

Fertilité

Psoriasis et procréation

RÉSUMÉ : Plus d'un quart (26,2 %) des patients souffrant de psoriasis en France sont des femmes en âge de procréer [1]. Qu'elles aient ou non un psoriasis génital, leur sexualité est altérée et il appartient au dermatologue d'aborder le sujet afin que les patientes jeunes puissent s'autoriser à envisager une vie normale et un projet de grossesse sans inquiétude.

Les recommandations nationales mais aussi les données de pharmacovigilance permettent aujourd'hui de choisir un traitement à la fois efficace et non fœto-toxique afin que la patiente puisse être traitée de façon optimale jusqu'à la déclaration de grossesse, voire au cours de sa grossesse si cela est jugé nécessaire.



M. KEMULA
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, souvent diffuse, ayant un impact sur la qualité de vie encore plus marqué chez la femme que chez l'homme atteint, affectant aussi le partenaire non atteint de psoriasis [2].

Données générales

L'âge moyen d'apparition du psoriasis chez la femme est de 28 ans [3]. En France, la prévalence du psoriasis a été estimée à 4,42 % sur un échantillon représentatif de 20 012 adultes. Plus d'un quart (26,2 %) de ces patients sont des femmes entre 18 et 45 ans, c'est-à-dire en âge de procréer [1]. Pour beaucoup d'entre elles, la maladie entrave les projets de vie, notamment aux moments clés de la formation du couple puis du désir d'enfant.

>>> Une étude observationnelle nord-américaine menée sur 354 patients consécutifs a montré que 63 % d'entre eux avaient, ou avaient eu, une atteinte génitale. Le prurit (87 %), la dyspareunie (42 %), la douleur (39 %) étaient les symptômes les plus fréquents. Un tiers des patients observaient une aggravation de leur psoriasis génital après les relations sexuelles, conduisant à une

diminution de la fréquence des rapports pour 43 % d'entre eux. Les patients ayant un psoriasis génital présentaient une diminution significative des mesures de qualité de vie (DLQI) et des scores de relations et de sexualité (*Relationship and Sexuality Scale*) avec $p < 0,0001$ pour les deux mesures [4].

>>> L'étude prospective française GENIPSO a montré que 43,2 % des patients venant consulter pour un psoriasis extra-génital avaient une atteinte génitale au moment de l'examen mais que seuls 40 % d'entre eux avaient été examinés en ce sens auparavant [5].

>>> Une autre étude française menée sur 235 femmes de 18 à 45 ans, ayant un psoriasis majoritairement léger, a montré que 61,5 % de celles qui avaient eu une grossesse n'avaient pas abordé le sujet avec le médecin qui les traitait pour leur psoriasis. Parmi celles qui n'avaient pas été enceintes, seulement 15 % rapportaient avoir eu une discussion sur les possibilités de grossesse avec leur médecin [6].

Qu'il y ait ou non une atteinte génitale, la prise en charge de nos patientes en âge de procréer et ayant un psoriasis modéré à sévère doit donc être améliorée en ce qui concerne le retentissement

I Fertilité

de la dermatose sur leur estime de soi, leur sexualité et sur un éventuel désir de grossesse. Elles doivent pouvoir s'autoriser tous ces projets grâce à l'écoute et à une prise en charge optimale par leur dermatologue. L'objectif d'amélioration du psoriasis doit être ambitieux afin de lever tous les obstacles que la pathologie cutanée dresse sur leur chemin de vie.

Afin d'éviter l'exposition à un médicament à risque de fœto-toxicité, la question de la procréation devra être abordée précocement dans la prise en charge thérapeutique de toute femme sexuellement active. Puisqu'un nombre important de grossesses sont imprévues et que la majorité des traitements proposés le sont au long cours, il convient d'envisager l'implication de chaque prescription de traitement systémique chez la femme jeune, et ce même en l'absence de projet de famille à court terme (les mêmes précautions s'appliquent à l'homme dans le cadre d'une prescription de méthotrexate).

