

I Revues générales

Biothérapies et grossesse : mise au point

RÉSUMÉ : Un contrôle des pathologies inflammatoires et auto-immunes est nécessaire au cours de la grossesse, une atteinte sévère pouvant avoir des répercussions sur le déroulement de celle-ci. Cependant, peu de données sont disponibles concernant l'innocuité de la prise de biothérapies au cours de la grossesse/l'allaitement, la plupart d'entre elles ayant un passage placentaire.

En cas de psoriasis et de nécessité d'une biothérapie, le certolizumab devra être donné en première intention et pourra être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse. Il est recommandé d'arrêter les autres anti-TNF, l'ustékinumab ou le sécukinumab au début du 3^e trimestre. En l'absence de données, les autres biologiques dans le psoriasis ne sont pour l'instant pas recommandés.

En cas d'urticaire chronique et d'absence d'alternative possible, l'omalizumab pourra être prescrit au cours de la grossesse. Le dupilumab quant à lui n'est pas conseillé (lui préférer la corticothérapie locale ou la ciclosporine), de même que le rituximab (excepté en cas de pronostic vital ou d'organe engagé).

En cas de situation particulière avec données insuffisantes, un avis peut être pris auprès du CRAT.



C. MARCOMBES
Service de Dermatologie,
Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL ;
UPEC, EpiDermE, CRÉTEIL.



E. SBIDIAN

Les maladies dermatologiques inflammatoires ou auto-immunes touchent souvent des femmes en âge de procréer. Or, en cas d'atteinte sévère, ces maladies inflammatoires/dysimmunitaires peuvent avoir un effet délétère sur le déroulement de la grossesse. Un contrôle de la pathologie est donc nécessaire avant d'envisager une grossesse. Les biothérapies sont des traitements innovants, avec une bonne efficacité. Cependant, compte tenu de l'absence de données de tolérance au cours de la grossesse, certains traitements devront être arrêtés précocement au diagnostic de la grossesse et/ou pour l'allaitement (**tableau I**) [1].

■ Biothérapies du psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique avec une prévalence de 3 à 4 % en Europe de l'Ouest, atteignant principalement la population adulte avec une distribution bimodale : un premier pic entre

18 et 40 ans et un deuxième pic entre 50 et 69 ans [2, 3]. Il atteint donc de nombreuses femmes en âge de procréer. La grossesse a un impact imprévisible sur l'évolution du psoriasis mais semble habituellement l'améliorer : 55 % des patientes sont améliorées lorsqu'elles sont enceintes, 21 % sont stables et 23 % s'aggravent [4].

Par ailleurs, il semble qu'un psoriasis sévère non traité au cours de la grossesse soit associé à un risque de retard de croissance intra-utérin ou de nouveau-né avec "petit poids pour l'âge gestationnel" (PAG), rendant nécessaire le traitement des patientes avec atteinte sévère [5]. En effet, il a été décrit la présence de multiples thrombus intraplacentaires alors même que le bilan de thrombophilie était négatif chez des femmes devant arrêter leur grossesse compte tenu du retard de croissance intra-utérin. L'hypothèse de vasculopathie placentaire secondaire à la présence en trop grand nombre de cytokines pro-inflammatoires est discutée [6].

