

Document de travail



*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*

**Prise en charge des principales dermatoses
inflammatoires chez l'adulte en âge de
procréer, la femme enceinte et allaitante**
Urticaire chronique spontanée

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

Relecteurs experts :

- Professeur Annabel MARUANI
- Docteur Sophie LEDUCQ

L'urticaire chronique (UC) est définie par la présence depuis plus de 6 semaines de poussées de plaques d'urticaire. Elle est dite spontanée (UCS) lorsqu'il n'existe pas de facteur déclenchant identifié.

La prévalence précise de l'UC n'est pas connue mais elle toucherait entre 10 à 20% des individus sur la vie entière (1), soit 1 à 2% de la population générale (2,3), avec une majorité de patients ayant moins de 40 ans (1).

De plus, il existe une prédominance féminine (sex-ratio 2/1) (1,3–5), chez qui elle semble plus sévère et plus souvent résistante aux thérapeutiques (5,6).

Ainsi, le praticien sera amené à prendre en charge des patients en âge de procréer, désirant concevoir ou des femmes enceintes/allaitantes. Pourtant, l'expérience concernant la prise en charge de l'UC dans cette population est limitée par l'absence de données la concernant dans les essais cliniques (4) et il existe très peu de recommandations disponibles.

Impact de la grossesse sur l'urticaire chronique spontanée

Il existe très peu de données concernant l'évolution de l'urticaire chronique pendant la grossesse.

Certains suggèrent que l'UCS ne serait pas une dermatose influencée par la grossesse (7).

Dans une étude internationale observationnelle multicentrique de 2019 menée par les centres du réseau de *Urticaria Centers of Reference and Excellence* (UCARE) chez 288 patientes (PREG-CU UCARE (8)), 51,1% présentaient une amélioration (en particulier au 1^{er} et 3^{ème} trimestres de gestation), 28,9% une aggravation et 20% une stabilité de leur urticaire pendant la grossesse. Il faut noter que les poussées semblaient plus fréquentes chez les femmes ayant déjà présenté une aggravation de l'urticaire pendant les grossesses précédentes.

Après la naissance, 37,4 % ont montré une aggravation des symptômes par rapport à avant la grossesse et 43% une stabilité (8).

La physiopathologie de l'UCS repose sur l'activation des mastocytes cutanés et polynucléaires basophiles (PNB) par un facteur inconnu ou par un auto-anticorps circulant, ce qui mène à la libération d'histamine, de leucotriènes, de prostaglandines et de platelet activative factor (PAF) (6). La voie de type Th2 semble impliquée de façon prépondérante (4) mais les cytokines Th1/Th17 seraient aussi impliquées (6).

Pendant la grossesse, il existe une orientation immunologique vers la voie Th2 en particulier au deuxième trimestre dans le but d'obtenir un état de tolérance immunitaire vis-à-vis du fœtus (8). Ainsi, les poussées au premier et troisième trimestre de grossesse seraient liées à l'état pro inflammatoire Th1/Th17 prédominant, à l'origine d'une activation des mastocytes (8).

La prédominance féminine, la paucité de cas d'UCS avant la puberté (9,10) et l'existence de cas de poussées d'urticaire en lien avec la grossesse ou les menstruations (11) laissent penser que les hormones sexuelles féminines auraient un rôle dans la physiopathologie de l'UCS (9). Il existerait ainsi une relation étroite et complexe entre les mastocytes, les hormones sexuelles et les cellules de l'immunité (5). Par exemple, la progestérone inhiberait la dégranulation des mastocytes et l'activation des PNB et les œstrogènes augmenteraient la sécrétion d'histamine (5,8,9,11).

L'absence de traitement systémique pendant la grossesse augmente le risque de poussée de la maladie et son mauvais contrôle pourrait lui-même avoir un effet sur la grossesse.

Impact de l'urticaire chronique spontanée sur la grossesse

Il existe très peu d'études sur l'impact sur la grossesse d'une UCS mal contrôlée (12). D'une manière générale, elle ne semble pas affecter la fertilité, le développement fœtal ni le déroulement de la grossesse (13).

Les récepteurs à l'histamine sont exprimés sur l'utérus, le placenta et les blastocystes (14).

