

PSORIASIS ET GROSSESSE À L'HEURE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES À PROPOS D'UN CAS DE GROSSESSE SOUS USTEKINUMAB

H. Fierens, M. Baeck

Psoriasis and pregnancy in the era of biologics. Case report of ustekinumab treatment during pregnancy

We report the case of a successful delivery following exposure to ustekinumab during pregnancy. Though psoriasis is not uncommon in pregnant women, its treatment may prove challenging during pregnancy, especially in severe psoriasis cases. While the disease usually improves during pregnancy, its treatment must often be continued. Besides local treatment, UVB phototherapy remains the treatment of choice in moderate-to-severe psoriasis. In patients requiring a systemic treatment, biologics can be considered. Whereas limited safety results are available from studies, various follow-up registers provide reassuring data. Unexpected exposure to biologics during the first trimester of pregnancy proves unproblematic.

What is already known about the topic?

Psoriasis usually improves during pregnancy.

UVB phototherapy is the treatment of choice for severe psoriasis during pregnancy.

Biologics are classified as FDA pregnancy category B agents regarding their teratogenic risk.

What does this article bring up for us?

Unexpected exposure to biologics during the first pregnancy trimester seems to be safe.

Biologics taken for severe and uncontrolled psoriasis before pregnancy can be continued during pregnancy. The treatment must be stopped before gestational week 30 in order to avoid immunosuppression of the newborn.

KEY WORDS

Pregnancy, psoriasis, ustekinumab

Nous rapportons le cas d'une grossesse exposée à l'ustekinumab avec accouchement à terme d'un enfant en bonne santé. Le psoriasis touche de nombreuses femmes enceintes et son traitement durant la grossesse est un challenge surtout dans les formes sévères. Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse ; cependant de nombreuses patientes doivent poursuivre un traitement. Outre le traitement local, les UVB restent le traitement de premier choix pour les psoriasis modéré à sévère. En cas de nécessité d'un traitement systémique les biologiques peuvent être envisagés. Les études quant à leur sécurité sont limitées mais les données des différents registres de suivi sont rassurantes. Leur prise imprévue durant le premier trimestre ne pose pas de problème.

Que savons-nous à ce propos ?

Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse.

Les UVB sont le traitement de référence pour le psoriasis sévère durant la grossesse.

Les biologiques sont en catégorie B de la classification FDA des risques de tératogénéité.

Que nous apporte cet article ?

Une exposition imprévue à un biologique durant le premier trimestre ne semble pas poser pas de problèmes.

Si une patiente est sous traitement biologique avant sa grossesse pour un psoriasis sévère et difficile à contrôler, son traitement pourrait être poursuivi. Il doit être arrêté avant 30 semaines de grossesse pour éviter une immunosuppression du nouveau-né.

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, génétique et auto-immune à expression principalement cutanée et articulaire. Elle touche 2 à 3 % de la population caucasienne. Les deux sexes sont affectés de manières équivalentes. Le psoriasis peut survenir à tout âge. Toutefois chez la femme la première poussée survient en moyenne à 28 ans (1). Le psoriasis touche dès lors fréquemment des femmes enceintes. Aux Etats-Unis, Horn *et al.* estiment que chaque année, 9000 à 15000 naissances le sont d'une mère atteinte d'un psoriasis modéré à sévère (2).

La sévérité du psoriasis est évaluée par le pourcentage de surface corporelle atteinte (BSA pour *body surface area*) et/ou le score de sévérité du psoriasis (PASI). Le psoriasis est défini comme modéré

à sévère en cas de BSA>10 ou de PASI>10. Ce dernier ne peut la plupart du temps être contrôlé de façon optimale par des traitements topiques. Il nécessite une prise en charge par photothérapie et/ou traitements systémiques. Dans ce type de psoriasis, des traitements biologiques peuvent être prescrits en cas d'échec de la photothérapie et des traitements systémiques classiques (méthotrexate et ciclosporine). Les traitements biologiques ou biothérapies sont par définition, des médicaments obtenus à partir d'une substance biologique (soit par extraction, soit par production). Cette substance peut être de nature humaine, animale ou micro organique. Ces médicaments biologiques comportent entre autres des médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang et du plasma, des vaccins, des cellules vivantes utilisées en thérapie cellulaire...

