FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2023

Affections cutanées chroniques durant la grossesse et l'allaitement : comment les traiter en toute sécurité ?

Bien que la qualité de la peau peut s'améliorer ou rester stable durant la grossesse et l'allaitement, certaines pathologies préexistantes peuvent s'aggraver.

Cet article se base sur un article paru dans le *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) en avril 2023 et est **adapté à la situation belge,** tout en se référant à nos sources habituelles concernant la grossesse et l'allaitement. Il concerne l'acné, l'eczéma et la dermatite de contact, le psoriasis et la rosacée[1].

Certains médicaments pris par **voie orale** sont **contre-indiqués** pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène. C'est notamment le cas des **rétinoïdes**, du **méthotrexate** et du **mycophénolate mofétil** (un immunosuppresseur).
En ce qui concerne les médicaments utilisés par **voie topique**, le risque de problèmes est très limité avec la plupart des médicaments en raison d'une concentration systémique faible.

Introduction

Les maladies chroniques cutanées peuvent s'améliorer ou rester stables durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, il est également possible que ces affections cutanées se détériorent ou que de nouvelles affections apparaissent. Chez une femme qui souffre d'une maladie cutanée chronique et qui envisage une grossesse, il vaut mieux planifier la conception à un moment où la maladie est sous contrôle, avec un médicament sûr utilisé à la dose la plus faible possible[1].

Il est important de rappeler qu'avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est très limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.

L'eczéma et la dermatite atopique

Pour en savoir plus sur le traitement local de l'eczéma, lisez notre article Folia de janvier 2023 qui fait le point à ce sujet.

- L'eczéma se traite avant tout **localement**, avec une combinaison **d'émollients** et de **corticostéroïdes.**
- Les femmes souffrant d'eczéma modéré à sévère peuvent avoir recours à la **photothérapie par UVB**[1].
- Dans les formes sévères d'eczéma, un traitement local par immunomodulateurs de la classe des **inhibiteurs de la calcineurine** est parfois envisagé.
- Si le traitement local est insuffisant en cas d'eczéma sévère ou réfractaire, **l'azathioprine** ou la **ciclosporine** par voie orale peuvent être envisagées.
- Certains immunomodulateurs oraux (*abrocitinib, baricitinib, upadacitinib*) ont pour indication le traitement de l'eczéma modéré à sévère. Ils ne sont pas repris dans cet article car ils sont déconseillés durant la grossesse (voir 12.3. Immunomodulateurs).

Traitements locaux

Corticoïdes

L'utilisation de corticostéroïdes locaux durant la grossesse entraîne une faible absorption systémique, ce qui réduit le risque de problèmes avec les corticostéroïdes locaux durant la grossesse ou l'allaitement (voir 5.4. Corticostéroïdes). Ils peuvent donc être utilisés de façon sûre avant la conception, pendant la grossesse et durant l'allaitement, pour autant qu'ils sont utilisés durant la période la plus courte possible sur la plus petite surface possible, à la dose la plus faible possible.

Un **faible poids de naissance** et une **insuffisance surrénalienne** peuvent survenir chez le nouveau-né lors de l'utilisation par la

mère de doses élevées ou de préparations puissantes à très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces. Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né (voir 15.2 Corticostéroïdes).

Chez la femme enceinte, on utilisera donc des**préparations peu puissantes pendant la durée la plus courte possible et sur la surface la plus petite possible**[2].

Immunomodulateurs

Il existe peu de données sur l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine en application locale,*le pimécrolimus et le tacrolimus*, pendant la grossesse et l'allaitement. Il n'est donc pas possible de se prononcer définitivement sur leur sécurité d'emploi durant la grossesse. Néanmoins ces immunomodulateurs topiques (pimécrolimus, tacrolimus) sont *considérés comme relativement sûrs* pendant la grossesse, s'ils sont utilisés avec précaution et sur de petites surfaces[1] (voir 15.11. Immunomodulateurs).
Comme avec la plupart des médicaments utilisés par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles.

