



## Conduite à tenir en cas de Grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**En l'absence de données suffisantes, les anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab) ne sont pas recommandés pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.**

### Interleukine-17 et grossesse

- Plusieurs travaux ont montré l'implication des cellules TH17 dans la pathogénie des avortements spontanés, de la prématurité et de la pré-éclampsie <sup>(1)</sup>. Ainsi, un travail chez la souris a montré une sur-régulation des cellules TH17 et de l'IL-17 dans un modèle d'avortements spontanés, qu'un anticorps anti-IL17 prévenait les avortements dans ce modèle et que l'injection intra-péritonéale d'IL-17 recombinante provoquait des avortements spontanés chez des souris normales <sup>(2)</sup>. Des études chez la femme ont montré des taux sériques d'IL-17 augmentés en cas de pré-éclampsie <sup>(3, 4)</sup>.

### Sécukinumab et grossesse

#### Propriétés pharmacocinétiques <sup>(5)</sup>

- Le sécukinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-17A. La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse de pharmacocinétique de population, était de 27 jours avec des extrêmes allant de 18 à 46 jours.

#### Données de sécurité préclinique <sup>(5)</sup>

- Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée tissulaire, de pharmacologie, de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction réalisées avec le sécukinumab, ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-17 murine, n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme. Le sécukinumab se liant à l'IL-17 du singe Cynomolgus et de l'homme, sa sécurité d'emploi a été étudiée chez ces singes. Aucun effet indésirable n'a été observé après administration de sécukinumab par voie sous-cutanée à des singes Cynomolgus jusqu'à 13 semaines et par voie intraveineuse jusqu'à 26 semaines.
- Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène du sécukinumab.
- Une étude du développement embryo-fœtal chez le singe Cynomolgus a montré que le sécukinumab n'avait aucun effet materno-toxique, embryotoxique ou tératogène lorsqu'il était administré tout au long de l'organogénèse et à la dernière phase de gestation.
- Aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de fertilité, de développement embryonnaire précoce et de développement pré- et post-natal chez des souris après administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-17 murine.

## Ixékizumab et grossesse

### Propriétés pharmacocinétiques <sup>(6)</sup>

- L'ixékizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-17A. La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, est de 13 jours.

### Données de sécurité préclinique <sup>(6)</sup>

- Les données non cliniques obtenues sur des singes Cynomolgus d'après les études de toxicologie en administration répétée, les évaluations de pharmacologie de sécurité et les études de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration d'ixékizumab à des singes Cynomolgus pendant 39 semaines à des doses sous-cutanées maximales de 50 mg/kg (représentant environ 19 fois la dose initiale de 160 mg) une fois par semaine n'a produit aucune toxicité d'organe, ni d'effet indésirable sur la fonction immunitaire.
- Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'ixékizumab.
- Aucun effet sur les organes reproducteurs, les cycles menstruels ou le sperme n'a été observé chez des singes Cynomolgus sexuellement matures ayant reçu de l'ixékizumab pendant 13 semaines à une dose hebdomadaire sous-cutanée de 50 mg/kg.
- Les études de toxicité du développement ont montré que l'ixékizumab traversait le placenta et était présent dans le sang de la descendance jusqu'à l'âge de 6 mois. Une incidence plus élevée de la mortalité post-natale a été observée sur la progéniture des singes traités par ixékizumab, comparés aux témoins.

## Association au méthotrexate

- Chez la femme, le méthotrexate (MTX) peut être associé aux anti-IL17 et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du MTX <sup>(7)</sup>; toutefois par prudence, et en raison de son caractère tératogène et des incertitudes quant aux équivalences entre demi-vie plasmatique et demi-vie tissulaire, le délai à respecter entre l'arrêt du MTX et la conception chez la femme peut être fixé à un mois ou au moins la durée du cycle en cours <sup>(8)</sup>.
- Chez l'homme, le MTX dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit être arrêté au moins 3 mois (un cycle de spermatogénèse) avant la conception <sup>(7, 8)</sup>.

## Grossesse sous sécukinumab

- Les données concernant la survenue de grossesses initiées sous sécukinumab (exposition maternelle ou paternelle) lors du programme de développement du produit (essais cliniques et données post-marketing), colligées jusqu'au 25/12/2015, ont été présentées en congrès et publiées sous forme d'abstract <sup>(9)</sup>.

