés immunomodulatrices, il constitue un traitement de choix et souvent de première intention en dermatologie dans des pathologies comme le psoriasis ou la pelade.

#### **a. Femmes en âge de procréer et grossesse**

L'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre est associée à un risque élevé de fausse couche (jusqu'à 40%) et de malformations foétales, rapportées même à posologies considérées « faibles » ( $\leq 30$  mg/semaine) (1), jusqu'à 3 fois supérieur à celui de la population générale (2,3).

Le tableau malformatif le plus fréquemment décrit (« embryofœtopathie à l'aminoptérine ») associe (1,4) des atteintes crânielles (crâniosténose, hypoplasie de certains os, microcéphalie), une dysmorphie faciale, des malformations des membres, des cardiopathies congénitales et, plus rarement, des atteintes rénales et/ou uro-génitales. L'exposition au premier trimestre a aussi été associée à des anomalies de fermeture du tube neural.

Bien que certaines études sur plusieurs centaines de grossesses n'ont montré que peu ou pas d'augmentation significative du risque de fausse couche ou de malformations foétales à des doses considérées « faibles » chez des femmes exposées en période pré-conceptionnelle et pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (5–8), une dose minimale ne peut être définie et **le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse.**

Concernant l'exposition en fin de grossesse, peu de données ont été publiées mais il existe un risque théorique d'effets indésirables infectieux, hépatiques et hématologiques pour le fœtus (1). Il existe également des cas de RCIU, de mort foétale (1,3) et de retards neurodéveloppementaux (9,10).

**Chez la femme en âge de procréer**, si le traitement par méthotrexate s'avère nécessaire, il faut donc s'assurer de l'absence de grossesse avant de le débiter, mais aussi de souhait de grossesse à court terme. Une contraception efficace est préconisée ainsi qu'une information sur la nécessité de ne pas débiter une grossesse sous traitement.

**Le délai entre l'arrêt du méthotrexate et le début de la conception en cas de désir de grossesse est sujet à controverse.**

La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est d'environ 3-4h, il est donc théoriquement éliminé en une vingtaine d'heures. Ainsi, une conception serait en principe possible environ une journée après la fin du traitement (1).

Cependant, le méthotrexate et ses métabolites pourraient être stockés dans les organes comme le foie ou le rein (11). Ainsi, les recommandations internationales préconisent généralement de suspendre le traitement entre 1 et 3 mois avant la conception (6,7,12–15), jusqu'à 6 mois pour le RCP (3).

Dans une étude prospective multicentrique sur 130 patientes traitées par des doses « faibles » de méthotrexate, aucun effet tératogène par rapport à la population non traitée n'a été observé si le traitement était arrêté dans les 3 mois et 24h avant la conception (5). Tenant compte de ces données, le CRAT préconise de poursuivre la contraception jusqu'à la fin du traitement, la conception étant possible dès l'arrêt de la contraception (1).

Si la conception a eu lieu plus de 24h après l'arrêt du méthotrexate, le praticien peut ainsi se montrer rassurant vis-à-vis du risque malformatif.

**En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement**, il faut l'arrêter le plus rapidement possible. Il convient d'évaluer le risque malformatif au cas par cas en tenant compte de la dose et de la chronologie de la prise, sans proposer d'interruption thérapeutique de grossesse systématique (7,16), en particulier en cas de dose considérée « faible » (7) (17). Si la grossesse est poursuivie, un dépistage échographique prénatal ciblé sur les malformations suscitées est préconisé tout au long de la grossesse (1,3,7,10). Il faudra aussi proposer une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/jour dès l'arrêt du traitement jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre pour limiter le risque d'anomalie de formation du tube neural (6,13).

#### **b. Allaitement**

Le méthotrexate à doses immunomodulatrices aurait un passage très faible dans le lait maternel à hauteur de < 1% de la dose maternelle (1,18,19).