Classe	Molécule	Demi-vie	Arrêt conseillé avant conception	Grossesse	Allaitement
Anti-TNF	Adalimumab	14 jours	5 mois	Peut être poursuivi si nécessaire* Dernière injection début 3 ^e T*	Allaitement possible*
	Étanercept	3 jours	3 semaines	Peut être poursuivi si nécessaire* Tout au long de la grossesse	Allaitement possible*
	Infliximab	10 jours	6 mois	Peut être poursuivi si nécessaire* Dernière injection début 3 ^e T*	Allaitement possible*
	Certolizumab	14 jours	5 mois	En première intention si psoriasis nécessitant une biothérapie*	Allaitement possible*
Anti-IL12/23	Ustékinumab	21 jours	15 semaines	Envisageable si certolizumab ne convient pas* Dernière injection début 3 ^e T*	Allaitement envisageable*
Anti-IL17	Sécukinumab	27 jours	20 semaines	Envisageable si certolizumab ne convient pas* Dernière injection 22 SA	Compatible sous conditions (1) Pas de donnée*
	Ixékizumab	13 jours	10 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Brodalumab	11 jours	12 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Bimékizumab	23 jours	17 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-IL23	Guselkumab	17 jours	12 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Risankizumab	29 jours	21 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Tildrakizumab	23 jours	17 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-IL4	Dupilumab	NA	NA	Données limitées. Ne pas utiliser pendant la grossesse, préférer corticoïdes systémiques, ciclosporine ou azathioprine [15]	Déconseillé pendant l'allaitement [15]
Anti-IL13	Tralokinumab	22 jours	NA	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-CD20	Rituximab	21 jours	12 mois	Peut être poursuivi si indispensable* Dernière injection 25 SA	Déconseillé*
Anti-IgE	Omalizumab	20 jours	3 mois	Envisageable si indispensable et autres options ne conviennent pas*	Allaitement envisageable*
* Données du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).					
+ Données provenant du résumé des caractéristiques produit (RCP) des médicaments.					

Tableau I : Récapitulatif des indications lors de la grossesse ou de l'allaitement des principales biothérapies utilisées en dermatologie.

De nombreuses biothérapies sont aujourd'hui disponibles, regroupées en quatre classes thérapeutiques : les anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab), les anti-interleukines (IL) 12/23 (ustékinumab), les anti-IL17 (sécukinumab, ixékizumab, brodalumab, bimékizumab) et les anti-IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab). Ces traitements ont montré une meilleure efficacité que les traitements systémiques non biologiques et les petites molécules

au cours d'une méta-analyse en réseau [7]. La prescription de ces biothérapies au cours de la grossesse doit être évaluée en fonction de la balance bénéfices/risques d'un tel traitement.

L'ensemble des biothérapies disponibles dans le psoriasis, excepté le certolizumab, contiennent une région Fc IgG1 et sont transportées activement à travers la barrière placentaire *via* les récepteurs Fc néonataux, notamment au

cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse (à partir de la 13^e semaine d'aménorrhée [SA], avec une augmentation significative après 20 SA). Ce passage semble peu important au cours du 1^{er} trimestre, limitant le risque tératogène. Les risques sur le développement et les infections néonatales sont cependant peu étudiés. Des dosages plasmatiques dans le cordon ombilical des nouveau-nés ont été réalisés, avec des concentrations plus élevées que dans le sang maternel (rap-

I Revues générales

port sang cordon/maternel de 160 % pour l'infliximab et 153 % pour l'adalimumab). Ces molécules pouvaient ensuite être détectées chez les enfants jusqu'à 6 mois de vie [8]. Un cas de décès dû à une bécégite disséminée après une vaccination BCG (bacille de Calmette-Guérin) à 3 mois de vie chez un enfant dont la mère avait été traitée par infliximab au cours de la grossesse avait été rapporté [9].

Le certolizumab, quant à lui, ne passe pas activement la barrière placentaire. Une étude sur les concentrations plasmatiques dans le cordon ombilical chez 11 enfants dont les mères avaient été traitées par certolizumab au cours de la grossesse montrait des taux indétectables ou < 1 µg/mL, avec un rapport maximum à 3,8 % de la concentration retrouvée dans le plasma maternel. Le taux de certolizumab était également indétectable dans le lait maternel de deux patientes, 1 h et 4 h après l'injection de certolizumab [10].

