



## Conduite à tenir en cas de... grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas actuellement recommandés pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. Toutefois, et même si la prudence s'impose, les données rassurantes s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception ; les données concernant les grossesses exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors des 2 $^{\text{e}}$  et 3 $^{\text{e}}$  trimestres sont plus limitées.

Les données concernant les trois anti-TNF $\alpha$  utilisés depuis 10 ans (adalimumab, étanercept et infliximab) sont bien sûr beaucoup plus riches que celles concernant les nouveaux produits arrivés récemment sur le marché (certolizumab pegol) ou en passe de l'être (golimumab), et ces catégories seront traitées séparément.

### Méthotrexate

#### Chez la femme

Chez une patiente sous anti-TNF $\alpha$ , le méthotrexate est souvent associé et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du méthotrexate (1) ; toutefois par prudence, et en raison de son caractère tératogène et des incertitudes quant aux équivalences entre demi-vie plasmatique et demi-vie tissulaire, le **déla**

#### Chez l'homme

Le méthotrexate dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit absolument être **arrêté au moins 3 mois** (un cycle de spermatogénèse = 71-72 jours) **avant la conception** (1).

### Adalimumab, étanercept et infliximab

Les trois anti-TNF $\alpha$  utilisés depuis plusieurs années (adalimumab, étanercept et infliximab) ne sont ni tératogènes chez le singe, ni mutagènes sur les tests précliniques.

Si les données publiées concernant l'aspect malformatif chez des femmes exposées à l'adalimumab ou à l'é

Les données concernant le passage placentaire de l'adalimumab et de l'é

(concentration du cordon à 4 % de la concentration sérique maternelle chez une patiente) (2) sont très rares ; pour l'infliximab, qui passe le placenta, les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes et l'infliximab est détecté jusqu'à 6 mois après la naissance (3, 4). En cas de recours à ce traitement, il est recommandé de programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre (1).

Les données publiées concernant l'impact néonatal lors d'exposition en fin de grossesse à l'adalimumab ou à l'éta nercept sont rares. Pour l'infliximab, les données publiées concernant une exposition lors des 2ème ou 3ème trimestres sont peu nombreuses, mais aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la suite de grossesses exposées jusqu'à l'accouchement.

### 1. En cas de désir de grossesse

#### a) Avant le traitement par anti-TNF $\alpha$

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée.

Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur des anti-TNF $\alpha$  étant alors possible au début de cette grossesse, voir « Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$  »).

#### b) Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$

Les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont :

Durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, éta nercept et infliximab) avant la conception (chez la femme et l'homme) selon les données du RCP

	Durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ avant conception
INFLIXIMAB	6 mois
ADALIMUMAB	5 mois
ÉTANERCEPT	Pas de recommandation

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution».

Les éléments suivants doivent également être pris en compte :

- les délais prolongés avant conception proposés par les RCP exposent à des situations cliniques difficiles (recrudescence de la maladie rhumatismale), ce d'autant plus que le début effectif de la grossesse est souvent retardé ;
- les grossesses menées sous anti-TNF $\alpha$ , et notamment avec l'infliximab, semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans anti-TNF $\alpha$ .

Plusieurs dizaines de grossesses ont été menées à terme sans problème sous anti-TNF $\alpha$ , notamment avec l'infliximab, chez des patientes ayant une maladie de Crohn ou une PR (5-11). Une série américaine de 146 grossesses, principalement chez des patientes traitées par infliximab pour une maladie de Crohn, suggère un déroulement normal des grossesses (11) ; en effet, sur ces 146 grossesses (131 directement exposées à l'infliximab, traitement du partenaire dans 15 cas), les données obtenues chez 96/131 montrent :

- une naissance normale pour 64 (67%) ;
- une fausse couche pour 14 (15%) (dont 8 avant 10 semaines de gestation) ;
- une interruption thérapeutique pour 18 (19%) ;
- l'absence de malformation spécifique (1 tétralogie de Fallot ; 1 malrotation intestinale chez un enfant dont la mère prenait également du léflunomide).

