

Utilisation et incidence des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse

Anne Pham-Huy MD, Karina A. Top MD, Cora Constantinescu MD, Cynthia H. Seow MBBS, Darine El-Chaâr MD

■ Citation : *CMAJ* 2021 July 26;193:E1129-36. doi : 10.1503/cmaj.202391-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.202391

Les agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux, parfois appelés produits biologiques, ont révolutionné le traitement et la qualité de vie de nombreux patients atteints de maladies inflammatoires et auto-immunes¹. Compte tenu des données émergentes concernant l'innocuité de ces agents avant la conception, puis durant la grossesse et l'allaitement, les personnes fertiles les utilisent de plus en plus pour maintenir leur maladie en rémission.

Les agents biologiques ont la structure d'une immunoglobuline G (IgG); ils se lient à des récepteurs ou à des molécules inflammatoires clés et peuvent moduler l'inflammation en inhibant la production de cytokines et en influant sur la circulation des lymphocytes, la costimulation du blocage des signaux ou l'épuisement des lymphocytes B. Les agents biologiques sont devenus le traitement standard de nombreuses maladies, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, dont ils ont révolutionné les soins cliniques. On dispose à présent d'un plus grand nombre d'agents biologiques dotés d'indications cliniques plus larges, il devient donc difficile de rester au courant des caractéristiques de chacun et de ses effets sur le système immunitaire (tableau 1).

La plupart des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux franchissent facilement la barrière placentaire^{2,3}, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur utilisation durant la grossesse et leur incidence sur le fœtus et le nourrisson. On a donc eu tendance à les éviter durant la grossesse. Or, au cours de la dernière décennie, les traitements ont davantage été utilisés pour mieux maîtriser la maladie chez les personnes enceintes afin d'améliorer les résultats maternels et fœtaux. On sait que l'atteinte d'une rémission clinique est l'un des meilleurs prédicteurs d'une issue favorable de la grossesse⁴⁻⁷, et la stabilisation de la maladie, surtout au cours des 6 mois précédant la conception, a été associée à de meilleurs résultats chez la mère et le fœtus⁸⁻¹⁰. Cela a donné lieu à une utilisation accrue des agents biologiques avant la conception, puis durant la grossesse et le post-partum, avec des objectifs établis en fonction de cibles précises selon chaque maladie¹¹⁻¹⁴. De plus en plus d'études de cohorte, de registres cliniques et de revues

Points clés

- De plus en plus de personnes atteintes de maladies inflammatoires ou auto-immunes utilisent des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux avant la conception, et durant la grossesse et l'allaitement.
- Une minorité d'agents biologiques peuvent donner lieu à des anomalies immunologiques et hématologiques chez le nourrisson exposé.
- Pour les nourrissons exposés aux agents biologiques, les lignes directrices cliniques recommandent généralement d'éviter les vaccins vivants au cours des 6–12 premiers mois de vie, mais selon les données émergentes, les vaccins antirotavirus vivants peuvent être administrés sécuritairement à des nourrissons exposés s'ils ont une fonction immunitaire normale.
- Un transfert minime des agents biologiques vers le lait maternel signifie que l'allaitement semble sécuritaire.
- De plus en plus, la prise en charge des personnes enceintes et des nourrissons exposés à des agents biologiques relève de cliniques multidisciplinaires spécialisées.

systématiques font état de l'innocuité des agents biologiques à base d'anti-FNT (facteur de nécrose tumorale) durant la grossesse, regroupant pour la plupart des patientes atteintes de MII^{3,15-17}. Curieusement, les recommandations des sociétés spécialisées divergent en ce qui concerne les agents à utiliser et le moment de leur suspension^{4-6,18,19}.

En nous reportant aux données probantes émergentes concernant les effets potentiels ou signalés des agents biologiques sur le fœtus et le nourrisson (encadré 1), nous abordons ici les soins pour les personnes qui prennent des agents biologiques durant la grossesse et pour les nourrissons exposés.

Sur quelles données probantes et lignes directrices la prescription d'agents biologiques durant la grossesse s'appuie-t-elle?

Malgré les données émergentes, il y a trop peu de données probantes pour appuyer la prescription systématique d'agents

Tableau 1 : Caractéristiques des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux et indications cliniques