Il y a actuellement cinq biologiques prescrits dans le psoriasis, trois inhibiteurs du *tumor necrosis factor* ou TNF (l'etanercept, l'infliximab et l'adalimumab) et deux inhibiteurs d'interleukines (l'ustekinumab [inhibiteur d'IL12/23] et le secukinumab [inhibiteur d'IL17]). L'etanercept est une protéine de fusion, tandis que les 4 autres molécules sont des anticorps monoclonaux humains. Une nouvelle molécule est par ailleurs depuis peu disponible : il s'agit de l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, administré par voie orale.

CAS CLINIQUE

Une femme de 32 ans, atteinte de psoriasis depuis l'âge de 15 ans, a été traitée par méthotrexate, ciclosporine et photothérapie PUVA. Malgré ces traitements, la maladie reste sévère (BSA> 30% et score de sévérité du psoriasis PASI =33,7). Un traitement par ustekinumab est commencé en août 2012 (injection trimestrielle). En janvier 2013, le psoriasis est amélioré de façon spectaculaire : le score PASI est de 2,4. Suite à un oubli de prise de contraception, la patiente réalise un test de grossesse en avril 2013. Il est positif et sa grossesse est évaluée à 16 semaines d'après le dosage de bêta HcG. La dernière injection date de février 2013. Le traitement biologique est suspendu et la patiente accouche à 38 semaines d'une petite fille de 2,8 kg, en bonne santé. Le psoriasis s'aggrave durant la grossesse et est contrôlé par des dermocorticoïdes et une photothérapie aux UVB. Devant l'étendue des lésions, l'ustekinumab est repris après l'accouchement et permet à nouveau un contrôle rapide de sa maladie cutanée. L'enfant a actuellement 2 ans et 4 mois et est en bonne santé.

DISCUSSION

Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse grâce aux changements immunologiques

qui permettent à la mère de tolérer le fœtus. Cette amélioration est retrouvée chez un peu plus de 50% des patientes. 16-21% n'observent pas de changements et 23-24% connaissent une aggravation de leur maladie (3).

Les recommandations classiques de traitements durant la grossesse sont en première ligne l'application de dermocorticoïdes, en deuxième ligne (pour les psoriasis modérés à sévères) l'adjonction d'UVB et en troisième ligne les inhibiteurs du TNF, les corticoïdes systémiques et la ciclosporine (4). Le méthotrexate et l'acitrétine sont formellement contre-indiqués durant la grossesse. La *Food and Drug Administration* (FDA) détermine différentes catégories de médicaments à risque durant la grossesse (tableau 1). Les UVB reconnus comme sans risque pour la grossesse ne sont pas classés dans les catégories FDA.

En ce qui concerne l'usage des biologiques, les cinq médicaments (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab) doivent être arrêtés avant la grossesse, selon les notices des firmes pharmaceutiques. Il en va de même avec l'apremilast. Les cinq premiers traitements sont tous classés en catégorie B de la FDA, ce qui signifie qu'il n'y a pas de risque fœtal démontré dans les études animales mais qu'il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme (4,5). En cas de grossesse non planifiée, la plupart des patientes arrêtent le biologique lors de la confirmation de la grossesse (6). Les données concernant l'exposition aux biologiques durant la grossesse sont progressivement disponibles, principalement grâce aux registres des maladies inflammatoires articulaires et digestives (7). Ces données montrent que le taux de malformation après exposition à des biologiques durant le premier trimestre de grossesse (3%) est plus bas que celui attendu dans la population générale (8,9). Par ailleurs, il n'y pas eu jusqu'à présent de description de malformations spécifiques ou de syndrome polymalformatif liés à la prise de biologiques (7,10-11). Ces données ne concernent pas l'ustekinumab et le secukinumab, qui sont trop récents.

En ce qui concerne l'ustekinumab, l'exposition durant la grossesse chez l'animal n'a pas montré de toxicité pour la mère, le fœtus ou le bébé (12). Il y a cependant très peu de cas rapportés de grossesse sous ustekinumab : six enfants nés à terme, en bonne santé (13-17) et un avortement spontané (18).