Photothérapie UVB

La photothérapie à ultraviolets B (UVB) est considérée comme sûre durant la grossesse et l'allaitement. La photothérapie est utilisée 2 à 3 fois par semaine, en cas d'eczéma modéré à sévère.[1] En effet, la photothérapie UVB à spectre étroit, sans administration de médicaments photosensibilisants, ne semble pas exposer à un risque particulier en cas de grossesse.[7]

Traitements systémiques

Immunomodulateurs systémiques

L'azathioprine et la ciclosporine sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement, selon l'article du *Drug and Therapeutics Bulletin* sur lequel nous nous basons.

Azathioprine

Dans les guides de pratique clinique belges, l'azathioprine est réservée aux formes très sévères d'eczéma.

- *Grossesse* : aucun effet tératogène n'a été mis en évidence avec l'azathioprine. Cependant, elle est déconseillée durant le 3ème trimestre de la grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.[6] Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse (voir 12.3.1.2. Azathioprine).
- *Allaitement :* la quantité de métabolites de l'azathioprine qui se retrouve dans le lait maternel est très faible ou non détectable. À ce jour, aucun effet indésirable sur l'enfant allaité n'a été rapporté. Au vu de ces données, l'allaitement semble possible et compatible avec un traitement par l'azathioprine[2, 5, 6].

Ciclosporine

Dans les guides de pratique clinique belges, la ciclosporine est réservée aux formes très sévères d'eczéma.

- *Grossesse* : l'utilisation durant la grossesse expose le nouveau-né à un risque accru d'infections (surtout infection à CMV) suite à une hypoplasie médullaire.
- *Allaitement* : l'utilisation de ciclosporine pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant. (voir 12.3.1.4.1 Ciclosporine).

Risques liés à l'acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est **contre-indiqué** durant la grossesse et l'allaitement.

- *Grossesse* **: l'acide mycophénolique est contre-indiqué durant la grossesse** en raison d'un effet **tératogène**, **abortif** et **mutagène**.
- *Allaitement* : il existe un risque théorique d'accumulation du médicament chez le nouveau-né allaité. Ce risque peut s'expliquer par le fait que l'acide mycophénolique est un médicament avec une longue demi-vie d'élimination et qui est métabolisé par glucuronoconjugaison hépatique. L'utilisation du mycophénolate n'est donc **pas compatible** avec

l'allaitement[4,6].

L'acné

Les agents non antibiotiques, tel que le benzoyle peroxyde, constituent le traitement de base de tout type d'acné. L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques.
Un **antibiotique local** (érythromycine ou clindamycine) en association avec du **benzoyle peroxyde** peut être proposé durant la grossesse.[1] En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, le guide BAPCOC recommande l'utilisation d'azithromycine ou de doxycycline, si un traitement oral est nécessaire. Leur utilisation durant la grossesse est discutée ci-dessous.

Traitements locaux

Benzoyle peroxyde

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation de benzoyle peroxyde durant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.1. Benzoyle peroxyde). L'utilisation de benzoyle peroxyde est donc envisageable quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : son utilisation au cours de l'allaitement est également considérée à faible risque, et est donc possible durant toute la durée de l'allaitement[4].

Antibiotiques

- *Grossesse* : les données sur l'utilisation de la clindamycine et de l'érythromycine par voie topique pendant la grossesse sont **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.2. Antibiotiques à usage local).
- *Allaitement* :
  - L'ingestion d'érythromycine via le lait maternel est très faible et il est peu probable qu'elle produise des effets indésirables. L'utilisation durant l'allaitement est donc possible.[2, 4]
  - En raison du passage systémique très faible de la clindamycine par voie cutanée, son utilisation pendant l'allaitement est possible. [2, 4]

Rétinoïdes

- *Grossesse*: les données cliniques suggèrent que les risques liés aux rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène) sont probablement limités, leur absorption étant très faible. Par contre dans le RCP, les rétinoïdes locaux sont contre-indiqués pendant la grossesse par prudence. Il n'existe pas de « programme de prévention de la grossesse » (PPP) pour les rétinoïdes à usage local (voir 15.5.4. Rétinoïdes à usage local).
- *Allaitement*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).[2, 4]

Traitement systémiques

Rétinoïdes

Rétinoïdes

- *Grossesse* : les rétinoïdes sont **contre-indiquées durant la grossesse et chez les femmes qui envisagent une grossesse, en raison de leur effet hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central)** (voir 15.5.6. Isotrétinoïne).[4, 5]
- *Allaitement* : l'isotrétinoïne et l'acitrétine sont **contre-indiquées** pendant la période d'allaitement. [2, 4]