En dehors de l'atteinte cutané-articulaire objective, la qualité de vie, mesurée par le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), est à évaluer lors de la consultation : un item du questionnaire porte sur la sexualité et pourra permettre d'aborder le sujet de façon proactive. L'évaluation des attentes thérapeutiques est nécessaire pour arriver à une décision médicale partagée. Bien connaître les risques liés à chaque médicament disponible est essentiel pour encourager le dialogue afin que la femme qui souffre d'un psoriasis sache qu'elle pourra s'autoriser une (ou plusieurs) grossesse(s). La conduite à tenir vis-à-vis du traitement en cas de survenue d'une grossesse doit être établie auparavant car le début de grossesse n'est pas toujours programmé [3].

■ Propositions thérapeutiques

La gestion du traitement lors du désir de grossesse revient à envisager des traitements adaptés à l'intensité du psoriasis

(il ne faut pas sous-traiter, au contraire) et compatibles avec une grossesse, c'est-à-dire sans risque de fœto-toxicité. Les diverses sociétés savantes ont publié des recommandations de prise en charge spécifiques à cette période de la vie d'une femme. Toutefois, la mise sur le marché régulière et rapide de nouvelles molécules nécessiterait une mise à jour annuelle de ces travaux.

Les données de pharmacovigilance fournissent des renseignements en temps réel sur la tolérance des médicaments disponibles. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, www.lecrat.fr) est un outil précieux, régulièrement mis à jour, informant sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances pendant la grossesse et l'allaitement. Les données issues d'autres spécialités, comme le Club Rhumatisme et Inflammation (CRI, www.cri-net.com) des rhumatologues, mettent également à disposition des fiches mises à jour avec l'arrivée de chaque médicament utilisé en rhumatologie.

Bien qu'aucun médicament n'ait une autorisation de mise sur le marché (AMM) pendant la grossesse, cet article tâchera de synthétiser les solutions possibles pour une femme jeune prévoyant une grossesse à court ou moyen terme et souffrant d'un psoriasis invalidant nécessitant un traitement systémique.

1. Traitements locaux

Bien que les résumés des caractéristiques produit (RCP) des traitements locaux à base de dermocorticoïdes et/ou de calcipotriol soient prudents, les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont nombreuses et rassurantes. Selon le CRAT, ils peuvent donc être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

2. Photothérapie

Concernant la photothérapie, seuls les UVB sont autorisés pendant la grossesse [7].

3. Traitements systémiques

>>> Il apparaît raisonnable, même en l'absence de projet à court terme, de bannir les médicaments tératogènes à longue durée d'élimination tels que l'**acitrétine** chez toute femme non ménopausée.

>>> À l'inverse, le **méthotrexate**, bien que formellement contre-indiqué en cas de grossesse, a une demi-vie très courte et peut être proposé sous couvert d'une contraception efficace, si la grossesse n'est pas prévue avant plusieurs mois. Les recommandations françaises, tout comme le CRAT, préconisent l'arrêt du médicament chez la femme 24 h avant l'arrêt de la contraception. On peut par précaution laisser passer un cycle menstruel avant d'autoriser la grossesse. Pour mémoire, chez l'homme traité par cette molécule, il convient de laisser passer un cycle de spermatogénèse (soit 3 mois) après l'arrêt du méthotrexate pour éviter le risque de malformation fœtale.

>>> Depuis l'avènement des biothérapies, et du fait de sa toxicité rénale, la **ciclosporine** est moins utilisée mais garde toute sa place en cas de psoriasis sévère chez la femme jeune désirant être rapidement enceinte puisque le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse [7]. On notera toutefois qu'en Belgique sa place se trouve en troisième intention [8].

>>> Les différentes classes de **biothérapies** se sont succédées et l'ancienneté des premières (anti-TNF α), associée à l'étendue de leurs indications en gastro-entérologie, rhumatologie et dermatologie, permet aujourd'hui d'avoir des données de vraie vie suffisantes pour savoir les manier en cas de grossesse.