Dans tous les cas, le traitement par sécukinumab a été interrompu, au cours des premières semaines ou du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Au total, 84 cas de grossesse ont été répertoriés, 63 lors des essais cliniques, 11 lors de la surveillance post-marketing et 10 rapportés spontanément ; 66 (78,6%) concernaient des expositions maternelles, 18 (21,4%) des expositions paternelles. Parmi les 15 cas de grossesses menées à terme, 100% ont conduit à la naissance d'un enfant vivant sans malformation congénitale ; chez 11 femmes, la grossesse était toujours en cours. Pour 32 expositions maternelles, les informations étaient incomplètes. Un avortement spontané a été observé dans 8 cas, tous au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, pour lesquels il existait soit un antécédent de fausse couche, soit une infection, soit d'autres traitements associés, avec un taux identique à celui de la population générale. Les données concernant les expositions paternelles étaient similaires.

- Une actualisation au 25/06/2017, portant sur 292 grossesses sous sécukinumab, avec une exposition maternelle pour 238, et paternelle pour 54, n'a pas identifié de signal particulier et d'évolution différente de celle de la population générale (Tableau 1)<sup>(10)</sup>. Si le taux d'avortements spontanés, de fausses couches, de malformations congénitales est celui attendu dans la population générale, il faut rester prudent, notamment en raison du pourcentage de grossesses dont l'évolution est inconnue. Si la majorité des patientes a interrompu le sécukinumab dès la grossesse connue, 18 ont poursuivi dont 3 jusqu'au 3<sup>ème</sup> trimestre.

### Grossesse sous ixékizumab

- Les données concernant la survenue de grossesses initiées sous ixékizumab lors du programme de développement du produit (essais cliniques dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique) ont été colligées jusqu'à février 2017, et présentées en congrès<sup>(11, 12)</sup>.
- Dans tous les cas, le traitement par ixékizumab a été interrompu au cours des premières semaines ou du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Au total, 49 cas de grossesse concernaient des expositions maternelles et 76 des expositions paternelles (Tableaux 2 et 3).
- Concernant les essais menés dans la spondyloarthrite axiale<sup>(11)</sup>, au 20/09/2018, aucun cas de grossesse concernant des expositions maternelles n'a été rapporté, et 5 cas concernant des expositions paternelles ont été rapportés (3 menées à termes avec 1 enfant normal, 1 suivi inconnu, 1 perdu de vue).

### En cas de désir de grossesse

#### A- Avant le traitement par anti-IL17

- Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti-IL17. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée.
- Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur de l'anti-IL17 étant alors possible (voir « Au cours du traitement par anti-IL17 »).

## B- Au cours du traitement par anti-IL17

- Les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la durée d'arrêt du sécukinumab chez la femme (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont de 20 semaines, ce qui, pour une demi-vie moyenne de 27 jours, correspond environ à 5 demi-vies<sup>(5)</sup>. Nous n'avons pas d'éléments solides permettant de proposer une réduction de ce délai.
- Les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la durée d'arrêt de l'ixékizumab chez la femme (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont de 10 semaines, ce qui, pour une demi-vie moyenne de 13 jours, correspond environ à 5 demi-vies<sup>(6)</sup>. Nous n'avons pas d'éléments solides permettant de proposer une réduction de ce délai.
- Nous aurons certainement peu de données à l'avenir concernant des grossesses sous anti-IL17, celles-ci étant habituellement obtenues par l'expérience des gastro-entérologues qui n'utiliseront pas ces anti-IL17, inefficaces dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- Chez l'homme, en raison du caractère non mutagène des anticorps monoclonaux, le traitement par anti-IL17 peut être poursuivi.

### En cas de grossesse sous anti-IL17

- Cette situation impose, à ce jour :
  - L'arrêt de l'anti-IL17 (et bien sûr l'arrêt du MTX associé, si cela n'est pas déjà fait)
  - Une surveillance échographique
  - Une déclaration à la Pharmacovigilance ou auprès du CRAT.
- Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-IL17, il faut en premier lieu rassurer le couple. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

### En cas de conception chez un homme sous anti-IL17

- La survenue d'une conception pendant le traitement n'impose pas de suivi particulier de la grossesse ou de déclaration obligatoire à la Pharmacovigilance ou auprès du CRAT (absence de risque en raison du caractère non mutagène).