Quant à l'apremilast, il est classé en catégorie C de la FDA. Les études chez l'animal montrent une augmentation des avortements dose dépendante (19).

Le passage transplacentaire des biologiques est assez spécifique et est fonction de sa nature.

D'une part, il y a l'etanercept, une protéine de fusion qui diffuse peu dans le placenta (20). Les concentrations d'etanercept dans le sang du cordon

Tableau 1. Catégories FDA de tératogénicité des médicaments du psoriasis

Catégories FDA	Définition	Médicaments du psoriasis
A	Absence de risque foetal. Des études contrôlées chez la femme et l'animal n'ont pas montré de risque foetal.	
B	Pas de risque démontré. Des études contrôlées chez l'animal n'ont pas montré de risque foetal. Pas d'études contrôlées chez la femme.	Adalimumab Etanercept Infliximab Ustekinumab Secukinumab
C	Risque foetal non exclu. Manque d'études contrôlées chez les femmes et les animaux ou effets indésirables dans les études animales sans études contrôlées chez la femme. Les médicaments ne doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.	Dermocorticoïdes Corticoïdes po Photothérapie PUVA Ciclosporine Apremilast
D	Il existe des preuves de risque pour le fœtus humain, mais l'avantage de l'utilisation chez les femmes enceintes peut être acceptable en dépit du risque	
X	Médicaments contre indiqués. Les études animales ou humaines montrent des anomalies fœtales et/ou il y a des preuves de risque foetal démontré	Methotrexate Acitrétine

Ce tableau reprend les catégories de tératogénicité des médicaments selon la classification FDA (28). Les données des médicaments sont reprises de (30), les UVB ne sont repris dans aucune catégorie FDA.

(après un traitement durant toute la grossesse) sont de 4 à 7% de celles dans le sang maternel (20,21). D'autre part, les autres biothérapies sont des anticorps monoclonaux IgG1. Ces anticorps ne passent pas par diffusion à travers le placenta mais nécessitent un transport actif via les récepteurs Fc des trophoblastes. Ces récepteurs ne sont pas présents avant 14 semaines de grossesse. Il n'y donc pas de passage transplacentaire de ces anticorps monoclonaux durant le premier trimestre, ce qui est donc le cas de notre patiente. Le transport actif des immunoglobulines débute au deuxième trimestre pour augmenter rapidement durant le troisième trimestre. La demi-vie des immunoglobulines est par ailleurs beaucoup plus longue chez l'enfant que chez l'adulte (22-23). Dès lors les taux de ces immunoglobulines sont beaucoup plus élevés dans la circulation foetale que maternelle. Les pourcentages par rapport au sérum maternel sont selon les études de 160% pour l'infliximab (24) et de 153% pour l'adalimumab (25). Pour l'ustekinumab, cette donnée n'a pas encore été publiée. Toutefois Martin *et al.* (12) ont montré dans une étude animale sur des macaques cynomolgus

que l'ustekinumab restait décelable dans le sang infantile jusqu'à 120 jours *post-partum*.

En se basant sur ces données, l'etanercept semble donc être le biologique le plus sûr à utiliser durant la grossesse (26).

Un des risques importants de ce passage placentaire est d'entraîner une immunosuppression chez l'enfant, avec un risque accru d'infections. Un enfant né d'une mère sous infliximab pour maladie de Crohn durant sa grossesse est décédé d'une infection au bacille de Calmette-Guérin suite à une vaccination BCG (27). Dès lors, il est contre-indiqué d'administrer des vaccins vivants chez des enfants dont la mère a été exposée à des biologiques durant la grossesse et ce, jusque 6 mois *postpartum*, le temps nécessaire à la disparition sérique de l'anticorps (28). Les vaccins de routine non vivants ne posent quant à eux pas de problème, et la réponse immunitaire vaccinale est normale (29).

Au vu de ce risque d'immunosuppression, il est conseillé de limiter l'usage des biologiques aux 30 premières semaines de grossesse en cas de psoriasis sévère difficile à contrôler par d'autres traitements (25).