Bien que le peu de données disponibles ne rapporte pas d'effets indésirables chez les enfants allaités (7,12,18,20), il existe un risque théorique hématologique et hépatique, d'autant plus chez le nouveau-né chez qui la fonction rénale reste immature.

Au vu des éléments disponibles, selon le CRAT et LactMed, **l'allaitement sous méthotrexate est possible en attendant, par prudence, 24h** (réduction de 40% de la dose théorique administrée à l'enfant) **après l'administration du traitement** (1,10). Il peut se discuter une surveillance de la numération formule sanguine, de la fonction rénale et hépatique chez le nourrisson.

Les dernières recommandations de l'EULAR 2025 (12) considèrent que l'allaitement est possible sous méthotrexate à faible dose ( $\leq 25$  mg/semaine) en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ces recommandations sont en désaccord avec le RCP qui contre-indique l'allaitement, comme la plupart des recommandations actuelles du fait de données insuffisantes disponibles (6,7,13,15,16,20–22).

#### **c. Homme en âge de procréer**

Les études chez l'animal et sur cellules humaines in vitro ont montré une potentielle génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être exclu (3).

Chez l'humain, l'index de fragmentation de l'ADN spermatique de patients traités par méthotrexate à faibles doses n'est pas significativement augmenté comparé à des volontaires sains (1).

Par ailleurs, le peu de données disponibles n'indique pas de risque accru de malformations, de fausses couches, de prématurité ou de petit pour l'âge gestationnel à la suite d'une exposition paternelle à faibles doses (1,3,7,14,23,23–34), même dans les 3 mois précédant le début de la grossesse.

Il n'y a pas non plus d'augmentation des cancers ou des troubles du neurodéveloppement chez les enfants suivis jusqu'à 6.5 ans conçus par des pères sous méthotrexate (1,35).

Cependant, en raison de ce caractère mutagène théorique, la plupart des recommandations préconisent d'éviter une conception sous traitement pendant au **moins 3 mois** après l'arrêt du traitement (un cycle de spermatogenèse) et d'utiliser une contraception efficace (2,3,11,14,16,20,21,36).

Néanmoins, devant des données rassurantes (plus de 1500 grossesses), **la dernière recommandation du CRAT de janvier 2025 (1) indique que le traitement paternel par méthotrexate peut être poursuivi chez un patient désirant concevoir** et qu'en cas de conception sous traitement ou dans les 3 mois précédant l'arrêt, le praticien peut se montrer rassurant vis-à-vis du risque malformatif. Il ne serait donc pas nécessaire d'organiser un suivi obstétrical différent qu'à l'habitude (1), contrairement à ce qui était préconisé auparavant.

Cette recommandation est en accord avec les dernières recommandations de l'EULAR de 2025 (12) qui autorise la poursuite du méthotrexate à petite dose  $\leq 25$  mg/semaine chez les hommes souhaitant concevoir.

La quantité de méthotrexate présente dans le sperme est théoriquement très faible. De ce fait, aucune précaution particulière n'est justifiée si un traitement paternel est poursuivi en cours de grossesse de sa partenaire (1).

#### **d. Fertilité**

##### Femmes

La majorité des données est rassurante quant à l'influence du méthotrexate sur la fertilité féminine, en particulier aux posologies utilisées dans les maladies inflammatoires (2,37). Il peut cependant entraîner un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée (3). A doses élevées, il pourrait réduire de façon réversible la fertilité en influençant l'ovogénèse et la sécrétion hormonale (3,14).

##### Homme

Les données, encore peu nombreuses, sont divergentes quant à l'influence du méthotrexate sur la fertilité masculine (14,26,38,39).

Il existe des cas d'oligo- ou azoospermie chez patients traités à faible ou forte dose, réversibles après l'arrêt du traitement (3,11,13,20,27,28,36). En revanche, des études plus récentes chez des patients traités à faibles doses ne mettent pas en évidence d'impact négatif du méthotrexate sur les paramètres spermatiques (1,30,32,40,41).

Selon le CRAT (1), une préservation de fertilité pourrait être discutée avant l'instauration du traitement selon la situation clinique.

