

I Revues générales

Risque des molécules antipsoriasiques chez la femme en âge de procréer : avons-nous toutes les assurances ?

RÉSUMÉ : Un désir de grossesse, rarement verbalisé lors des premières consultations, peut rapidement être le sujet de préoccupation d'une patiente atteinte de psoriasis cutané, une fois les plaques prises en charge et la qualité de vie améliorée en conséquence.

La révolution thérapeutique des dernières années a permis de proposer des prises en charge plus personnalisées et nécessite plus de pédagogie auprès de nos patientes pour adapter les traitements de la phase préconceptionnelle, du 1^{er} ou du 3^e trimestre et, bien sûr, de l'allaitement. Cela ne sera réalisable qu'en connaissant parfaitement les limites de chaque molécule utilisée.



J. GOTTLIEB

Service de Médecine interne,
Hôpital Bicêtre, PARIS.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique multifactorielle touchant environ 3 % de la population française. Au sein de ces 2 millions de patients psoriasiques se trouvent des femmes (mais aussi des hommes) en âge de procréer. Ces femmes, appelées “jeunes” dans la suite de l'article, semblent pourtant sous-représentées dans les essais cliniques de phase III et également au sein des prescriptions de traitements biologiques (67 vs 33 %), malgré des scores de qualité de vie (DLQI, *Daily Life Quality Index*) plus altérés [1, 2]. Les femmes ressentent en effet une stigmatisation plus importante en lien avec leur psoriasis cutané [3].

Avant même l'expression d'un désir de grossesse, ces femmes jeunes ont donc à combattre une altération réelle de la qualité de vie, un potentiel syndrome anxio-dépressif associé [4] et un retentissement certain sur leur vie professionnelle [3, 5]. À ce sujet, l'étude PsoPRO, réalisée en partenariat avec l'association France Psoriasis, a mis en lumière 3 fois plus de périodes de chômage chez des

patientes atteintes de psoriasis, avec une carrière bloquée chez environ 1 patiente sur 3. Ce qui n'arrange donc en rien la situation déjà défavorable, en termes de carrière et de salaire, des femmes sur le marché du travail [6].

Il est important de parler de sexualité avant d'aborder la conception. Une dysfonction sexuelle est observée chez une très grande majorité de patients psoriasiques (94 %) et chez 50 % de leurs partenaires même si ceux-ci n'ont pas de psoriasis [7]. Cela va souvent (mais pas toujours) de pair avec une atteinte génitale psoriasique, symptomatique dans 72 % des cas [8]. Nul doute, dans ces conditions, que ces patientes renoncent à se mettre en couple et/ou à concevoir (dans tous les sens du terme) un enfant.

La situation ainsi dépeinte est cependant à nuancer à la lueur des progrès thérapeutiques réalisés dans le psoriasis depuis 10 à 20 ans, incluant la révolution des traitements biologiques (anti-TNF α , anti-IL12-IL23p40 puis plus récemment anti-IL17 et anti-IL23p19) et des petites

molécules (essentiellement l'aprémilast puisque les inhibiteurs de JAK n'ont pour l'instant d'AMM que dans le rhumatisme psoriasique).

Dès lors, pour peu qu'il s'agisse de patientes prises en charge en consultations libérales et/ou hospitalières, et qui seront donc assez bien contrôlées après une ou plusieurs lignes thérapeutiques, la question se pose différemment : *“Vais-je pouvoir débuter une grossesse/continuer une grossesse/allaiter selon les différents traitements que vous me proposez ?”*

Quels traitements envisager en cas de désir de grossesse ?

1. Chez les hommes

Les choses semblent ici assez bien cadrées puisque seul le méthotrexate, notoirement mutagène, nécessite des précautions d'emploi en cas de désir de grossesse de la partenaire, 5 mois d'arrêt selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [9]. Il n'y a, en revanche, aucune donnée faisant craindre un effet mutagène sous traitement biologique.

2. Chez la femme jeune

● Les traitements non biologiques

Il faut aller plus en détail chez la femme “jeune” pour ce qui est des traitements non biologiques :

>>> L'acitrétine est formellement contre-indiquée du fait d'un risque tératogène qui pourrait persister jusqu'à 3 ans post-exposition, surtout en cas de prise d'alcool associée (du fait du stockage secondaire d'étrétinate). Elle est également contre-indiquée au cours de l'allaitement en raison de l'absence de données.