Ces résultats sont comparables à ceux attendus pour la population générale ou pour des patientes ayant une maladie de Crohn non traitée par infliximab.

En 2005 et 2006, plusieurs publications sont venues conforter ces données préliminaires (12-16). La plupart des cas rapportés concernent des patientes exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception ou durant le premier trimestre. Le premier cas de grossesse exposée à l'adalimumab a alors été rapporté (12). La patiente a reçu durant sa grossesse 38 injections hebdomadaires de 40 mg d'adalimumab, traitement poursuivi pendant l'allaitement ; la grossesse s'est déroulée normalement, l'enfant ayant un développement normal à l'âge de 6 mois.

Le registre de la BSR a permis de colliger une série de 32 grossesses sous anti-TNF $\alpha$  lors du traitement d'affections rhumatologiques (91% de PR) (16). Parmi ces grossesses, 23 étaient directement exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception (étanercept : 17, infliximab : 3, adalimumab : 3), 9 d'entre elles recevant également du méthotrexate et 2 du léflunomide ; toutes les patientes sauf 2 (un arrêt de l'étanercept à 20 semaines et une poursuite de l'étanercept durant toute la grossesse) ont interrompu leur traitement. Neuf autres patientes (étanercept : 4, infliximab : 5) avaient interrompu le traitement anti-TNF $\alpha$  en moyenne 5 mois avant la conception (1 à 10 mois). Parmi les 91% de patientes ayant choisi de poursuivre leur grossesse, 76% ont conduit à la naissance d'un enfant en bonne santé et 24% ont occasionné une fausse couche lors du premier trimestre (chiffre attendu dans la population générale), aucune malformation congénitale n'ayant été constatée.

Le registre espagnol (BIOBADASER) a colligé 14 grossesses chez 13 femmes (une

grossesse gémellaire) (7 PR, 4 arthrites juvéniles, 2 rhumatismes psoriasiques ; infliximab : 4, étanercept : 8, adalimumab : 2) (14). L'exposition était de un mois pour l'infliximab, 8 semaines (5 à 14) pour l'éтанercept et 5 semaines (4 à 6,5) pour l'adalimumab ; 7 enfants normaux sont nés, une fausse couche est survenue et 3 interruptions thérapeutiques ont été pratiquées (pas de suivi dans 2 cas, une grossesse en cours).

Toutes ces données rassurantes incitaient à proposer l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  lors de la déclaration de grossesse. Mais un travail présenté au congrès américain de Rhumatologie en Novembre 2007 (17), publiée en 2009 (18), est venu jeter le trouble. Les auteurs ont colligé 41 déclarations à la FDA de malformations congénitales après exposition à un anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse (22 sous étanercept, 19 sous infliximab) ; 15/41 (37%) avaient plus d'une anomalie et 24/41 (59%) présentaient une anomalie pouvant s'intégrer dans le syndrome VACTERL [anomalies Vertébrales, Anales, Cardiaques, Trachéales, oesophagiennes, Rénales, Limbs (des membres)] dont l'incidence dans la population générale est de 1,6/10000 naissances. Toutefois, l'incidence dans cette population sous anti-TNF $\alpha$  ne peut être calculée et il est absolument impossible de tirer des conclusions formelles.

D'autres données, provenant de cas isolés ou de séries (19-24), de registres internationaux (25-30) ou de revues de la littérature (31), sont venues depuis renforcer ce constat d'inocuité de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  au début de la grossesse.

Plusieurs auteurs ont donc proposé, lorsque l'activité de la maladie rhumatismale le justifie, de poursuivre le traitement par anti-TNF $\alpha$  jusqu'au début de la grossesse (32-35)

Pour toutes ces raisons, il semble logique, **si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration du traitement par anti-TNF $\alpha$  le nécessite, d'autoriser la poursuite du traitement anti-TNF $\alpha$  chez la femme jusqu'à la confirmation de la grossesse.**

**L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse, et notamment du 3<sup>ème</sup> trimestre, sera discutée au cas par cas** lorsque l'activité de la maladie rhumatismale met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente.