### ***En pratique – méthotrexate***

#### ***Femmes en âge de procréer et grossesse***

- Si le traitement par méthotrexate s'avère nécessaire, il faut s'assurer de l'absence de grossesse et de souhait de grossesse à court terme avant de le débuter.
- **Une contraception efficace est préconisée** avec une conception théoriquement possible 24H après son arrêt mais en pratique, il est préférable d'attendre la fin du cycle en cours.

#### ***En cas de découverte de grossesse sous méthotrexate***

- Arrêter le plus rapidement possible.
- Évaluer le risque malformatif au cas par cas en tenant compte de la dose et de la chronologie de la prise, sans proposer d'interruption thérapeutique de grossesse systématique, en particulier en cas de dose considérée « faible » ( $\leq 30$  mg/semaine).
- Si la grossesse est poursuivie : prévoir un dépistage échographique prénatal ciblé sur les malformations suscitées et proposer une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/jour dès l'arrêt du traitement jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre pour limiter le risque d'anomalie de formation du tube neural.

#### ***Allaitement***

Attendre 24h après l'administration du méthotrexate pour allaiter.

#### ***Hommes en âge de procréer***

- Le traitement paternel par méthotrexate peut être poursuivi chez un patient désirant concevoir.
- En cas de conception sous traitement ou dans les 3 mois précédant l'arrêt, le praticien peut se montrer rassurant vis-à-vis du risque malformatif, sans nécessité de suivi obstétrical spécifique.

## Références

1. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
2. Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Disponible sur: <https://cri-net.com/>
3. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
4. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):238-46.
5. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-10.
6. 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.
7. 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.
8. Cooper WO, Cheetham TC, Li DK, Stein CM, Callahan ST, Morgan TM, et al. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):444-50.
9. Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology*. 1999;60(1):10-2.
10. Balakirski G, Gerdes S, Beissert S, Ochsendorf F, von Kiedrowski R, Wilsmann-Theis D. Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(5):653-83.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Kanatoula DD, Bodner E, Ghoreschi K, Meier K, Solimani F. Non-biologic immunosuppressive drugs for inflammatory and autoimmune skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(3):400-21.
16. 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.
17. United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS). Disponible sur: <https://uktis.org/>
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):757-63.
24. 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.
25. Egeberg A, Gislason GH, Nast A. Birth Outcomes in Children Fathered by Men Treated with Immunosuppressant Drugs before Conception-A Danish Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1790-2.
26. 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.
27. Kumar P, Das A, Lal NR, Jain S, Ghosh A. Safety of important dermatological drugs (retinoids, immune suppressants, anti androgens and thalidomide) in reproductively active males with respect to pregnancy outcome: A brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(5):539-46.
28. Zarén P, Turesson C, Giwercman A. Methotrexate use among men-association with fertility and the perinatal health of their children: a Swedish nationwide register study. *Fertil Steril.* 2023;120(3 Pt 2):661-9.
29. 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.
30. 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.
31. Grosen A, Kelsen J, Hvas CL, Bellaguarda E, Hanauer SB. The influence of methotrexate treatment on male fertility and pregnancy outcome after paternal exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):561-9.
32. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, Friedman S, Kammerlander H, Nørgård BM. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol.* 2017;74:219-23.

33. Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, Fidler HH, de Bruin-Weller MS, Spuls PI. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):866-77.
34. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, Torp-Pedersen A, Askaa B, Nielsen TK, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcome After Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):707-14.
35. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, Jølvig LR, de Silva P, Nørgård BM. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring-A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol*. 2017;73:196-200.
36. Cao RH, Grimm MC. Pregnancy and medications in inflammatory bowel disease. *Obstet Med*. 2021;14(1):4-11.
37. De Cock D, Brants L, Soenen I, Pazmino S, Bertrand D, Stouten V, et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):873-8.
38. Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, Adrichem R, Zirkzee E, et al. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1068-75.
39. 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.
40. 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.
41. 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.