Il a été rapporté, chez des patientes asthmatiques, un risque théorique de prématurité, en lien avec l'augmentation de l'histamine et de la densité mastocytaire qui favoriseraient les contractions du myomètre (5,14). L'histamine pourrait également jouer dans l'implantation de l'œuf fécondé (14). Cependant cela n'a pas été observé dans l'UCS.

Une UCS sévère peut surtout compromettre de manière significative la qualité de vie, associée à la dépression et l'anxiété (2), qui peuvent par elles-mêmes avoir un impact négatif sur la grossesse.

Ainsi, il est primordial d'obtenir un bon contrôle de la pathologie chez les patients jeunes en âge de concevoir tout en prenant en compte la balance bénéfique/risque d'une exposition maternelle et fœtale aux traitements systémiques.

Cependant, le peu d'études disponibles dans cette population font que les patientes sont souvent sous traitées par crainte des répercussions des traitements systémiques sur la grossesse et le fœtus. Ainsi, dans l'étude PREG-CU UCARE (3), environ deux tiers des patientes arrêtaient ou changeaient de traitement systémique lors de la découverte de la grossesse.

I. Femme en âge de procréer

Chez la femme en âge de procréer, il faut toujours garder à l'esprit l'éventualité d'une grossesse sous traitement, d'autant plus que jusqu'à 50% des grossesses ne sont pas prévues (15) et anticiper cette possibilité dans le choix des thérapeutiques. Leur prescription doit ainsi être associée à l'information auprès de la patiente.

Quand prescrire une contraception ?

La nécessité d'une contraception dépend du potentiel tératogène de la molécule prescrite. Il n'est pas nécessaire de prescrire une contraception en cas de prise d'antihistaminiques, de ciclosporine (16) ou d'omalizumab (16) devant l'absence de surrisque malformatif décrit à ce jour.

***En pratique - chez la femme en âge de procréer
(à adapter selon le délai du projet de grossesse)***

Les antihistaminiques, l'omalizumab et la ciclosporine peuvent être prescrits chez la femme en âge de procréer sans obligation d'utiliser une contraception.

II. Grossesse

La plupart des recommandations internationales et consensus d'expert s'accordent pour appliquer le même schéma thérapeutique chez la femme enceinte que chez l'ensemble des patients (54,57,77).

Il faut garder à l'esprit que l'évaluation de la sécurité des médicaments recommandés pour l'UCS chez la femme enceinte est essentiellement basée sur des séries à petits effectifs et des cas isolés et que les recommandations disponibles sur le sujet reposent principalement sur des avis d'expert et l'expérience clinique (4–6,12,18,19).

Ainsi, la prescription d'un traitement systémique se discutera toujours au cas par cas en concertation avec la patiente.

- **En première intention**, en raison d'un risque moindre d'effets indésirables (sédatifs, atropiniques) maternels et néonataux, les **antihistaminiques de deuxième génération** sont à privilégier (1,2,4,16–18,20). Ils peuvent être prescrits quel que soit le terme de la grossesse (16).

Parmi eux, on préférera ceux ayant un meilleur recul d'utilisation.

La plupart des recommandations, y compris les recommandations françaises sur la prise en charge de l'UCS, conseillent d'utiliser en priorité la **loratadine**, la **cétirizine**, la **lévocétirizine** et la **desloratadine** (4–6,12,21).

Certaines recommandations placent en premier choix la **cétirizine** et la **loratadine** (18,19) alors que les recommandations internationales de 2021 sur la prise en charge de l'urticaire (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/) (17) proposent, par ordre de préférence, de privilégier la **loratadine** puis la **desloratadine** ou la **cétirizine** puis la **lévocétirizine**.

La **fexofénadine** sera prescrite en deuxième intention (1), voire également en première intention dans une revue de la littérature américaine publiée en 2024 (4).

La sécurité d'utilisation de posologies augmentées d'antihistaminiques (jusqu'à 4 comprimés par jour) **n'a pas été spécifiquement étudiée chez la femme enceinte** (2,4,12,22). De nombreux experts (2,4,12), et le CRAT (16), autorisent tout de même leur prescription, en particulier pour la **cétirizine**, la **desloratadine**, le **fexofénadine**, la **lévocétirizine** et la **loratadine** (16), en l'absence d'effets indésirables maternels et fœtaux rapportés (17).

- **L'omalizumab n'est pas associé à un risque augmenté de malformations fœtales** (16,23) (3,24–28) et en cas de diagnostic de grossesse sous traitement, le praticien peut se montrer rassurant.