### Allaitement

- On ne sait pas si le sécukinumab est excrété dans le lait maternel. Il est donc recommandé, en raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson, soit d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après son arrêt, soit d'interrompre le traitement par sécukinumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

- On ne sait pas si l'ixékizumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation sanguine après ingestion. Cependant, l'ixékizumab est excrété à de faibles taux dans le lait des guenons *Cynomolgus*. Le cas échéant, il convient donc de décider soit d'arrêter l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 10 semaines après son arrêt, soit d'interrompre le traitement par ixékizumab en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

#### En pratique :

- En l'absence de données suffisantes, **les anti-IL17 ne sont pas recommandés pendant la grossesse** et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.
- Le délai recommandé entre l'arrêt du **sécukinumab** et la conception est de **20 semaines**.
- Le délai recommandé entre l'arrêt de l'**ixékizumab** et la conception est de **10 semaines**.
- Par précaution, le traitement par anti-IL17 **doit être interrompu ou ne doit pas être repris en cas d'allaitement**.
- **Chez l'homme**, le traitement par anti-IL17 **peut être poursuivi** en cas de désir de paternité.

**Tableau 1. Evolution des grossesses après exposition maternelle ou paternelle au sécukinumab <sup>(10)</sup>**

Evolution	Exposition maternelle (n=238)	Exposition paternelle (n=54)
Exposition au sécukinumab au 1 <sup>er</sup> trimestre	155 (65,1%)	22 (41%)
Période d'exposition non connue	63 (26,5%)	31 (57%)
Grossesses menées à terme avec enfant né vivant	54 (22,7%)	29 (54%)
- A terme et en bonne santé	46	27
- Prématurnité	6 (2,5%)	1 (2%)
- Avec malformations congénitales	2 (0,8%)	1 (2%)
Interruption de grossesse	36 (15,1%)	1 (2%)
Avortement spontané ou fausse couche	26 (10,9%)	4 (7%)
Evolution inconnue	119 (50%)	20 (37%)
- Grossesse en cours	25 (10,5%)	7 (13%)
- Inconnue ou perdue de vue	94 (39,5%)	13 (24%)

**Tableau 2. Evolution des grossesses chez des femmes exposées à l'ixékizumab <sup>(11)</sup>**

Evolution	Nombre d'événements, n (%)
Grossesses exposées/Nombre total de femmes traitées par ixékizumab	49/2457 (2%)
Menée à terme avec un enfant normal	16 (32,6%)
Interruption de grossesse	12 (24,5%)
Avortement spontané (5) / Fausse couche (3) / Avortement raté (1) <sup>a</sup>	9 (18,4%)
Grossesse en cours	4 (8,2%)
Naissance prématurée	2 (4,1%)
Inconnue ou perdue de vue	3 (6,1%)

<sup>a</sup> Tous au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, aucune anomalie congénitale.

**Tableau 3. Evolution des grossesses lors d'une exposition paternelle à l'ixékizumab <sup>(11)</sup>**

Evolution	Nombre d'événements, n (%)
Grossesses avec exposition paternelle à l'ixékizumab	76/4517 (1,7%)
Menée à terme avec un enfant normal	44 (57,9%)
Interruption de grossesse	3 (3,9%)
Avortement spontané (3) / Fausse couche (6)	9 (11,8%)
Grossesse en cours	8 (10,5%)
Naissance prématurée	2 (2,6%)
Inconnue ou perdue de vue	7 (9,2%)

## Références

1. Saito S, Nakashima A, Ito M, Shima T. Clinical implication of recent advances in our understanding of IL-17 and reproductive immunology. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:649-57.
2. Xu WM, Xiao ZN, Wang XB, Huang Y. IL-17 Induces Fetal Loss in a CBA/J×BALB/c Mouse Model, and an Anti-IL-17 Antibody Prevents Fetal Loss in a CBA/J×DBA/2 Mouse Model. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:51-8.
3. Molvarec A, Czegle I, Szijártó J, Rigó J Jr. Increased circulating interleukin-17 levels in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2015;112:53-7.
4. Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2012;93:75-81.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
7. CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://www.lecrat.fr>
8. Pham T, Bachelez H, Berthelot et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78(Suppl 1):15-185.
9. Sullivan J, Warren RB, Reich K et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes from the global safety database. *Australasian J Dermatol* 2017;58:89 (abstract, 50th Annual Scientific Meeting of the Australasian College of Dermatologists).
10. Warren RB, Reich K, Langley RG et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol* 2018;179:1205-7.
11. Data on file, Eli Lilly and Company and/or one of its subsidiaries.
12. Egeberg A et al. Ixekizumab and pregnancy outcomes in patients with psoriasis or psoriatic arthritis. 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 9-13 October 2019, Madrid, Spain.