>>> Le méthotrexate est plus facilement gérable et l'on conseille aux patientes de finir leur plaquette de contraception orale, ce qui permet une conception dès

le cycle suivant. Toutefois, toutes les patientes ne prennent pas une pilule comme mode de contraception, il faut donc leur expliquer qu'une conception sans risque est théoriquement possible après 24 h sans exposition [10]. À noter que les RCP signalent cependant une durée nécessaire de 6 mois sans conception en post-exposition, ce qui est bien sûr beaucoup moins facilement gérable. L'allaitement est théoriquement possible sous méthotrexate puisque le passage se fait dans les 24 premières heures post-exposition : cela nécessite d'utiliser un tire-lait avant chaque exposition hebdomadaire afin de stocker la quantité suffisante pour le bébé pendant 1 jour.

>>> La ciclosporine, dont la prescription est réservée aux médecins hospitaliers, est permise pendant la grossesse et au cours de l'allaitement. Ses effets secondaires, notamment néphrologiques et sur la pression artérielle, imposent cependant de l'utiliser avec parcimonie.

>>> L'aprémilast souffre de l'absence de données et est donc contre-indiqué à tout stade de la grossesse et/ou de l'allaitement. Sa demi-vie d'élimination, inférieure à 10 h, permet en revanche d'envisager une grossesse dès 2 jours d'arrêt.

● Les traitements biologiques

Du côté des biologiques, une grande prudence a été – et reste – de mise : **toutes les biothérapies, à l'exception notable du certolizumab pegol, sont théoriquement contre-indiquées en préconceptionnel immédiat et en cours de grossesse.** Il faut donc, si on se fie aux différentes RCP, arrêter ces molécules 5 demi-vies avant la date théorique de conception. Dans la vie réelle, en dehors de protocoles de procréation médicalement assistée, la date de conception ne sera pas précisément connue et il faudrait donc conseiller l'arrêt de la molécule dès l'annonce d'un désir de grossesse, ou programmer l'arrêt de la contraception en accord avec les 5 demi-vies. Si la conception prend du retard, les patientes sont alors à risque

de nouvelles poussées cutanées, avec tous les désagréments associés (cf. supra) et le risque de voir disparaître leur projet de grossesse. On pourrait donc éventuellement conseiller l'utilisation des nouvelles thérapeutiques ciblant la voie Th17 qui, chez certains patients, offrent une rémission durable, au moins pour quelques mois. Cependant, cela est à mettre en balance avec, d'une part, l'absence actuelle de données pertinentes permettant d'identifier quel sous-groupe de patientes va continuer de répondre après une suspension des injections et, d'autre part, l'absence de recul important en 2020 sur ces inhibiteurs de l'IL17 ou IL23p19 en cas de grossesse.

À l'inverse, il existe dorénavant des données sur l'utilisation des anti-TNFα à tous les stades de la grossesse recensées à partir de l'utilisation continue de ces traitements chez des patientes enceintes traitées pour des rhumatismes inflammatoires chroniques ou des maladies inflammatoires chroniques intestinales sévères. Ainsi, par exemple pour l'adalimumab, si la RCP indique qu'il est préférable d'utiliser une contraception pendant au moins 5 mois en post-exposition, il est également fait mention de plus de “2 000 bébés Humira” nés sans accroissement notable du taux de malformations, et ce malgré le passage actif de la biothérapie (de structure IgG1) au niveau placentaire. Les recommandations, en cas de grossesse, sont d'arrêter au plus tôt les injections et notamment de ne pas faire d'injections au 3^e trimestre.

Et pour l'allaitement ?

Les voyants sont également au vert pour l'allaitement puisque les données cliniques (taux mesurés – faibles – dans le lait maternel) s'ajoutent à la théorie voulant que ces biothérapies, constituées donc d'immunoglobulines G, soient détruites avant absorption au niveau gastrique chez le nouveau-né allaité. En revanche, la littérature

Revue générale

recense des cas de BCGites, parfois fatales, chez des enfants vaccinés dans les premiers mois de vie et dont les mères étaient traitées par anti-TNF α au 3^e trimestre de leur grossesse [11]. Il existe donc une contre-indication aux vaccins vivants atténués, chez les nouveau-nés, dans les 6 mois post-injection d'adalimumab ou d'infliximab chez la mère (2 semaines pour l'étalement).

La situation, au sein des anti-TNF α , est plus claire encore avec le certolizumab pegol qui, de par sa structure sans Fc (fragment cristallisable), permet de garantir l'absence de passage actif de la molécule au niveau placentaire. Le passage reste possible vers le fœtus, passivement, mais avec des concentrations faibles et la démonstration de concentrations indosables ou quasi indosables au niveau du sang de cordon chez les nouveau-nés. Cela permet d'envisager assez sereinement la poursuite du certolizumab pendant toute la durée de la grossesse. Le principe de précaution impose tout de même, pour l'instant, de considérer un délai de 2 mois et demi selon le CRAT ou de 5 mois selon le RCP en post-exposition avant injection d'un vaccin vivant chez le nouveau-né d'une mère traitée par cette molécule.