| Type d'agent biologique | Nom du médicament | Structure | Indication clinique * |
|-------------------------|--------------------|---|--|
| Anti-FNT α | Infliximab | IgG1chimérique anti-FNT α | Polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, psoriasis en plaques |
| | Adalimumab | IgG1 recombinante humanisée anti-FNT α | Polyarthrite rhumatoïde, AIJ polyarticulaire, arthrite psoriasique, spondylite ankylosante, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, hidradénite suppurée, psoriasis en plaques, uvéite |
| | Golimumab | IgG1 humanisée anti-FNT α | Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylite ankylosante, spondylarthrite axiale non radiographique, colite ulcéreuse |
| | Certolizumab pégol | Anticorps recombinant humanisé dirigé contre le fragment de liaison à l'antigène de l'anti-FNT α | Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylite ankylosante, psoriasis en plaques |
| | Étanercept | Protéine de fusion recombinante humaine dimère, récepteur du FNT α -IgG1 | Spondylite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, AIJ polyarticulaire, arthrite psoriasique, psoriasis en plaques |
| Anticytokine | Ustékinumab | IgG1 humanisée anti-IL-12 et IL-23 | Psoriasis en plaques, arthrite psoriasique, maladie de Crohn, colite ulcéreuse |
| | Tocilizumab | IgG1 humanisée anti-récepteur IL-6 | Polyarthrite rhumatoïde AIJ polyarticulaire et systémique, artérite à cellules géantes |
| | Canakinumab | IgG1 humaine anti-IL-1 β | CAPS, TRAPS, Syndrome Hyper-Ig-D, MKD, FMF, AIJ systémique |
| Anti-intégrine | Védolizumab | IgG1 humanisée anti-intégrine α 4 β 7 | Colite ulcéreuse, maladie de Crohn |
| | Natalizumab | IgG4 humanisée anti-sous-unité de l'intégrine α 4 | Sclérose en plaques |
| Anti-lymphocytes B | Rituximab | IgG1anti-CD20 | Polyarthrite rhumatoïde, lymphome non Hodgkinien, leucémie lymphocytaire chronique, granulomatose avec polyangéite |
| | Bélimumab | IgG1 humaine anti-facteur d'activation des lymphocytes B | Lupus érythémateux disséminé |

Remarque : AIJ = arthrite idiopathique juvénile, CAPS = syndrome périodique associé à la cryopirine, FMF = fièvre méditerranéenne familiale, FNT = facteur de nécrose tumorale, Ig = immunoglobuline, IL = interleukine, MKD = Déficit en mévalonate kinase, Syndrome hyper-IgD = syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D, TRAPS = syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale.
*Utilisation hors indication.

Encadré 1 : Données utilisées pour la présente synthèse narrative

Nous avons procédé à une revue documentaire des études cliniques et précliniques dans PubMed publiées entre janvier 2005 et février 2021. Nous avons procédé à une interrogation pour recenser les articles relatifs à l'utilisation des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse à partir des mots clés suivants en langue anglaise : biologics, monoclonal antibody biologics, pregnancy, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab, ustekinumab, rituximab et neonatal outcomes. Étant donné la rapide émergence des données sur ce sujet, nous avons aussi consulté et sélectionné des résumés, des lignes directrices d'experts publiées et des rapports de cas. Nous avons aussi passé en revue les bibliographies des articles de revues prestigieuses dans les domaines de la gastro-entérologie, de la rhumatologie et de la dermatologie. Les articles récents ont été privilégiés pour la présente revue, car ils représentent les données les plus à jour.

biologiques durant la grossesse, à part les anti-FNT. Si certaines études prospectives regroupant de 100 à 200 personnes enceintes présentant une activité stable de MII ont montré qu'il est possible

de cesser sécuritairement le traitement par anti-FNT α sans complications²⁰⁻²², d'autres ont affirmé que l'arrêt du traitement pendant la grossesse accroît le risque de récurrence de la maladie^{23,24}, ce qui a des conséquences négatives pour le nourrisson, par exemple, prématurité et faible poids à la naissance²⁵.

Les risques associés à l'exposition fœtale devraient être mis dans la balance avec le risque de poussée de la maladie chez la personne enceinte, et ces risques différeront selon la gravité de la maladie sous-jacente, le risque de complications et d'hospitalisation et le type d'agent biologique. À l'heure actuelle, des sociétés préconisent l'arrêt de certains agents biologiques durant la grossesse, en général à la fin du deuxième ou au début du troisième trimestre, dans le but de réduire l'exposition du fœtus aux médicaments^{5,6,18,19}. Selon les énoncés consensuels émanant de Toronto pour la prise en charge des MII durant la grossesse⁴, le cheminement clinique pour les MII durant la grossesse²⁶ et le registre multicentrique PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes)¹⁵, en raison des risques associés à la détérioration de l'état de la mère et du fœtus et du risque d'une éventuelle perte de réponse à un médicament efficace (formation d'anticorps dirigés contre l'agent biologique après sa suspension)^{27,28}, le maintien du traitement

par anti-FNT α tout au long de la grossesse semble surclasser les risques pour le fœtus qui y serait exposé^{4,15,16,26,29}. Cela diffère d'autres lignes directrices plus anciennes de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite, qui recommandaient la suspension des anti-FNT entre les 24^e et 26^e semaines de la gestation, si possible¹⁸.

Les lignes directrices du Collège américain de rhumatologie préconisent le maintien conditionnel des anti-FNT durant la grossesse, mais l'arrêt des agents biologiques tels que le tocilizumab, l'ustékinumab et le bélimumab¹⁹. La Ligue européenne de lutte contre le rhumatisme (EULAR) suggère quant à elle l'arrêt de l'infliximab et de l'adalimumab à 20 semaines de grossesse et l'arrêt de l'éta nercept à 30–32 semaines de la gestation, tout en précisant qu'il est possible aussi de maintenir le traitement tout au long de la grossesse, si cela est indiqué⁶.