Antibiotiques

Tétracyclines

- *Grossesse* : l'utilisation de tétracyclines au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative. L'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est **contre-indiquée** (voir 11.1.3. Tétracyclines).
- *Allaitement* : il est préférable d'éviter toute utilisation prolongée de tétracyclines, comme c'est le cas dans le cadre de l'acné.[2,4]

Néomacrolides

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation d'azithromycine durant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation est donc possible, quel que soit le terme de la grossesse.[2,4]
- *Allaitement* : l'utilisation des néomacrolides durant l'allaitement est probablement sûre. En effet, la quantité de principe actif qui passe dans le lait maternel est très faible. Il est peu probable que ces quantités aient un effet néfaste sur le nourrisson.[2,4]

Le psoriasis

Le traitement du psoriasis est globalement le même qu'en dehors d'une grossesse et dépend de la sévérité du psoriasis et du stade de la grossesse[1] [voir également 15.7. Psoriasis et Folia mars 2018].

- Le psoriasis léger à modéré se traite avant tout localement, avec une combinaison **d'émollients** et de **corticostéroïdes locaux** (voir *Corticoïdes locaux* ci-dessus).
- Le traitement par **photothérapie UVB** peut être utilisé en deuxième intention sans danger chez la femme enceinte ou allaitante[1] (voir *Photothérapie UVB* ci-dessus). La **photothérapie UVA** avec des psoralènes est utilisée pour le traitement du psoriasis mais l'utilisation des psoralènes est déconseillée durant la grossesse.
- Un traitement par **anti-TNF** peut être envisagé chez les femmes ne répondant pas aux traitements locaux et à la photothérapie, ou chez les femmes atteintes d'un psoriasis sévère réfractaire.
- Dans l'article du DTB, l'utilisation **d'acide salicylique** et de dérivés de la **vitamine D** n'a pas été abordée.

Traitements locaux

Corticoïdes

Les corticostéroïdes locaux peuvent être utilisés de façon sûre avant la conception, pendant la grossesse et durant l'allaitement, pour autant qu'ils sont utilisés durant la période la plus courte possible sur la plus petite surface possible, à la dose la plus faible possible (voir *Corticoïdes locaux* ci-dessus).

Acide salicylique et dérivés de la vitamine D

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des analogues de la vitamine D durant la grossesse (peu ou pas d'informations) (voir 15.7.1. Analogues de la vitamine D).
- Les données concernant l'utilisation de l'acide salicylique sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d'indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou d'après l'expérience pratique) (voir 15.7.2. Corticostéroïdes + acide salicylique).

Traitements systémiques

Immunomodulateurs

- *Grossesse* : lorsqu'un immunomodulateur est utilisé pour le traitement du psoriasis durant la grossesse, la littérature semble favorable à l'utilisation d'un inhibiteur du TNF plutôt qu'un inhibiteur des interleukines en raison d'une plus large expérience d'utilisation durant la grossesse.[1]
  L'expérience a montré des résultats rassurants, surtout pour **l'adalimumab** et le **certolizumab** (voir 12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF).
  - En raison d'un risque d'immunosuppression chez le nouveau-né exposé in utero à un inhibiteur du TNF pendant le troisième trimestre, un arrêt de traitement peut être envisagé avant le troisième trimestre si la maladie est en rémission et que le risque de rechute est faible.
  - Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, **la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois** (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.
  - Il n'est pas recommandé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

Méthotrexate

- *Grossesse :* **Le méthotrexate est contre-indiqué durant toute la durée de la grossesse, même aux faibles doses,** en raison d'un risque de malformations congénitales et d'avortements[1].
- *Allaitement* : le passage du méthotrexate dans le lait maternel est faible. Cependant, il reste longtemps dans l'organisme, en particulier chez le nouveau-né. Le méthotrexate, même à faible dose, est donc **contre-indiqué durant**

l'allaitement[4,6]. (voir 9.2.1. Méthotrexate)

Psoralènes et photothérapie UVA

- *Grossesse* : par mesure de précaution, l'utilisation de PUVA et de psoralènes est **déconseillée** pendant la grossesse (voir 15.7.5. Psoralènes).
- *Allaitement* : l'allaitement est **contre-indiqué** en raison d'une phototoxicité chez l'enfant allaité (voir 15.7.5. Psoralènes).

La rosacée

La prise en charge de la rosacée pendant la grossesse est globalement la même qu'en dehors d'une grossesse, malgré quelques mises en garde importantes[1].

- Un **traitement local par métronidazole** ou **acide azélaïque** est proposé pour la prise en charge de la rosacée durant la grossesse et l'allaitement. Il s'agit des options les mieux fondées dans la rosacée papulopustuleuse, même en dehors de la grossesse. Les différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas claires.
- L'utilisation **d'ivermectine par voie locale** durant la grossesse et l'allaitement est peu documentée[1] (voir 15.6. Rosacée).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la **brimonidine** par voie locale durant la grossesse et l'allaitement. Elle n'est donc généralement pas utilisée dans le cadre de la rosacée durant la grossesse et l'allaitement[1,3] (voir 15.6. Rosacée).
- L'azithromycine par voie orale est proposée dans le *Drug and Therapeutics Bulletin* comme alternative en cas de réponse insuffisante au traitement local[1]. Les données concernant l'utilisation d'azithromycine durant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation est donc possible, quel que soit le terme de la grossesse.[2,4]
- L'utilisation de la tétracycline et doxycycline pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est **contre-indiquée**. L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative (voir 11.1.3. Tétracyclines).

Traitements locaux

Métronidazole

- *Grossesse* : les données concernant le métronidazole par voie locale durant la grossesse sont nombreuses et **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.6. Rosacée). Le métronidazole par voie locale peut donc être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : en raison du faible passage systémique du métronidazole par voie cutanée, son utilisation durant l'allaitement est possible.[2,4]

Acide azélaïque

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation locale d'acide azélaïque durant la grossesse sont **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.3. Acide azélaïque). Il peut donc être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : l'utilisation d'acide azélaïque durant l'allaitement est possible en raison d'un passage systémique faible.[2,4]

Ivermectine

- *Grossesse* : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations) (15.6. Rosacée).[2, 4]
- *Allaitement* : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations).[2, 4]

Noms des spécialités concernées :

- Acide azélaïque: Skinoren® (voir Répertoire).
- Acide mycophénolique : Cellcept®, Mycophenolat Mofetil Sandoz®, Myfenax®, Myfortic® (voir Répertoire).
- Acitrétine : Neotigason® (voir Répertoire).
- Adalimumab : Amgevita®, Hykyndra®, Huilo®, Humira®, Hyrimoz®,Idacio®, Imraldi®, Yuflyma® (voir Répertoire).
- Azathioprine : Azathioprin(e), Imuran® (voir Répertoire).
- Benzoyle peroxyde: Benzac®, Pangel® (voir Répertoire).
- Ciclosporine : Neoral-Sandimmun®, Sandimmun® (voir Répertoire).
- Certrolizumab : Cimzia® (voir Répertoire).

- Isotrétinoïne : Isocural®, Isosupra®, Isotrétinoïne EG®, Roaccutane® (voir Répertoire).
- Ivermectine: Soolantra® (voir Répertoire).
- Méthotrexate: Ledertrexate® (voir Répertoire).
- Métronidazole: Rozex® (voir Répertoire).
- Pimécrolimus: Elidel® (voir Répertoire).
- Tacrolimus: Protopic®, Takrozem® (voir Répertoire).

Sources

1 De Caux, D., Mariappa, G., Perera, G., & Girling, J. (2023). Prescribing for pregnancy: chronic skin diseases. Drug and Therapeutics Bulletin, 61(4), 55-60.

2 LAREB

3 Kurver M, Van Putten S, Verduijn. NHG behandelrichtlijnen " Rosacea". Publié: septembre 2020 ; dernière mise à jour : mai 2022.

4 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (France): Le CRAT

5 NICE, Acne vulgaris: management, https://www.nice.org.uk/guidance/ng198

6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, payant)

7 Patients atteints d'eczéma atopique, *La Revue Prescrire* 2023.

8 Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):958-964. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.016.

9 Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):132-3. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1614.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.