Il n'a pas non plus été associé à aucun effet fœtal ou néonatal à ce jour, même en cas d'exposition en fin de grossesse (3,16,23,25–35).

Ainsi, pour les cas résistants aux anti-H1, **l'omalizumab semble être une option sûre pendant la grossesse** (2–5,12,16,17,23,25,36,37), **quel soit le terme**, en tenant compte de la persistance théorique de la molécule dans le plasma pendant environ 3 mois après la dernière administration à la mère (vie fœtale comprise) (16).

La poursuite ou l'introduction du traitement pendant la grossesse se discute au cas par cas selon la nécessité de contrôle de la pathologie maternelle, en accord avec la patiente (16).

• **Si la ciclosporine est nécessaire à l'équilibre maternel, elle peut être poursuivie pendant la grossesse** (16), en organisant une surveillance rapprochée de la pression artérielle maternelle, de la fonction rénale et de la glycémie à jeun (38–40). Compte tenu de ces effets indésirables, ce traitement sera discuté de manière exceptionnelle et **à réserver aux cas résistants aux antihistaminiques et à l'omalizumab** (4,5,12).

En pratique - chez la femme enceinte

- Conseiller la patiente en prenant en compte son point de vue, les données actuellement disponibles, le degré de contrôle de l'urticaire, les antécédents de grossesse et l'évolution éventuelle de la maladie à cette occasion, le risque de poussée en l'absence de traitement systémique, les traitements alternatifs disponibles.
- En cas de conception sous traitement, se montrer rassurant devant l'absence de risque malformatif retrouvé.
- En cas de nécessité de poursuivre ou d'initier un traitement systémique pendant la grossesse, préférer les molécules à faible risque pour la femme enceinte et le fœtus ayant le plus données disponibles :
 - privilégier les antihistaminiques de 2^{ème} génération, en particulier : loratadine, desloratadine, cétirizine, lévocétirizine, fexofénadine.
 - l'augmentation de dose jusqu'à 4 comprimés par jour est possible en restant vigilant vis-à-vis des effets indésirables en l'absence de données solides.
 - l'utilisation de l'omalizumab est possible tout au long de la grossesse.
 - la ciclosporine est à réserver aux cas réfractaires aux anti-H1 et à l'omalizumab (risque d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale et d'hyperglycémie à jeun).

III. Hommes en âge de procréer

En pratique - chez l'homme en âge de procréer

Absence de précautions particulières pour les traitements utilisés dans la prise en charge de l'urticaire chronique : antihistaminiques, omalizumab et ciclosporine.

IV. Allaitement

Les anti-H1 sont excrétées dans le lait maternel à une faible concentration (12,16,17,41–43), bien que toutes les molécules disponibles n'aient pas été étudiées chez l'humain.

En raison de leurs propriétés sédatives et atropiniques, les antihistaminiques de première génération peuvent être à l'origine d'une irritabilité, de perturbations du sommeil et d'une somnolence chez le nourrisson allaité (44). Ainsi, **les molécules de première génération ne sont pas recommandées pendant l'allaitement et on leur**

préfèrera les antihistaminiques de deuxième génération (1,2,12,16,17,45), à risque moindre d'effets indésirables (44) chez le nourrisson, notamment sédatifs (12,17). Parmi eux, on privilégiera les molécules avec une plus grande expérience d'utilisation soit la **loratadine, le fexofénadine, la cétirizine, la lévocétirizine et la desloratadine** (1,5,11,16,17,41,44).

Selon le CRAT, en l'absence d'effets indésirables rapportés, ces thérapeutiques peuvent être prescrites même à forte dose (16), bien que cette utilisation n'ait pas fait l'objet d'études spécifiques. En raison d'un risque théorique de somnolence, il faudra viser l'obtention d'une dose minimale efficace (1,5).

L'allaitement semble sûr et est envisageable en cas de traitement par omalizumab si cliniquement justifié (6,16,23,25,43,44), en raison d'un probable faible passage lacté (16,31), d'une absorption minimale (5,16) et de l'absence d'événements indésirables rapportés (16,28–30,32,35,43,44,46).

Il est possible d'allaiter sous ciclosporine mais, en raison de ses effets indésirables potentiels (HTA, immunosuppression), on la réservera aux **cas résistants aux anti-H1 à fortes doses et à l'omalizumab** (5,16,47). 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 (39,40,48).