À quel point les agents biologiques franchissent-ils la barrière placentaire et lesquels sont décelables chez le nouveau-né?

Le degré de transfert des agents biologiques au fœtus est variable et dépend de plusieurs facteurs, tels que la structure spécifique de l'agent, la demi-vie, la dose et l'âge gestationnel au moment de la dernière dose. Le transfert est minime durant le premier trimestre et se fait principalement par simple diffusion à travers la barrière placentaire³⁰. Après cette période, les anticorps anti-IgG maternels franchissent en plus grand nombre et plus activement la barrière placentaire, sous la médiation des récepteurs Fc néonataux que l'on retrouve dans le syncytiotrophoblaste placentaire. L'accélération du transfert survient après 36 semaines de gestation^{30,31} et dans l'ordre suivant d'efficacité selon les sous-classes d'IgG : IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2³². Le temps écoulé après la dernière dose de l'agent biologique chez la mère est inversement proportionnel à sa concentration dans le sang de cordon³³.

D'autres études sur le transfert des anticorps de la mère au fœtus³⁴ ont aussi montré que les taux d'agents biologiques à la naissance sont souvent plus élevés chez le nourrisson que chez la mère^{2,33,35–38}. Les taux d'infliximab seraient 2 fois plus élevés chez les nourrissons que chez la mère à la naissance, mais sont généralement indétectables après 3–7 mois de vie^{2,33}. Les taux d'adalimumab chez les nourrissons sont en général 1–1,5 fois plus élevés que les taux maternels à la naissance, et la plupart des études montrent des taux indétectables entre les 3^e et 5^e mois de vie^{3,33,38,39}. L'éta nercept est une protéine de fusion, composée d'un récepteur du FNT dimère joint à un fragment de molécule d'IgG1-Fc. Quelques rapports de cas ayant fait état des taux d'éta nercept mesurés chez des nourrissons exposés ont mentionné des taux faibles à la naissance et des taux indétectables à 12 semaines de vie^{39,40}. Le certolizumab pégol, qui ne contient que la portion Fab de l'IgG et qui est dépourvu de la portion Fc, ne fait l'objet d'aucun transfert transplacentaire actif et ses taux à la naissance sont négligeables^{41,42}. Le védolizumab semble être éliminé du sang en l'espace de 3 mois, selon de très petits rapports de cas^{16,43,44}. Il y a eu très peu de publications sur le transfert et l'élimination des agents biologiques plus récents et il faudra approfondir la recherche dans ce domaine. Le transfert différentiel des agents a mené le Collège américain de rhumatologie à recommander fortement le maintien du traitement par certolizumab durant la grossesse, mais préconise le maintien des autres anti-FNT sur une base conditionnelle seulement¹⁹. Le tableau 2 compare le transfert et l'élimination des agents biologiques chez les nourrissons.

Quels sont les effets négatifs potentiels des agents biologiques durant la grossesse?

La surveillance post-commercialisation de l'infliximab utilisé durant la grossesse ces 20 dernières années n'a révélé aucun effet indésirable grave ou tératogène^{53–57}. Les études de

Tableau 2 : Agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse : transfert, élimination estimée et expérience clinique

| Agents biologiques | Transfert du médicament vers le fœtus | Élimination estimée du médicament chez le nourrisson | Degré d'expérience clinique* | Références |
|--------------------|---------------------------------------|--|------------------------------|------------------|
| Infliximab | Élevé | 3–7 mois | ++++ | 2,15,33,36,44 |
| Adalimumab | Modéré | 3–5 mois | ++++ | 2,15,33,44 |
| Golimumab | Modéré | Inconnu | + | 38 |
| Certolizumab pégol | Minime (diffusion passive) | S.O. | +++ | 2,15,41,42,45–47 |
| Éta nercept | Faible | 0–3 mois | +++ | 39,40 |
| Ustékinumab | Modéré | Inconnu | + | 15,37,38 |
| Védolizumab | Faible à modéré | Probablement < 3 mois | + | 15,38,43,44 |
| Natalizumab | Faible à modéré | Inconnu | + | 15,38,48,49 |
| Rituximab | Modéré à élevé | Inconnu | + | 50,51 |
| Bélimumab | Inconnu | Inconnu | + | 52 |

Remarque : S.O. = sans objet.

*Nous avons catégorisé le degré d'expérience clinique en 4 niveaux selon la taille et la qualité des études : de + = expérience clinique minimale (c.-à-d., petits rapports de cas et séries de cas seulement) à ++++ = solide expérience clinique (c.-à-d., volumineuses études de cohorte prospectives regroupant > 1000 participantes inscrites).

cohorte^{24,58,59} rétrospectives observationnelles et certaines études prospectives^{15,60} ne mentionnent pas non plus d'accroissement du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré ou de malformation congénitale. La volumineuse étude de cohorte prospective PIANO, qui a suivi 1490 grossesses ayant donné lieu à 1431 naissances vivantes, a récemment publié des données sur les résultats à 1 an pour 1010 nourrissons exposés à des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux¹⁵. Les participantes étaient des femmes atteintes de MII traitées par thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine), agents biologiques (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, védolizumab, natalizumab et ustékinumab) ou les deux durant la grossesse ($n = 1111$) et des participantes non exposées à ces médicaments ($n = 379$). Les taux de malformation congénitale, d'avortement spontané, de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et d'infection chez le nourrisson n'ont pas augmenté comparativement au groupe non exposé. Toutefois, le taux de prématurité a été associé à un taux plus élevé d'infection chez les nourrissons.