Chez l'homme, les données de l'effet des anti-TNF $\alpha$  sur la spermatogénèse sont rares. Une étude a montré, chez des hommes traités par infliximab pour une maladie de Crohn, une diminution de la mobilité et des anomalies de forme des spermatozoïdes (36). Une étude récente, comparant le sperme de spondylarthrites avec (n=15) ou sans traitement par anti-TNF $\alpha$  (n=11) et de sujets sains (n=102) a montré des anomalies chez 10/11 des spondylarthrites sans anti-TNF $\alpha$  dont le sperme avait une mobilité et une vitalité inférieures à celui des 15 spondylarthrites traitées par anti-TNF $\alpha$  au long cours (37). Des anomalies ont également été observées chez les sujets sains dont le sperme était comparable à celui des spondylarthrites traitées par anti-TNF $\alpha$  au long cours. De plus, aucune conséquence sur la fertilité ou un éventuel effet tératogène n'ont été rapportés à ce jour.

Selon les experts du CRAT (1), compte-tenu de l'absence d'effets mutagènes et clastogènes observés avec ces molécules, il ne semble **pas justifié d'interrompre le**

### **traitement par anti-TNF $\alpha$ chez un homme qui souhaite concevoir un enfant.**

#### **2. En cas de grossesse sous anti-TNF $\alpha$**

Si les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF $\alpha$  sont rassurantes, cette situation impose, à ce jour :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anti-TNF $\alpha$  (et bien sûr l'arrêt du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait) ;
- une surveillance échographique ;
- une déclaration à la Pharmacovigilance.

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-TNF $\alpha$ , il faut en premier lieu rassurer le couple. Les données récentes de la littérature sont en effet rassurantes. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

#### **3. Allaitement**

Même si les anti-TNF $\alpha$  sont sécrétés en très faibles quantités dans le lait maternel (38, 39), la rareté des données disponibles **incite à ne pas recommander l'allaitement**. En pratique, cela ne pose pas de problèmes : en effet, les recommandations de la BSR pour l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  indiquent un délai de 6 mois à respecter entre la dernière perfusion d'infliximab et la possibilité d'allaitement, en raison de sa longue demi-vie (40). L'infliximab étant arrêté, dans la majorité des cas, au plus tard au début de la grossesse (voir supra), l'allaitement ne sera donc pas interdit, l'infliximab étant depuis longtemps éliminé de l'organisme maternel (il en est de même pour l'éta nercept et l'adalimumab).

En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$  ne sera autorisée qu'après arrêt de l'allaitement.

En cas de reprise évolutive de la maladie rhumatismale après l'accouchement (situation assez fréquente au cours de la PR), la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$ , et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

### **Certolizumab pegol et Golimumab**

#### **Données pré-cliniques et cliniques**

##### **Certolizumab pegol**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du certolizumab pegol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal, utilisant un anti-TNF $\alpha$  de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une foeto-toxicité, ni d'effet mutagène ou clastogène. Des effets sur la mobilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'excrétion du certolizumab pegol dans le lait maternel ou animal. Toutefois, les études de distribution ont montré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3PF (fragment Fab' de rongeur anti-TNF $\alpha$  de rat PEGylé utilisé pour les études animales) sont négligeables.

Une étude réalisée *ex vivo* en perfusant des placentas humains fraîchement recueillis, avec soit des IgG totales, soit le certolizumab pegol, suggère fortement que le certolizumab pegol ne passe que peu ou pas la barrière placentaire, ce qui est cohérent avec la structure de ce produit, la fraction Fc des IgG impliquée dans le passage transplacentaire ayant été remplacée par du polyéthylène glycol (41).

Si les études actuellement en cours confirment l'absence de passage trans-placentaire du certolizumab, cet anti-TNF pourrait être utilisé comme les 3 premiers jusqu'à la déclaration de la grossesse et même pendant la grossesse en cas de besoin. Mais il est trop tôt pour recommander ce type d'utilisation.

### **Golimumab**

Très peu de données sont disponibles.