Les recommandations françaises préconisent d'interrompre les biothérapies et de respecter 5 demi-vies avant la conception, à savoir, selon les RCP :

- 3 semaines pour l'étanercept ETN (anti-TNF α);
- 20 semaines pour l'adalimumab ADA (anti-TNF α);

- 24 semaines pour l'infliximab IFX (anti-TNF α);
- 15 semaines pour l'ustékinumab UST (anti-IL12/23).

● **Anti-TNF α**

Toutefois, pour le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'éтанercept sont très nombreuses et rassurantes. Celui-ci a été poursuivi au cours des 2^e et 3^e trimestres chez environ 200 patientes et aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance. Idem pour l'adalimumab (400 femmes exposées) et l'infliximab (600 femmes exposées). C'est pourquoi la poursuite des anti-TNF α peut s'envisager jusqu'à la confirmation de la grossesse, voire au-delà, en l'absence d'alternative (grade C) [7].

Les IgG1 maternelles passent la barrière placentaire grâce à un récepteur spécifique à partir de la 14^e semaine d'aménorrhée (SA). Les concentrations fœtales d'IgG1 augmentent progressivement à partir de ce terme et dépassent celles de la mère vers la 36^e SA. L'adalimumab et l'infliximab étant des IgG1, ils passent le placenta à partir du début du 3^e trimestre. On pourra donc envisager la poursuite d'adalimumab et d'infliximab, mais seulement jusqu'à la fin du 2^e trimestre de grossesse (opinion d'experts). L'éтанercept étant une protéine de fusion et non une IgG, il n'est pas ou peu transféré au fœtus. En cas de nécessité et en l'absence d'alternative, il pourra donc être poursuivi tout au long de la grossesse (grade C).

Le certolizumab pégol (CZP) n'est pas évoqué par les recommandations françaises qui ont été rédigées avant l'obtention de son AMM dans le psoriasis. Il est le seul dont la pharmacocinétique a été évaluée de façon prospective chez 16 femmes enceintes traitées pour maladie de Crohn ou affections rhumatologiques [9] : un seul nouveau-né avait un taux de

CZP faiblement détectable (et plus de 1 000 fois inférieur à celui de sa mère). Le dosage était indétectable chez tous les autres nouveau-nés et l'est devenu ou resté pour l'ensemble des dosages aux semaines 4 et 8 après la naissance. C'est pourquoi le certolizumab pégol est proposé en première intention chez la femme enceinte dans les recommandations britanniques et belges qui datent de 2020 [8, 10], et en deuxième intention après UVB/ciclosporine dans les recommandations européennes [11].

Bien que les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF soient rassurantes, cette situation impose une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque, car l'indication en dermatologie est rarement impérative et d'ailleurs beaucoup de mères peuvent faire le choix de ne pas se traiter au cours de la grossesse. Le cas échéant, une surveillance échographique orientée sera recommandée ainsi qu'une déclaration à la pharmacovigilance (le CRI).

POINTS FORTS

- Il ne faut pas refuser un traitement systémique à une femme jeune sous prétexte qu'elle pourrait devenir enceinte.
- Photothérapie UVB et ciclosporine sont recommandées actuellement en France.
- Le méthotrexate peut être arrêté 24 h avant la procréation.
- Les données de pharmacovigilance colligées par le CRAT rassurent sur l'emploi des anti-TNF α aux deux premiers trimestres de grossesse (voire tout au long de la grossesse pour éтанercept et certolizumab pégol). Les nouveau-nés doivent toutefois être considérés immunodéprimés après la naissance.
- Les données sont moins nombreuses pour l'ustékinumab, mais il semble pouvoir être poursuivi jusqu'à la fin du 2^e trimestre de grossesse.
- Il n'y a pas encore assez de données pour les autres familles de biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) et l'aprémilast qu'il faut donc éviter d'initier en cas de désir de grossesse.