Les études concernant l'incidence de l'exposition aux anti-FNT durant la grossesse sur les infections ont montré que le risque augmentait chez la mère, mais non chez le nourrisson²⁴, que le risque d'infection était associé à la prématurité plutôt qu'au médicament⁵⁸, et que le traitement d'association (anti-FNT/thiopurines) pouvait exacerber le risque d'infection durant la première année de vie du nourrisson³³. Une revue systématique et méta-analyse regroupant 6963 patientes a montré que les complications en cours de grossesse étaient les mêmes chez les personnes atteintes de MII traitées par agents biologiques et chez celles dans la population générale⁶¹.

Des études sur les personnes atteintes de maladies auto-immunes en Colombie-Britannique, menées à partir de bases de données médico-administratives reliées et d'un registre périnatal, n'ont révélé aucun lien entre l'exposition à divers agents biologiques durant la grossesse et les résultats chez les nourrissons, y compris le risque de prématurité, d'infection et d'anomalie congénitale⁶²⁻⁶⁴. Aucune alerte majeure n'a été mentionnée avec d'autres agents biologiques, tels que le tocilizumab⁶⁵, le canakinumab⁶⁶, l'ustékinumab⁶⁷, le védolizumab⁶⁸ ou le bélimumab⁶⁸, mais les données probantes proviennent principalement de petites études rétrospectives observationnelles et sont de faible qualité^{3,16}.

Une personne traitée par agents biologiques peut-elle recevoir des vaccins durant sa grossesse?

Aucune étude ne s'est penchée sur l'immunogénicité des vaccins chez les personnes enceintes traitées par agents biologiques. L'immunogénicité des vaccins contre la coqueluche et la grippe a été démontrée durant la grossesse. Chez des personnes non gravides atteintes de MII, certains vaccins auraient généré une immunogénicité moindre lors de leur administration concomitante avec des agents biologiques⁶⁹. On encourage néanmoins fortement les cliniciens à suivre les lignes directrices habituelles pour la vaccination durant la grossesse chez les personnes traitées par agents biologiques. Les Comités consultatifs canadien et américain de

l'immunisation recommandent la vaccination contre la coqueluche durant chaque grossesse, indépendamment des antécédents vaccinaux contre cette maladie^{70,71}. Les vaccins vivants sont contre-indiqués durant la grossesse, indépendamment de la prise d'agents biologiques. Durant la saison de la grippe, on recommande l'administration de vaccins inactivés contre la grippe saisonnière⁷². Les données cliniques émergentes appuient l'utilisation des vaccins contre le SRAS-CoV-2 durant la grossesse, particulièrement les vaccins à ARNm. Plusieurs sociétés de spécialistes (p. ex., la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et l'Ordre des obstétriciens et gynécologues des États-Unis) ont suggéré d'offrir le vaccin contre le SRAS-CoV-2 aux personnes enceintes, étant donné que la grossesse représente un facteur de risque à l'égard de la forme grave de la COVID-19 et de l'hospitalisation, y compris aux unités de soins intensifs^{73,74}.

Quels sont les effets de l'exposition à des agents biologiques in utero chez les nourrissons?

La distribution et l'élimination des agents biologiques peuvent se faire différemment chez les nourrissons et chez les adultes⁷⁵. Aucun agent biologique n'est actuellement autorisé chez les nourrissons. On comprendra que les professionnels de la santé s'inquiètent de l'incidence potentielle de ces agents sur le système immunitaire en développement du nourrisson exposé et sur sa réponse aux infections et aux vaccins. Une étude de cohorte prospective regroupant 80 personnes atteintes de MII a fait état d'un risque 3 fois plus grand d'infection (surtout des infections légères et autorésolutives des voies respiratoires supérieures) chez les nourrissons exposés concomitamment à des agents biologiques et à des thiopurines, comparativement à des agents biologiques seuls³³. Ces résultats diffèrent de ceux de l'étude de cohorte PIANO, plus volumineuse, qui n'a observé aucun accroissement du risque lié au traitement d'association¹⁵. Diverses infections, pour la plupart non compliquées et autorésolutives, ont aussi été mentionnées dans de petites séries de cas de nourrissons exposés à des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux (même si les infections ayant nécessité l'hospitalisation ont été rares)⁷⁶⁻⁷⁸. Des cytopénies marquées (p. ex., neutropénie, lymphopénie et anémie) ont été signalées à la naissance chez des nourrissons exposés au natalizumab^{48,79}, au rituximab⁸⁰ et, en de rares occasions, à l'infliximab⁸¹. On peut envisager un dépistage au moyen de formules sanguines complètes chez certains nourrissons exposés. Une étude sur les réponses immunitaires des nourrissons exposés à des anti-FNT α a mentionné la présence de lymphocytes T et B auxiliaires plus immatures qui se sont normalisés à 12 mois de vie⁸². La déplétion lymphocytaire B a été bien documentée chez les nourrissons exposés au rituximab et au bélimumab^{50,51,83}.