Des recommandations européennes sur le traitement du psoriasis ont été publiées en 2021, avec notamment des données sur le traitement et la grossesse, recommandant [11] :

- un suivi conjoint avec les gynécologues-obstétriciens ;
- en cas de nécessité d'un traitement par biothérapie, d'initier en première intention un traitement par certolizumab lors de la préconception, et lorsque cela est nécessaire au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse ;
- d'arrêter, si possible, les autres biothérapies lors des 2^e et 3^e trimestres, pour limiter l'exposition fœtale et ainsi réduire le risque d'infections néonatales ;
- de ne pas réaliser de vaccins vivants ou atténués chez les enfants ayant été exposés aux biothérapies après 16 SA, jusqu'à leurs 6 mois, sauf si le bénéfice attendu dépasse largement le risque théorique ;
- d'inclure ces patientes dans des registres quand ils sont disponibles, en colligeant leur exposition au cours de la grossesse et des informations sur son issue.

Les recommandations américaines de l'American College of Rheumatology (ACR) de 2020 préconisaient l'arrêt de l'ustékinumab et du sécukinumab dès la conception et pendant la grossesse [1]. Celles-ci rapportent également une compatibilité de l'utilisation des anti-TNF avec l'allaitement, et une possibilité d'utilisation sous condition de l'ustékinumab et du sécukinumab.

En France, les recommandations proposées par le Centre de références sur les agents tératogènes (CRAT, <https://www.lecrat.fr/>) sont semblables aux recommandations européennes, considérant cependant qu'il est envisageable de poursuivre l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab jusqu'au début du 3^e trimestre de grossesse, de même que l'ustékinumab si un traitement par certolizumab ne convient pas. Aucune ou peu de données sont disponibles pour les anti-IL17 (à l'exception du sécukinumab, pouvant être envisagé jusqu'à 22 SA si le certolizumab ne convient pas) et les anti-IL23.

Plusieurs études rapportant des grossesses sous biothérapies ont été réalisées, mais principalement chez des patientes avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : dans une étude prospective, il n'y avait pas plus de malformation congénitale, de fausse couche spontanée, de prématurité, de petit poids ni d'infection au cours de la première année de vie chez les enfants nés de mères ayant reçu une biothérapie (infliximab, adalimumab, certolizumab, ustékinumab) par rapport à d'autres patientes avec MICI sans biothérapie au cours de la grossesse [12]. Des données chez les patientes atteintes de psoriasis sont nécessaires.

Biothérapies et dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est également une dermatose inflammatoire chronique, avec une prévalence de 10 % dans les pays industrialisés. Les DA modérées à

sévères de l'adulte nécessitent très fréquemment un traitement systémique. Il a été montré qu'au cours de la grossesse, les femmes avec DA diminuaient leur consommation de médicaments systémiques et de dermocorticoïdes comparé à la période précédant la grossesse, tout en augmentant la consommation de photothérapie, témoin d'un besoin de traitement [13-15]. En effet, dans environ 50 % des cas, la DA s'aggraverait au cours de la grossesse, notamment au cours des 2^e et 3^e trimestres. Une DA sévère non traitée pourrait être à risque de complications chez la mère et l'enfant (comme des surinfections à *Staphylococcus aureus* ou herpétiques, voire même un risque augmenté de bactériémie chez la mère) [13, 15].

Deux biothérapies sont disponibles en France dans la DA : le dupilumab, un anti-IL4 et anti-IL13, et le tralokinumab, un anti-IL13. Très peu de données sont disponibles sur les grossesses sous ce dernier, commercialisé en France depuis peu. Pour le dupilumab, celui-ci traverse activement la barrière placentaire (les IgG4 sont les seconds anticorps les plus transportés à travers la barrière placentaire), mais les données sur l'animal ne semblent pas montrer d'effet tératogène [13, 15]. Par ailleurs, des données sur 19 grossesses ne semblent pas avoir montré plus de fausses couches spontanées que dans la population générale [13]. Cependant, devant un faible nombre de cas rapportés et des données peu importantes, l'utilisation de dupilumab n'est pas recommandée lors de la grossesse, il convient de proposer son arrêt dès le diagnostic de la grossesse.