● **Anti-IL12/23**

Si le recours à l'ustékinumab (anti-IL12/23) est indispensable car les options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas, il pourra être poursuivi pendant la grossesse, toutefois les données publiées sont peu nombreuses. Comme pour l'adalimumab et l'infliximab, il convient de programmer la dernière injection d'ustékinumab au début du 3^e trimestre de grossesse (CRAT).

● **Anti-IL17**

Dans une mise à jour récente (novembre 2020 et juin 2020 respectivement), le CRI et le CRAT donnent des repères pour les anti-IL17, également absents des recommandations françaises :
 – pas d'initiation d'un traitement par anti-IL17 en cas de projet de grossesse immédiat ;
 – idéalement, arrêt et respect d'un délai de 5 demi-vies avant la conception, à savoir selon les RCP : 20 semaines pour le sécukinumab et 10 semaines pour l'ixékizumab ;

Fertilité

	Médicament	Grossesse			Allaitement
		1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre	
Anti-TNF	Certolizumab pégol (CRAT)	++	++	++	++
	Étanercept (SFD/CRAT)	+	+	+	++
	Adalimumab (SFD/CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 ^e trimestre	++
	Infliximab (SFD/CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 ^e trimestre	++
Anti-IL12/23	Ustékinumab (CRAT)	+	+	Dernière injection en début de 3 ^e trimestre	Données insuffisantes
Anti-IL17	Sécukinumab (CRAT)	+	+	Dernière injection vers la 22 ^e semaine d'aménorrhée	
	Ixékizumab	Données insuffisantes			
	Brodalumab				
Anti-IL23	Guselkumab				
	Risankizumab				

Tableau I : Repères pour l'utilisation des biologiques d'après les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT. SFD: Société française de dermatologie; CRAT: Centre de référence sur les agents térato-gènes.

	1 ^{er} choix	2 ^e choix	3 ^e choix
France (2019) [7]	UVB/Ciclo	ETN ADA/IFX sauf 3 ^e T	
Europe (2021) [11]	UVB/Ciclo	CZP	
Allemagne (2018) [12]	UVB	Ciclo	ETN/ADA/IFX Sauf 3 ^e T
Belgique (2020) [8]	CZP	ADA/ETN/IFX/UST/SECU Sauf 3 ^e T	Ciclo
Grande-Bretagne (2020) [10]	CZP/Ciclo		

Tableau II : Synthèse des recommandations disponibles. Ciclo: ciclosporine; CZP: certolizumab pégol; ADA: adalimumab; ETN: étanercept; IFX: infliximab; UST: ustékinumab; SECU: sécukinumab.

– pour le sécukinumab, dans la mesure du possible, lui préférer une alternative thérapeutique mieux connue (certolizumab); si le traitement en cours est indispensable, poursuivre possible jusqu'à la grossesse effective puis arrêter. S'il était poursuivi, la dernière administration devrait se faire vers la 22^e semaine d'aménorrhée du fait de sa très longue demi-vie d'élimination plasmatique;

– pour l'instant, aucune source n'apporte d'éléments pour l'ixékizumab (anti-IL17) ni le brodalumab (anti-IL17).

● Anti-IL23

Il n'y a pas d'élément non plus concernant le guselkumab (anti-IL23) et le risankizumab (anti-IL23).

Le **tableau I** récapitule les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT concernant les biothérapies pendant la grossesse et l'allaitement.

Le **tableau II** synthétise les recommandations de sociétés savantes européennes.

■ Après la naissance

Vaccinations

Les enfants de mère traitée par adalimumab et infliximab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Ceux de mère traitée par ustékinumab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 15 semaines qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Concernant le certolizumab pégol, cette période est ramenée à 2 mois et demi. L'administration de vaccins vivants (BCG, ROR, varicelle, rotavirus, fièvre jaune) est donc contre-indiquée pendant cette période et doit être différée au-delà des 15 premiers jours de vie pour un nouveau-né dont la mère a été traitée par étanercept. Il n'y a pas lieu de retarder la vaccination par vaccins inactivés quelle que soit la biothérapie reçue par la mère en cours de grossesse (le CRAT et "Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques", Haut Conseil de la Santé Publique, 2012).