Les personnes qui prennent des agents biologiques devraient-elles continuer d'allaiter?

Toutes les sociétés de spécialistes s'entendent pour dire que le risque associé à l'utilisation des anti-FNT durant l'allaitement est

faible étant donné que la sécrétion d'IgG1 et le transfert de l'agent dans le lait maternel sont minimes. De manière générale, l'utilisation des agents biologiques ne devrait pas influencer sur la décision d'allaiter, et l'allaitement ne devrait pas influencer sur la décision d'utiliser ces médicaments^{4,15,18,84}. Plusieurs études, y compris des études multicentriques prospectives, ont documenté la présence de quantités d'agents biologiques décelables, mais minimes dans le lait maternel^{52,56,85,86}. Même si on maintient les agents biologiques chez la mère qui allaite, les taux sériques chez les nourrissons exposés diminuent de manière constante après la naissance jusqu'à devenir indécelables⁸⁷. Et les enzymes protéolytiques digestives du nourrisson se chargeront de décomposer et neutraliser encore davantage toute quantité minime de médicament ingéré; la quantité subséquemment absorbée par le nourrisson est jugée très faible et sans aucune portée clinique^{87,88}. Pour d'autres agents, tels que le bélimumab, l'abatacept, le tocilizumab, le rituximab et l'ustékinumab, certaines sociétés de spécialistes recommandent d'être prudents^{19,89} ou de les éviter durant l'allaitement jusqu'à ce qu'on dispose de rapports d'innocuité plus complets⁵.

Devrait-on vacciner les nourrissons exposés à des agents biologiques?

Tous les nourrissons exposés devraient recevoir des vaccins inactivés, conformément au calendrier vaccinal habituel. Quelques petites études ont évalué l'immunogénicité des vaccins et ont fait état des mêmes titres normaux d'anticorps protecteurs chez les nourrissons exposés et non exposés³⁶. Deux études ont montré des taux d'anticorps anti-Hemophilus influenzae type B (Hib) post-vaccination plus faibles chez les nourrissons exposés que chez les nourrissons non exposés^{90,91}. La plupart des lignes directrices recommandent d'éviter tous les vaccins vivants pendant les 6–12 premiers mois de vie^{4,5,18,33,92}. Un seul cas de bécégite disséminée a été signalé chez un nourrisson exposé à l'infliximab après l'administration d'un vaccin BCG vivant atténué⁹³. Toutefois, des études de cohorte sur des nourrissons ayant reçu le vaccin BCG n'ont signalé aucune complication grave^{74,94,95}. Au Canada, le seul vaccin vivant administré de manière systématique avant l'âge de 6 mois est un vaccin antirotavirus. Selon l'expérience clinique accumulée, le vaccin antirotavirus peut être administré sécuritairement à certains nourrissons exposés à des agents biologiques, même s'ils sont encore décelables dans le sérum. Des séries de cas^{65,82} et plus récemment, des études de cohorte^{59,76,96} ont décrit des nourrissons exposés qui ont reçu ce vaccin sans complications graves, comme l'infection à rotavirus associée au vaccin^{83,97–99}. L'infection à rotavirus associée au vaccin vivant atténué affecte principalement les patients déjà atteints de déficit immunitaire combiné sévère^{100–102}, ce qui laisse supposer que cette complication s'observe davantage chez les enfants atteints d'une grave carence en lymphocytes T et B, et non d'autres anomalies immunitaires ou d'immunosuppression légère^{103–105}. On recommande une évaluation de la fonction immunitaire par des spécialistes avant d'envisager l'administration de vaccins antirotavirus, en portant une attention particulière à l'exposition spécifique à des médicaments. Cette

information doit ensuite guider la discussion sur le rapport risques–avantages et le bien-fondé de la vaccination en question^{103,106}. Si le nourrisson exposé ne peut pas être évalué, il faut éviter les vaccins vivants pendant les 6–12 premiers mois de vie. Dans certains cas (p. ex., déplacements ou éclosons locales), il faut mesurer le risque théorique associé aux vaccins vivants avant l'âge de 12 mois et le risque d'exposition à une infection naturelle. Les vaccins vivants sont généralement autorisés après l'âge de 12 mois, lorsque tous les types d'agents biologiques ont été éliminés de la circulation du nourrisson.

Quels soins faut-il administrer au nourrisson qui a été exposé à des agents biologiques?