Dans l'attente de nouvelles données, il est préférable d'utiliser une corticothérapie locale ou la ciclosporine, pour lesquelles nous avons un recul plus important. Le dupilumab n'est également pas conseillé au cours de l'allaitement [14, 15].

Une étude prospective est en cours pour comparer les effets potentiels d'une prise

POINTS FORTS

- Les données concernant l'innocuité des biothérapies pendant la grossesse sont insuffisantes. Un avis peut être pris auprès du Centre de référence sur les agents tératogènes si besoin.
- Dans le psoriasis, si une biothérapie est indiquée pendant la grossesse, le certolizumab devra être donné en première intention (pas de passage placentaire). L'arrêt des autres anti-TNF, de l'ustékinumab ou du sécukinumab devra être discuté au début du 3^e trimestre.
- Le dupilumab n'est pas indiqué au cours de la grossesse, il pourra être arrêté au moment du diagnostic de la grossesse. Un traitement systémique parmi une corticothérapie locale ou la ciclosporine devra lui être préféré.
- Le rituximab est contre-indiqué pendant la grossesse, excepté si le pronostic vital ou un pronostic d'organe est engagé.
- Un traitement par omalizumab est envisageable au cours de la grossesse, si cliniquement pertinent.

de dupilumab pendant la grossesse chez des femmes avec DA par rapport à des femmes avec DA sans dupilumab, ainsi que des femmes non atteintes de DA (NCT04173442).

■ Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Une injection peut avoir des effets prolongés sur la déplétion en cellules B et une grossesse n'est pas indiquée dans les 12 mois suivant celle-ci.

Chez plusieurs nouveau-nés issus de grossesses avec exposition au rituximab, il a été mis en évidence une absence de lymphocytes B à la naissance, cependant normalisés à l'âge de 6 mois dans un cas décrit [16]. Plusieurs grossesses ont été rapportées sous rituximab (avec des indications hématologiques), avec un taux de naissances prématurées plus important que dans la population générale mais semblable à celui de patientes atteintes de maladies chroniques. Par ail-

leurs, il n'était pas décrit de surrisque de malformations congénitales. Des anomalies hématologiques étaient également retrouvées ainsi que des cas d'infections néonatales [17]. Un cas d'une patiente atteinte de DA et asthme sévère, en échec de multiples lignes systémiques, ayant reçu une perfusion de rituximab avant la grossesse, a également été décrit, sans complication [18].

Les recommandations de l'ACR de 2020 conseillent d'arrêter le rituximab lors de la conception et ne le recommandent au cours de la grossesse qu'en cas de maladie avec pronostic vital ou d'organe [1]. Une mesure de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement, et ce jusqu'à 12 mois après son arrêt. Il n'y a cependant pas de contre-indication au rituximab pendant l'allaitement [1].

En France, le CRAT préconise d'utiliser une alternative mieux connue chez les patientes désireuses de grossesse. Toutefois, si le rituximab est indispensable à l'équilibre de la patholo-

gie maternelle, il peut être poursuivi jusqu'au diagnostic (le plus précoce possible) de la grossesse. Par conséquent, s'il est indispensable au cours de la grossesse, son utilisation peut être envisagée en programmant si possible la dernière administration vers 25 SA, en surveillant le risque accru d'infection materno-fœtale et notamment en considérant le fœtus/l'enfant comme immunodéprimé pendant 4 à 6 mois après la dernière injection. Il est recommandé de réaliser une numération formule sanguine (NFS), un dosage des lymphocytes B et des immunoglobulines à la naissance, et de différer l'administration des vaccins vivants en fonction de la date de la dernière injection et du dosage des lymphocytes B. L'allaitement n'est pas conseillé.

■ Omalizumab et urticaire chronique idiopathique

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant de manière sélective aux IgE humaines. Celui-ci peut passer la barrière placentaire, notamment au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Il est classé catégorie B par la Food and Drug Administration (FDA) pour son risque sur les grossesses (= pas de risque démontré sur les fœtus dans les études animales, pas d'étude adéquate chez la femme).