Les données pour l'ustekinumab (anti-IL12-IL23p40) sont assez proches de celles des anti-TNF α non pégylés, notamment pour l'exposition au cours du 1^{er} trimestre.

Retentissement sur la fertilité

Pour toutes les biothérapies, il est difficile d'avoir des données sur l'éventuel retentissement sur la fertilité féminine (et donc l'utilisation en préconceptionnel). On pourra essayer de se rassurer avec des données sur la fertilité masculine [12], mais plusieurs articles viennent rappeler l'existence de risques chez la femme [13, 14]. Il existe néanmoins de nombreux facteurs de confusion, tant par la sévérité des

maladies inflammatoires sous-jacentes, des comorbidités éventuelles (obésité, alcool, tabac...) que par d'éventuels co-traitements (et notamment des AINS pour les rhumatismes inflammatoires inclus dans certaines méta-analyses). La prescription d'un anti-TNF α ou d'une autre biothérapie en préconceptionnel ou au cours d'une grossesse se fera donc, en attendant d'autres données de vie réelle, sur l'analyse raisonnée du bénéfice et du risque pour chaque patiente concernée [15].

Conclusion

Au total, dans le contexte du psoriasis de la femme "jeune" avec un désir de grossesse (actuel ou à venir, rarement verbalisé lors des premières consultations), il est important de garder à l'esprit qu'un psoriasis non maîtrisé est un frein (stigmatisation, problèmes de couple, comorbidités avec retentissement sur la fertilité...) à une éventuelle conception. L'amélioration du psoriasis va lever quelques verrous mais entraîner également des questions quant à la gestion des traitements en préconceptionnel, au 1^{er} trimestre, au 3^e trimestre puis lors de l'allaitement. Ces questions doivent idéalement être abordées assez rapidement

POINTS FORTS

- Contre-indication formelle pendant la grossesse du méthotrexate, de l'acitrétine et de l'aprémilast.
- Les anti-TNF α sont acceptables pendant la grossesse, si nécessaire, avec pour préférence au cours du 3^e trimestre le certolizumab pegol, qui ne passe pas activement la barrière placentaire.
- Contre-indication des vaccins vivants atténués chez le nouveau-né, qu'il faut considérer comme immunodéprimé (durée dépendant de la molécule et de la date de la dernière injection de biologique chez la mère).
- Allaitement possible sous anti-TNF α en particulier avec le certolizumab pegol.

au cours du suivi, comme dans toute autre maladie chronique inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. LESUIS N, BEFRITS R, NYBERG F *et al.* Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*, 2012;10:82.
2. NAPOLITANO M, MASTROENI S, FANIA L *et al.* Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:705-711.
3. ARMSTRONG AW, SCHUPP C, WU J *et al.* Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One*, 2012;7:e52935.
4. LAMB RC, MATCHAM F, TURNER MA *et al.* Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol*, 2017;176:1028-1034.
5. CLAUDEPIERRE P, LAHFA M, LEVY P *et al.* The impact of psoriasis on professional life: Psopro, a French national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:1702-1709.
6. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4248174>
7. HALIOUA B, MACCARI F, FOUGEROUSSE AC *et al.* Impact of patient psoriasis on partner quality of life, sexuality and empathy feelings: a study in 183 cou-

- ples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;10.1111/jdv.16270. doi:10.1111/jdv.16270
8. LARSABAL M, LY S, SBIDIAN E *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2019;180:647-656.
 9. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15
 10. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
 11. 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 Crohns Colitis*, 2010;4:603-605.
 12. MICU MC, MICU R, SURD S *et al.* TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:1250-1255.
 13. POTTINGER E, WOOLF RT, EXTON LS *et al.* Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:95-102.
 14. JOHANSEN CB, JIMENEZ-SOLE M, HAERSKJOLD A *et al.* The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci*, 2018;19:1349.
 15. PORTER ML, LOCKWOOD SJ, KIMBALL AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:21-25.

L'auteur a déclaré avoir été orateur pour AbbVie, UCB, Novartis, Janssen, Celgène. Il a participé à des réunions scientifiques rémunérées pour UCB, AbbVie, Janssen, Lilly, Novartis. Il déclare également être enseignant en dermatologie à l'École de maïeutique de Saint-Antoine (Paris).