Dans une étude évaluant l'impact du golimumab administré durant toute la grossesse puis la lactation chez des macaques, aucun effet délétère n'a été constaté sur les populations cellulaires T et B dans le sang et les tissus lymphoïdes, ni sur le développement et la maturation du système immunitaire du nouveau-né (42).

#### **1. En cas de désir de grossesse**

Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont pour le certolizumab pegol :

Durée d'arrêt du certolizumab pegol avant la conception (chez la femme et l'homme)  
selon les données du RCP

	Durée d'arrêt avant conception
CERTOLIZUMAB PEGOL	5 mois

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution» à comparer à l'analyse des demi-vies des produits.

En respectant un délai de 5 demi-vies (considéré comme le délai permettant une élimination plasmatique de 97,5% du produit), et en prenant en compte par prudence les valeurs supérieures rapportées de ces demi-vies (Drugdex system), **une grossesse serait**

**possible après 2 mois d'arrêt du certolizumab pegol (demi-vie d'environ 10-15 jours)  
Pour le golimumab, le RCP n'est pas disponible, le produit n'ayant pas encore été mis sur le marché. Selon les données existantes, une grossesse serait possible également après 2 mois et demi d'arrêt (demi-vie d'environ 10-15 jours).**

### Références

1. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP Site internet : <http://lecrat.org>
2. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in 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.
3. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255-8.
4. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatol* 2008;47:iii28-iii31.
5. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women 3. with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
6. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.
7. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:465-6.
8. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2274-5.
9. Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, et al. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatol* 2004;43:1195-6.
10. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-8.
11. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92
12. Vesga L, Terdiman JPMahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890.
13. Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl III): iii58-iii60.
14. Garcia J, Joven B, Ruiz T, et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF alpha therapy. Experience in Spain. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):317(abstract FRI0107).
15. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum* 2006;54:2353-5.
16. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-2.
17. Berthelot JM, de Bandt M, Goupille P, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009;76:28-34.
18. Tursi A. Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in crohn disease. *Dig Liver Dig* 2006;38:439-40.
19. Rosner I, Haddad A, Boulman N, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF). *Rheumatol* 2007;46:1508-9
20. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy. *Rheumatol* 2007;46:695-8.
21. Coburn LA, Wise PE, Schwarz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2045-7
22. Mishkin DS, van Deinsse W, Becker WM, et al. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:827-8.
23. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy : a review of the

- FDA database. *Arthritis Rheum* 2007;56(9 Suppl.):S286 (abstract 667).
24. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, *et al.* A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
  25. Snoeckx Y, Keenan G, Sanders M, *et al.* Pregnancy outcomes in women taking Infliximab. The Infliximab safety database *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9):S426 (abstract 702).
  26. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to Etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9): S682 (abstract 1387).
  27. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes for women exposed to Adalimumab: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9):S682 (abstract 1388).
  28. King YE, Watson KD Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF agents. An update from the British Society for Rheumatology Biologics Register BSRBR. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9): S542 (abstract 1011).
  29. Bazzani C, Ramoni V, Scivo R, *et al.* Pregnancy outcomes in women exposed to biologic treatment and affected by chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 678.
  30. Shikawa H, Kanamono T, Kojima T, *et al.* Treatment for young female patients with rheumatoid arthritis using biological agents – Results from 6 years of surveillance of clinical practice in Japanese TBC registry for the patients with rheumatoid arthritis using biologics. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 679.
  31. Vinet E, Pineau C, Gordon C, *et al.* Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;61:587-92.
  32. Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:382-90.
  33. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, *et al.* Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:156-64.
  34. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, *et al.* Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy ? *J Rheumatol* 2010;37:9-17.
  35. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health* 2010;6:431-42.
  36. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron P, *et al.* Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.
  37. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, *et al.* Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-44.
  38. Kane S, Ford J, Cohen R, *et al.* Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;2009;43:613-6.
  39. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017-8.
  40. NICE guidelines. Guidance for the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal n°36*;March 2002.
  41. Porter C, Kopotsha T, Smith B, *et al.* No significant transfer of certolizumab pegol compared with IGG in the perfused human placenta in vitro. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 210.
  42. Martin PL, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:138-49.