En pratique – allaitement

- Privilégier les antihistaminiques de 2^{ème} génération, à dose minimale efficace.
- L'allaitement est envisageable sous omalizumab.
- Réserver la ciclosporine aux cas résistants aux autres thérapeutiques.

Références

1. Hacard F, Giraudeau B, d'Acremont G, Jegou M-H, Jonville-Béra A-P, Munck S, et al. Guidelines for the management of chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):658-60. doi:10.1111/bjd.20415.
2. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6):100546.
3. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):356-64.
4. Robson M, Bernstein JS, Bernstein JA. Chronic Urticaria in Special Populations. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2024;44(3):469-81.
5. Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC, Kasperska Zajac A, Elieh-Ali-Komi D, Church MK, et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation. *Front Allergy*. 2022;3:892673.
6. Pope EM, Laageide L, Beck LA. Management of Allergic Skin Disorders in Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):117-32.
7. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front Immunol*. 2014;5:231.
8. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study. *Allergy*. 2021;76(10):3133-44.
9. Amsler E, Augéy F, Soria A, Boccon-Gibod I, Doutre MS, Mathelier-Fusade P, et al. Chronic urticaria and hormones: Is there a link? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1527-30.
10. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
11. Yang CS, Teeple M, Muglia J, Robinson-Bostom L. Inflammatory and glandular skin disease in pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):335-43.
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
13. Lawlor F. Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):149-56.
14. Aldridge TD, Hartmann KE, Michels KA, Velez Edwards DR. First-trimester antihistamine exposure and risk of spontaneous abortion or preterm birth. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1043-50.
15. Boggs JME, Griffin L, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B, Lynch M. A retrospective review of pregnancies on biologics for the treatment of dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):880-3.
16. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
17. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
18. Gupta KK, Anari S. Medical management of rhinitis in pregnancy. *Auris Nasus Larynx*. 2022;49(6):905-11.
19. Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1185-94.
20. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy*. 2022;77(3):798-811.
21. 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.
22. Podder I, Dhabal A, Chakraborty SS. Efficacy and Safety of Up-dosed Second-generation Antihistamines in Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(3):44-50.
23. European Medicines Agency (EMA). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
24. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-536.e1.
25. Jang W, Jo H, Park J, Kim S, Cho H, Jeong YD, et al. Use of Biologics to Treat Asthma during Pregnancy and Adverse Events in Pregnant Women and Newborns: A Global Pharmacovigilance Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025;1-14.
26. Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3149-55.
27. Liao SL, Yu M, Zhao ZT, Maurer M. Case Report: Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:652973.
28. Gemicioglu B, Yalçın AD, Havlucu Y, Karakaya G, Özdemir L, Keren M, et al. Country-based report: the safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2516-23.
29. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Solé D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):326-7.
30. Majou D, Moreira B, Martin C, Chhun S, Treluyer JM, Tsatsaris V, et al. Safety of Omalizumab During Pregnancy and Breast-Feeding With Assessment of Placental Transfer: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(3):515-6.
31. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(10):3603-4.
32. Losappio LM, Mirone C, Schroeder JW, Scibilia J, Balossi L, Pastorello EA. Omalizumab Use in Chronic Spontaneous Urticaria during Pregnancy and a Four Years' Follow-Up: A Case Report. *Case Rep Dermatol*. 2020;12(3):174-7.
33. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med*. 2015;2015:368053.
34. Patruno C, Guarneri F, Nettis E, Bonzano L, Filippi F, Ribero S, et al. Safety of omalizumab in chronic urticaria during pregnancy: a real-life study. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(4):344-7.
35. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e245-6.
36. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Nordeng H, Wegler C, Lindqvist A, Melander E, Magnusson M, Gandia P, et al. Transfer of cetirizine/levocetirizine into human breast milk and estimation of drug exposure to infants through breastfeeding: A human lactation study from the ConcePTION project. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024;134(1):153-64.

42. Ngo E, Spigset O, Lupattelli A, Panchaud A, Annaert P, Allegaert K, et al. Antihistamine use during breastfeeding with focus on breast milk transfer and safety in humans: A systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(1):171-81.
43. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
44. 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.
45. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
46. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.
47. 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.
48. Anderson PO. Treating Psoriasis During Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2022;17(4):287-9.