■ Allaitement

Les poussées ou le rebond de psoriasis en post-partum sont fréquents et, si la patiente n'a pas été traitée pendant sa grossesse, la reprise d'un traitement systémique devrait s'envisager assez rapidement après l'accouchement.

Les recommandations françaises en cas d'allaitement donnent les repères suivants :

- préférer les UVB ou la ciclosporine ;
- envisager le méthotrexate, mais pas d'allaitement dans les 24 h après l'administration ;
- éviter la PUVAthérapie (données insuffisantes) ;
- initier ou continuer les anti-TNF en l'absence d'alternative. Idem pour le CRAT car les concentrations des anti-TNF dans le lait maternel sont très faibles et probablement détruites dans le tube digestif du nouveau-né du fait de leur structure polypeptidique ;
- éviter l'ustékinumab, les anti-IL17, anti-IL23 et l'aprémilast (données insuffisantes) ;
- l'acitrétine est formellement contre-indiquée.

■ Conclusion

Il n'y a aujourd'hui plus lieu de ne pas proposer un traitement systémique à la hauteur de l'atteinte cutanée à une jeune femme qui souffre de psoriasis sous prétexte qu'elle risque de vouloir être enceinte. Les recommandations françaises pour les femmes ayant un désir de procréer préconisent de privilégier les UVB ou la ciclosporine, et d'arrêter les biothérapies 5 demi-vies avant la procréation. Toutefois, les données de pharmacovigilance nous permettent d'autoriser la poursuite du méthotrexate jusqu'à 1 mois avant la fécondation et de rassurer les patientes qui débuteraient une grossesse sous anti-TNF. Dans cette classe thérapeutique, l'étanercept et le certolizumab pégol peuvent être poursuivis si nécessaire jusqu'à la fin de la

grossesse sans risque de malformation fœtale et avec une vigilance sur le risque infectieux. Il est préférable d'arrêter l'adalimumab et l'infliximab à la fin du 2^e trimestre de grossesse pour éviter leur passage transplacentaire actif.

Le recul actuel sur l'ustékinumab et le sécukinumab permet de les prolonger jusqu'à une grossesse déclarée. Il est possible, si vraiment indispensable, de les prolonger jusqu'à la fin du 2^e trimestre mais il reste préférable de les arrêter en début de grossesse.

Les autres anti-IL17 ainsi que les anti-IL23 et l'aprémilast ne bénéficient pas d'assez de données pour envisager leur poursuite au cours de la grossesse et on évitera donc leur prescription en cas de grossesse programmée à court terme.

Toute grossesse sous biomédicament devra être déclarée à la pharmacovigilance afin de continuer à alimenter les données de surveillance, ce qui nous permettra de mieux manier ces nouvelles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.
2. 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 couples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2044-2050
3. GOTTLIEB AB, RYAN C, MURASE JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:141-150.
4. RYAN C, SADLIER M, DE VOL E *et al.* Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:978-983.
5. 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.
6. MACCARI F, FOUGEROUSSE AC, REGUIAI Z *et al.* Contraception, Sexuality and Pregnancy in Women with Psoriasis: Real-Life Experience of 235 Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020; 13:817-823.
7. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV*, 2019; 33:464-483.
8. LAMBERT JLW, SEGAERT S, GHISLAIN PD *et al.* Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1654-1665
9. 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;77:228-233.
10. SMITH CH, YIU ZZH, BALE T *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*, 2020;183:628-637.
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. NAST A, AMELUXEN L, AUGUSTIN M *et al.* S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:806-813.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : activités de conseil (AbbVie, Janssen, Lilly, LEO pharma, Novartis, Pfizer), action de formation lors de congrès, réunions (AbbVie, Celgène, LEO Pharma, Pfizer), invitations à des congrès (AbbVie, Janssen, Lilly, Pfizer, Novartis).