CONCLUSION

Suite à la description d'un enfant né à terme et en bonne santé après une grossesse exposée à l'ustekinumab au premier trimestre, une revue de littérature a été faite. Celle-ci nous a permis d'avoir une vue plus claire sur l'administration des biologiques chez la femme enceinte atteinte de psoriasis sévère.

L'exposition imprévue à des biologiques durant le premier trimestre de grossesse semble sans risque au vu de l'ensemble des données collectées. En ce qui concerne plus spécifiquement l'ustekinumab, il y a peu de données disponibles. Toutefois son mécanisme de passage actif transplacentaire par les récepteurs Fc est absent durant le premier trimestre (comme pour tous les anticorps monoclonaux), ce qui est une donnée très rassurante.

En cas de psoriasis sévère chez une femme enceinte, le traitement de choix reste l'association de dermocorticoïdes et d'UVB. Néanmoins, si une patiente est sous traitement biologique pour un psoriasis sévère difficile à contrôler, il est envisageable de poursuivre celui-ci jusqu'à 30 semaines de grossesse (26). Au-delà de cette date le passage transplacentaire est maximal (à l'exception de l'étaanercept) et le risque d'immunosuppression du nouveau-né augmente fortement. Ce dernier ne pourra en aucun cas recevoir de vaccin vivant avant l'âge de 6 mois. L'étaanercept reste par ailleurs le biologique le plus sûr pendant la grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133: 377-85.
2. Horn E, Chambers C, Menter A, Kimball A. Pregnancy outcomes in psoriasis: why do we know so little? *J Am Acad Dermatol* 2009 61:5-8.
3. Raychaudhuri S, Navare T, Gross J, et al. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* 2003;42: 518-20.
4. Bae Y, Van Voorhees A, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:459-774.
5. Babalola O, Strober B. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;26:285-92.
6. Hyrich K, Verstappen S. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology* 2014 ; 53:1377-85.
7. Verstappen S, King Y, Watson K, Symmons D, Hyrich K; BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:823-6.
8. Carter J, Valeriano J, Vasey F. Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall prevalence of major birth defects – Atlanta, Georgia, 1978–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5.
10. Marchioni R, Lichtenstein G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:2591-602.
11. Gisbert J, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breast feeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013 ;108 :1426-38.
12. Martin P, Sachs C, Imai N, Tsusaki H, Oneda S, Jiao Q, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351-63.
13. Andrulonis R, Ferris L. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol* 2012;11: 1240.
14. Alsenaid A, Prinz J. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpeticum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ; 30 :488-90.
15. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol* 2014; 55:235-6.
16. Galli-Novak E, Mook SC, Büning J, Schmidt E, Zillikens D, Thaci D, Ludwig R. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; doi: 10.1111/jdv.13499.
17. Rocha K, Piccinin M, Kalache L, Reichert-Faria A, Silva de Castro C. Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatology*. 2015; 231:103-4.
18. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012; 6: 105-7.
19. Otezla (package insert). Celgene Corporation ; Summit, NJ : 2014.

RÉFÉRENCES

20. Berthelsen B, Fjeldsoe-Nielsen H, Christoffer T, Nielsen C, Hellmut E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010;49:2225-7.
21. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. 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.
22. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9.
23. Kane S, Acquah L. 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.
24. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik M, Kuipers E, Peppelenbosch M, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharm Ther* 2011;33:1053-8.
25. Mahadevan U, Wolf D, Dubinsky M, Cortot A, Lee S, Siegel C, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255-8.
26. Hoffman M, Farhangian M, Feldman S. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11 :709-720
27. 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; 4:603-5
28. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, et al. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011; 32: 93-7.
29. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. *Food and Drug Administration*, 2008.
30. Murase J, Heller M, Butler D. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:401-415.

Correspondance

Dr. H. FIERENS

Clinique Générale Saint Jean
Chef de Service
Service de Dermatologie.
Boulevard du Jardin Botanique 32
B-1000 Bruxelles

Pr. MARIE BAECK

Cliniques universitaires Saint-Luc
Chef de Service
Service de Dermatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles