



Fiches pratiques d'aide à la prescription des traitements systémiques chez l'adulte en âge de procréer, la femme enceinte et allaitante dans les principales maladies dermatologiques

Synthèse des connaissances pour les principaux traitements systémiques utilisés en Dermatologie

Ciclosporine

Travail mené par le Dr Capucine DEFRANCE et le Pr Marie BEYLOT-BARRY

La ciclosporine est utilisée depuis plus de 20 ans dans la prévention du rejet post-greffe d'organes solides, puis en dermatologie, notamment dans le psoriasis, la dermatite atopique ou encore l'urticaire chronique spontanée. La plupart des données disponibles est issue de l'exposition de patients transplantés d'organes.

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Les données publiées sont très nombreuses chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre et aucun effet malformatif ou risque de fausse couche spontanée précoce attribuable au traitement n'est retenu (1,2).

La ciclosporine passe le placenta avec des concentrations néonatales à environ 30% (jusqu'à 50% selon les sources) des concentrations maternelles.

Dans la littérature, sont rapportés des cas de prématurité et/ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU)/fœtus petit pour l'âge gestationnel lors d'un traitement maternel par ciclosporine (2–6). Bien que la vigilance soit de mise, il reste difficile d'attribuer ces événements exclusivement au médicament chez des patientes souvent transplantées, comorbides, recevant des posologies importantes de ciclosporine et de multiples traitements concomitants (2,7).

Il existe cependant un **risque d'hypertension artérielle maternelle, de prééclampsie et de diabète gestationnel sous ciclosporine** (1,2,4,5,7,8).

Il faut aussi avoir à l'esprit un **possible risque accru d'infection materno-fœtale** (notamment à cytomegalovirus (CMV)) en raison de l'immunosuppression induite et une **diminution possible des concentrations sanguines** en cours de **grossesse** (2,6,9).

Concernant les effets à long terme, aucune répercussion rénale ou tensionnelle imputable à la ciclosporine n'a été observée parmi plusieurs centaines d'enfants exposés *in utero* dont la majorité étaient suivis en moyenne jusqu'à 1 an (2), voire 7 ans (1).

Si la ciclosporine est nécessaire à l'équilibre maternel, elle peut être poursuivie dans la perspective d'une grossesse (2), sans contraception obligatoire.

En cas de **découverte d'une grossesse pendant le traitement, on peut se montrer rassurant** quant au risque malformatif. Son maintien est possible à la dose minimale efficace si le traitement est nécessaire quel que soit le terme (2,10). Il faut, dans ce cas, organiser une surveillance rapprochée de la pression artérielle maternelle, de la fonction rénale et rechercher régulièrement une hyperglycémie à jeun (8,11,12). Certains auteurs recommandent une surveillance de la ciclosporinémie (8) du fait du risque de diminution des concentrations sanguines.

b. Allaitement

Moins de 1% de la dose maternelle orale de ciclosporine serait ingérée via le lait maternel et chez les enfants allaités, les concentrations sanguines sont très basses voire indétectables (10). Du fait d'un risque théorique d'effets indésirables potentiellement graves chez le nourrisson en lien avec un risque d'immunosuppression, d'hypertension artérielle voire de néoplasie, certaines recommandations (AAP, EuroGuiDerm psoriasis) et le RCP déconseillent voire contre indiquent l'allaitement (1,12,13).

Cependant, du fait de cette concentration faible et de l'absence, à ce jour, d'évènement rapporté chez ces enfants allaités, y compris chez les prématurés (2,14), **la ciclosporine semble compatible avec l'allaitement** (80), ce qui est en accord avec le CRAT (2) et l'American College of Rheumatology (ACR) (15). Il faut rester vigilant vis-à-vis du risque d'effets indésirables (infections, hypertension...) et envisager une surveillance clinique voire biologique en cas de suspicion de toxicité (8,10,11).

c. Hommes en âge de procréer

Il n'y a pas d'étude sur le passage de la ciclosporine dans le liquide séminal (2) mais les données sur des enfants conçus par des hommes traités sont nombreuses et aucun effet, notamment malformatif, mutagène ou clastogène attribuable au traitement paternel n'est retenu (1,2,4,11,16).

La ciclosporine peut donc être poursuivie chez un patient désirant concevoir ou dont la compagne serait enceinte (8,12,17).

d. Fertilité

Les données sont actuellement limitées chez l'humain. Il existe des discordances quant au risque d'oligo-asthénospermie (9,12,17,18), qui semble corrélé à la dose de traitement dans les études (≥ 2 mg/kg/j) (19,20), avec une normalisation du spermogramme après l'arrêt.

A des doses inférieures à 2 mg/kg/j, il ne semble pas exister d'impact négatif sur la fertilité masculine ou de risque pour l'enfant à naître (21).

En pratique – ciclosporine

Femmes en âge de procréer et grossesse

Si la ciclosporine est nécessaire à l'équilibre maternel :

- elle peut être poursuivie dans la perspective d'une grossesse, sans contraception obligatoire.
- elle peut être poursuivie pendant la grossesse à dose minimale efficace en surveillant étroitement la **pression artérielle, la fonction rénale et la glycémie à jeun**.

Allaitement

L'allaitement est **possible** du fait d'un passage à taux faible dans le lait maternel et de l'absence d'évènement indésirable rapporté.

Hommes en âge de procréer

Pas de contre-indication à la poursuite du traitement chez un homme désirant concevoir.

Références

1. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
3. Flood KS, Savage KT, Porter ML, Kimball AB. Treatment of psoriasis in pregnancy. *Cutis*. 2020;106(2S):15-20.
4. McMullan P, Yaghi M, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(4):619-648.
5. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(1):1-27.
6. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(1):29-44.
7. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):238-46.
8. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e48-88.
9. Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
10. Anderson PO. Treating Psoriasis During Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2022;17(4):287-9.
11. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59(2):86-100.
12. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, 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(2):281-317.
13. Gisondi P, Fargnoli MC, Amerio P, Argenziano G, Bardazzi F, Bianchi L, et al. Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157(Suppl. 1 to No. 1):1-78.
14. Yaghi M, McMullan P, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part II: Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(4):651-668.
15. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461-88.
16. Egeberg A, Gislason GH, Nast A. Birth Outcomes in Children Fathered by Men Treated with Immunosuppressant Drugs before Conception-A Danish Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1790-2.
17. Hui EX, Huang X, Oon HH. Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology*. 2022;10(7):1272-85.

18. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):961-1001.
19. Kumar P, Das A, Lal NR, Jain S, Ghosh A. Safety of important dermatological drugs (retinoids, immune suppressants, anti androgens and thalidomide) in reproductively active males with respect to pregnancy outcome: A brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(5):539-46.
20. Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp*. 2023;47(1):T39-49.
21. Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs- What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):343-55.