L'urticaire chronique (UC) touche environ 1 % de la population, dont 50 % ne sont pas soulagés par les antihistaminiques seuls (traitement de première intention). Une série de 4 cas de patientes traitées par omalizumab au cours de la grossesse pour une urticaire chronique ne montrait pas de complication maternelle ni fœtale [19].

Une autre étude sur un registre de patients asthmatiques sous omalizumab comprenant 250 femmes ne montrait pas de surrisque significatif de malformation congénitale ni de PAG et montrait un taux de naissance vivante comparable

Revue générale

à une population de femmes asthmatiques non traitées par omalizumab. Un taux un peu plus important de prématurité était retrouvé chez les femmes traitées, pouvant être expliqué par des facteurs de confusion comme l'obésité. L'omalizumab semble pouvoir être utilisé chez la femme enceinte bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer ces données [20]. Par ailleurs, l'omalizumab passe dans le lait maternel mais il existe une protéolyse intestinale des IgG administrées par voie orale, autorisant son utilisation lors de l'allaitement (RCP du produit).

En France, le CRAT considère que l'utilisation de l'omalizumab au cours de la grossesse peut être envisagé s'il est indispensable à la prise en charge maternelle (autrement dit si les autres options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas). L'omalizumab persiste alors théoriquement dans le sang de l'enfant 3 mois après la dernière administration maternelle. L'allaitement est envisageable.

Conclusion

Les biothérapies sont des traitements innovants, permettant de traiter avec efficacité les pathologies dermatologiques inflammatoires ou auto-immunes. Ces pathologies, quand elles sont en poussées, peuvent avoir un effet délétère lors de la grossesse. Cependant, la majorité des biothérapies passent la barrière placentaire, et peu de données existent sur les risques de la prise de ces médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement. Bien que des données issues de séries de cas semblent rassurantes, la plupart sont insuffisantes pour attester l'innocuité de ces traitements. D'autres traitements systémiques avec un plus grand recul leur sont alors préférés.

Enfin, il ne faut pas hésiter à contacter le CRAT (crat.secretariat.trs@aphp.fr) pour les situations pour lesquelles les données sont insuffisantes. Une discus-

sion collégiale permettra d'aboutir à une meilleure prise en charge pour la femme et l'enfant à naître.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAMMARITANO LR, BERMAS BL, CHAKRAVARTY EE *et al.* 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72:529-556.
2. PARISI R, ISKANDAR IYK, KONTOPANTELIS E *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*, 2020;369:m1590.
3. ARMSTRONG AW, READ C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, 2020;323:1945-1960.
4. MURASE JE, CHAN KK, GARITE TJ *et al.* Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*, 2005;141:601-606.
5. YANG YW, CHEN CS, CHEN YH *et al.* Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:71-77.
6. RADEMAKER M, AGNEW K, ANDREWS M *et al.* Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*, 2018;59:86-100.
7. SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;5:CD011535.
8. 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;11:286-292;quiz e24.
9. 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.
10. 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;83:341-343.
11. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
12. 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;160:1131-1139.
13. NAPOLITANO M, RUGGIERO A, FONTANELLA G *et al.* New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14475.
14. HEILSKOV S, DELEURAN MS, VESTERGAARD C. Immunosuppressive and Immunomodulating Therapy for Atopic Dermatitis in Pregnancy: An Appraisal of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020;10:1215-1228.
15. VESTERGAARD C, WOLLENBERG A, BARBAROT S *et al.* European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during pre-conception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1644-1659.
16. 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.
17. CHAKRAVARTY EF, MURRAY ER, KELMAN A *et al.* Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011;117:1499-1506.
18. PONTE P, LOPES MJP. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:355-356.
19. CUERVO-PARDO L, BARCENA-BLANCH M, RADOJICIC C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2016;48:145-146.
20. NAMAZY JA, BLAIS L, ANDREWS EB *et al.* Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:528-536.e1.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.