Le fait qu'on n'ait pas signalé d'effets indésirables chez le nourrisson exposé ne signifie pas que le risque est nul. Les nourrissons exposés à des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux bénéficieraient d'un suivi auprès d'un professionnel de la santé qui connaît l'incidence possible de l'exposition in utero. Le suivi doit être individualisé en fonction des caractéristiques de l'exposition à l'agent, du traitement immunosuppresseur maternel concomitant et de l'exposition postnatale potentielle à des maladies infectieuses. Il existe des cliniques pédiatriques spécialisées dans certains centres de soins tertiaires où les nourrissons exposés à des agents biologiques in utero peuvent être évalués pour d'autres aspects de leurs soins, comme la consignation d'une protection adéquate conférée par les vaccins administrés (p. ex., après une exposition au rituximab) ou la vérification de l'innocuité de vaccins antirotavirus après un survol de l'exposition aux médicaments, des tests immunologiques et une discussion avec les proches aidants sur le rapport risques–avantages. Ces cliniques spécialisées fournissent également des conseils sur le risque de maladies infectieuses et l'altération de la réponse immunitaire de l'hôte. Un exemple est le Réseau de cliniques de vaccination spéciales du Réseau canadien de recherche sur l'immunisation, qui dispose de cliniques dans 11 centres de soins pédiatriques tertiaires pour offrir une expertise en matière de soins cliniques aux enfants présentant des maladies sous-jacentes qui compliquent l'immunisation, y compris les nourrissons ayant été exposés à des agents biologiques^{107,108}.

Quelles sont les lacunes actuelles sur le plan des connaissances?

Même si aucune alerte clinique importante n'a été lancée concernant l'innocuité des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux chez les nourrissons exposés, une incidence plus subtile sur le développement du système immunitaire pourrait ne s'observer qu'avec leur utilisation prolongée et à grande échelle durant la grossesse. Plusieurs questions demeurent quant aux effets spécifiques des agents biologiques et quant à l'incidence à long terme de l'exposition. Par exemple, le védolizumab, un inhibiteur de la circulation lymphocytaire spécifique à l'intestin, n'exercerait pas d'incidence systémique sur la fonction immunitaire, mais on ignore ses effets sur l'intestin en développement du fœtus ou du nourrisson. Même si les taux sériques sont indécelables, le rituximab, un

agent qui cause la déplétion des lymphocytes B, peut donner lieu à une hypogammaglobulinémie prolongée chez certains patients dont la remontée des lymphocytes B est lente; on ignore quelle en est l'incidence potentielle sur le nourrisson. Le mode d'élimination de plusieurs médicaments demeure inconnu. En terminant, très peu d'études ont porté sur l'incidence à long terme (> 1 an) de l'exposition in utero aux agents biologiques sur l'enfant. Un registre canadien qui recueille des données sur l'innocuité des agents biologiques durant la grossesse et chez les nouveau-nés fournirait des renseignements importants pour orienter la pratique, surtout en ce qui concerne les médicaments qui n'ont pas encore été bien étudiés à ce jour.

Conclusion

Selon les données actuelles, les agents anti-FNT α sont sécuritaires durant la grossesse, sans effets indésirables significatifs pour les mères ou les bébés. En outre, les bienfaits d'une maîtrise constante de la maladie chez les mères se répercutent favorablement sur les résultats maternels et fœtaux. Étant donné leurs modes d'action très différents, il est impossible d'appliquer l'expérience acquise avec les anti-FNT α aux autres agents biologiques. On connaît encore moins les effets d'autres agents durant la grossesse, comme ceux des anti-intégrines, des anticytokines et des bloqueurs de la costimulation des lymphocytes, et le risque d'infections néonatales, les réactions immunitaires et les effets indésirables de la vaccination. Il faudra approfondir la recherche et exercer une surveillance à l'échelle nationale et internationale sur les nouveaux agents biologiques utilisés durant la grossesse et leur incidence sur les nouveau-nés exposés. Les nourrissons exposés devraient aussi être étroitement surveillés.

On met sur pied des cliniques spécialisées pour les soins aux personnes enceintes atteintes de maladies chroniques, en mettant l'accent sur le counseling préconception et l'évaluation de l'innocuité des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Les cheminement cliniques peuvent être consultés pour plus de sûreté. Il faut revoir attentivement l'historique de la maladie de chaque personne en mettant dans la balance les avantages et les risques des traitements médicamenteux pour la mère et pour l'enfant, y compris des agents biologiques, durant la grossesse.

Références

- Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Canada 2018: epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(Suppl 1):S6-16.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92, quiz e24.
- Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V, et al. From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologics. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:221-9.
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57.e1.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1698-702.
- Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
- Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: Prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:724-34.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:153-63.
- Pastore DEA, Costa ML, Surita FG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. *Lupus* 2019;28:1417-26.
- Shand AW, Chen JS, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016;123:1862-70.
- Gonczl L, Bessisow T, Lakatos PL. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? *World J Gastroenterol* 2019;25:6172-89.
- Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:282-7.
- van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:554-61.
- Grine L, de la Brassinne M, Ghislain PD, et al. A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:676-84.
- Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021;160:1131-9.
- Picardo S, Seow CH. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy. *Drugs* 2019;79:1053-63.
- Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of FNT-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107-24.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529-556.
- de Lima A, Zelinkova Z, Van Der Ent C, et al. Tailored anti-FNT therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016;65:1261-8.
- Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318-21.
- Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, et al. Anti-FNT therapy in pregnant women with inflammatory bowel disease: effects of therapeutic strategies on disease behavior and birth outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:93-102.
- Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-FNT therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391-405.
- Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-FNT α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-77.
- Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, et al. The effect of disease activity on adverse birth outcomes in a nationwide cohort of woman treated with biologics for chronic inflammatory bowel disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;10:1011-8.
- Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156:1508-24.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
- Mao EJ, Mahadevan U. The debate is over: continue anti-tumor necrosis factor therapy throughout pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1590-1.
- Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:228-33.
- Saji F, Samejima Y, Kamiura S, et al. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Rev Reprod* 1999;4:81-9.
- Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal — fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:8-14.

33. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151:110-9.
34. Fridén BE, Makiya R, Nilsson BM, et al. The human placental immunoglobulin G receptor and immunoglobulin G transport. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:258-63.
35. Kanis SL, de Lima A, van der Ent C, et al. Anti-FNT levels in cord blood at birth are associated with anti-FNT type. *J Crohns Colitis* 2018;12:939-47.
36. Zelinkova Z, De Haar C, De Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-FNT treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1053-8.
37. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks gestation. *J Crohns Colitis* 2018;12:376-8.
38. Mahadevan U, Martin C, Kane SV, et al. Do infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO registry. *Gastroenterology* 2016;150:S91-2.
39. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: Drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4.
40. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2225-7.
41. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, 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.
42. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228-33.
43. Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:386-8.
44. Flanagan E, Gibson PR, Wright EK, et al. Infliximab, adalimumab and vedolizumab concentrations across pregnancy and vedolizumab concentrations in infants following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;48:386-8.
45. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine* 2016;83:341-3.
46. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
47. Mahadevan U, Abreu MT. 960 certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Gastroenterology* 2009;136:A146.
48. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014;71:891-5.
49. Schneider H, Weber CE, Hellwig K, et al. Natalizumab treatment during pregnancy — effects on the neonatal immune system. *Acta Neurol Scand* 2013;127:e1-4.
50. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426-27.
51. Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MWJ, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:271363. doi: 10.1155/2008/271363.
52. Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, et al. Belimumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and the safety assessment of the infant: a case study. *Breastfeed Med* 2020;15:475-7.
53. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-FNT-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
54. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-54.
55. Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of FNT- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:.
56. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:495-508.
57. Geldhof A, Slater J, Clark M, et al. Exposure to infliximab during pregnancy: post-marketing experience. *Drug Saf* 2020;43:147-61.
58. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-FNT α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:396-403.
59. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-FNT or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:129-38.
60. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: a prospective cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0223603.
61. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Sept. 12. [cyberpublication avant impression] doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.021.
62. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, et al. 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.
63. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, 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;77:869-74.
64. Tsao NW, Hanley GE, Lynd LD, et al. Risk of congenital anomalies in infants born to women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:976-82.
65. Saito J, Yakuwa N, Takai C, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1499-1501.
66. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatol (United Kingdom)* 2017;56:2102-8.
67. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:234-6.
68. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
69. debruyn J, Fonseca K, Ghosh S, et al. Immunogenicity of influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on maintenance infliximab therapy: a randomized trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:638-47.
70. Brophy J, Baclic O, Tunis M. Summary of the NACI update on immunization in pregnancy with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and reduced acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Can Commun Dis Rep* 2018;44:91-4.
71. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory committee on immunization practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131-5.
72. Zhao L, Young K, Gemmill I. Summary of the NACI seasonal influenza vaccine statement for 2019–2020. *Can Commun Dis Rep* 2019;45:149-55.
73. Poliquin V, Castillo E, Boucoiran I, et al. SOGC statement on COVID-19 vaccination in pregnancy. Ottawa: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; 2021 May 25. Accessible ici : https://www.sogc.org/en/content/featured-news/SOGC_Statement_on_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.aspx (consulté le 3 juin 2021).
74. Riley LE, Beigi R, Jamieson DJ, et al. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists; 2021 Apr. 28. Accessible ici : <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19> (consulté le 3 juin 2021).
75. Temrikar ZH, Suryawanshi S, Meibohm B. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of monoclonal antibodies in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2020;22:199-216.
76. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Incidence 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;20:495-501.
77. Seirafi M, Treton X, De Vroey B, et al. Anti-FNT therapy and pregnancy in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study from the GETAID. *Gastroenterology* 2011;140:S175.
78. Johnsson A, Avlund S, Grosen A, et al. Chicken pox infection in a three months old infant exposed in utero to Adalimumab. *J Crohn Colitis* 2013;7:e116-7.
79. Guilloton L, Pegat A, Defrance J, et al. Neonatal pancytopenia in a child, born after maternal exposure to natalizumab throughout pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:301-2.
80. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506.
81. Guiddir T, Fremont ML, Triki TB, et al. Anti-FNT-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2014;134:e1189-93.
82. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, et al. Immunological changes in blood of newborns exposed to anti-FNT α during pregnancy. *Front Immunol* 2017;8:1123.
83. Bitter H, Bendvold AN, Østensen ME. Lymphocyte changes and vaccination response in a child exposed to belimumab during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1692-3.

84. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. Ottawa: Health Canada; updated 2020 Dec. 24. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html> (consulté le 15 mars 2021).
85. Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J, et al. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2014;8:175-6.
86. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696-704.
87. Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:239-56.
88. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:718-9.
89. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. Guidelines BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1693-7.
90. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-FNT- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:951-8.
91. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, et al. Safety of anti-FNT-alpha therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: a controlled, multicenter observation. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:789-96.
92. Immunization in special clinical circumstances. In: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018:85-7.
93. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:603-5.
94. Luu M, Benzenine E, Barkun A, et al. Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-FNT α agents: a French nationwide population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1181-8.
95. Park SH, Kim HJ, Lee CK, et al. Safety and optimal timing of BCG vaccination in infants born to mothers receiving anti-FNT therapy for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020 May 17. [cyberpublication avant impression] doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa099.
96. Chiarella-Redfern H, Lee S, Jubran B, et al. Suboptimal vaccination administration in mothers with inflammatory bowel disease and their biologic-exposed infants. *Inflamm Bowel Dis* 2021 Feb. 20. [cyberpublication avant impression] doi: 10.1093/ibd/izab033.
97. Bendaoud S, Nahon S, Gornet JM, et al. Live-vaccines and lactation in newborn exposed in utero to anti-FNT: a multi-centre French experience in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018(Suppl 1):S527.
98. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:99-105.
99. Bond SJ, Young L, Poulsen K, et al. FR10141 vaccination decisions and incidence of neonatal infections in mothers exposed to biologicals during pregnancy. *Annals Rheum Dis* 2018;77:614-5.
100. Gower CM, Dunning J, Nawaz S, et al. Vaccine-derived rotavirus strains in infants in England. *Arch Dis Child* 2020;105:553-7.
101. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010;28:6609-12.
102. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Slatter M, et al. ESID-0772: Rotavirus vaccine serotype infection in SCID patients following introduction of universal rotavirus vaccination in UK-4 cases. *J Clin Immunol* 2014;Suppl2:S293-4.
103. Dinelli MIS, dos Santos AMN, Weckx LY, et al. Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12951.
104. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, et al. Live vaccine use and safety in Digeorge syndrome. *Pediatrics* 2014;133:e946-54.
105. Perez EE, Boksztanin A, McDonald-McGinn D, et al. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003;112:e325.
106. Alsager K, Jadavji T, Murguia-Favela L, et al. The incidence of in-utero exposure to monoclonal antibody biologic (MAB) agents on infants' immune system and the safety of live rotavirus (RV) vaccine [résumé oral non publié]. Canadian Immunization Conference; 2020 December; Ottawa.
107. Special Immunization Clinic (SIC) Network. Halifax: Canadian Immunization Research Network. Accessible ici : <http://cirnetwork.ca/network/special-immunization/> (consulté le 15 mars 2021).
108. Top KA, Billard MN, Gariépy MC, et al. Immunizing patients with adverse events after immunization and potential contraindications to immunization: A report from the special immunization clinics network. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:e384-91.

Intérêts concurrents : Anne Pham-Huy déclare avoir reçu des honoraires de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique et de l'Université de Calgary pour des présentations. Elle est présidente d'Immunisation Canada. Karina Top est co-investigatrice pour des projets subventionnés par GSK, indépendamment des travaux soumis. Elle déclare également avoir reçu des honoraires de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique, une rémunération du ministère de la Procureure générale de l'Ontario pour avoir témoigné en tant qu'experte et des honoraires à titre de conférencière de l'Association canadienne de la santé publique, indépendamment des travaux soumis. Elle est directrice du Conseil de l'AMMI Canada et membre de l'Association canadienne pour la recherche, l'évaluation et l'éducation en immunisation. Cora Constantinescu déclare avoir reçu des honoraires à titre de conférencière de GSK et Pfizer. Cynthia Seow fait partie de comités consultatifs et déclare avoir reçu des honoraires à titre de conférencière de Janssen, Abbvie, Takeda, Ferring, Shire, Pfizer, Sandoz, Pharmascience. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été soumis à l'examen des paires.

Affiliations : Division d'infectiologie, immunologie et allergie (Pham-Huy), Hôpital pédiatrique de l'Est de l'Ontario; Faculté de médecine (Pham-Huy), Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.; Centre de santé IWK, Division d'infectiologie, Centre canadien de vaccinologie (Top), Halifax, N.-É.; Faculté de médecine de l'Université de Calgary, Division d'infectiologie pédiatrique (Constantinescu); Division de gastro-entérologie et d'hépatologie (Seow), Départements de médecine et de sciences de la santé communautaire, Université de Calgary, Calgary, Alb.; Groupe de recherche OMNI de l'IRHO (El-Chaâr), Programme d'épidémiologie clinique; Service d'obstétrique, gynécologie et soins aux nouveau-nés (El-Chaâr), Hôpital d'Ottawa, Ottawa, Ont.

Collaborateurs : Toutes les auteurs ont contribué à la conception du travail, ont rédigé le manuscrit, en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important; elles ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>.

Correspondance : Anne Pham-Huy, aphamhuy@cheo.on.ca