



# Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hématologiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

## Existe-t-il un risque de perturbation de l'hémogramme lors d'un traitement par anti-IL17 ?

- Des cas de **neutropénie** ont été rapportés sous sécukinumab et ixékizumab.
- Sous ixékizumab, des cas de **thrombopénie** ont également été rapportés.
- La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques était similaire quelle que soit l'indication et les neutropénies profondes sont exceptionnelles.
- Les neutropénies observées sous anti-IL17 s'accompagnent rarement d'infection.
- La plupart des cas de cytopénies sont légers et transitoires, réversibles et fluctuants, et ne nécessitent pas d'arrêt du traitement ou de modification de dose (pas d'effet-dose).

### **Neutropénie**

- Au cours du développement du produit, des cas de neutropénie ont été rapportés sous sécukinumab et ixékizumab. En effet, l'IL17A joue un rôle dans la granulopoïèse et la migration des neutrophiles.
- Quelle que soit l'indication, la fréquence des neutropénies sous sécukinumab était de l'ordre de 1 à 5% <sup>(1-7)</sup>. La fréquence des neutropénies était plus élevée sous ixékizumab, de l'ordre de 8 à 11% <sup>(8-13)</sup>. Dans les études de phase III, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec les anti-IL17 qu'avec le placebo (environ 3%). La plupart des cas étaient légers ( $>1\ 000/\text{mm}^3$ ), transitoires, réversibles et fluctuant, même en l'absence d'arrêt du traitement ou de modification de dose. Enfin, il ne semble pas y avoir d'effet dose sur la fréquence de survenue et la profondeur des neutropénies.
- De rares cas de neutropénies de grade 3 (entre  $500$  et  $1\ 000/\text{mm}^3$ ) ont été rapportés, avec une fréquence de l'ordre de 0,5% <sup>(3, 7)</sup> sous sécukinumab. Leur fréquence était d'environ 0,3% sous ixékizumab dans le psoriasis <sup>(9, 13)</sup> et aucun cas n'a été rapporté dans les essais portant sur le rhumatisme psoriasique <sup>(11, 14)</sup>. Sous sécukinumab, seule une minorité (environ 15%) des neutropénies s'accompagnaient d'infections non sévères. Cela a été rapporté exceptionnellement sous ixékizumab <sup>(15)</sup>. Dans la plupart des cas, les neutropénies n'ont pas nécessité l'arrêt de l'anti-IL17.
- D'exceptionnels cas de neutropénie de grade 4 ( $<500/\text{mm}^3$ ) ont été signalés <sup>(16)</sup>.

### **Thrombopénie**

- Au cours des études de développement dans le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique, 3% des patients exposés à l'ixékizumab ont présenté une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre  $<150\ 000$  plaquettes/ $\text{mm}^3$  et  $\geq 75\ 000$  cellules/ $\text{mm}^3$  <sup>(8-13)</sup>. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

### En cas de perturbation de l'hémogramme, que faire avant le traitement par anti-IL17 ?

- Vérifier la réalité de la neutropénie en s'assurant de sa réalisation non à jeun ou après un exercice physique (rôle de l'IL-17 sur la démargination).
- En cas d'anomalies de l'hémogramme avant le début du traitement, il convient d'en faire le bilan étiologique.
- En l'absence de pathologie maligne, les anomalies de l'hémogramme ne constituent pas une contre-indication aux anti-IL17. Toutefois, un traitement spécifique de certaines anomalies de l'hémogramme peut amener à décaler le début du traitement par anti-IL17 (prise en charge d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique idiopathique...).
- En présence d'une neutropénie préexistante, il est important de surveiller de façon rapprochée la NFS au début du traitement. Le délai d'apparition des neutropénies n'est pas décrit dans les publications. Une surveillance dans les premières semaines du traitement semble raisonnable.

### Quand rechercher une anomalie hématologique chez un patient traité par anti-IL17 ?

- Le risque faible de neutropénie ne justifie pas de surveillance spécifique de l'hémogramme. Celui-ci peut être réalisé dans les 6 mois suivant l'introduction pour s'assurer de la bonne tolérance hématologique du traitement, une surveillance plus fréquente peut-être nécessaire en fonction des comorbidités et des traitements associés.
- Cependant, il semble raisonnable de proposer une surveillance au début du traitement en cas d'anomalie préexistante ou en cas d'association à un traitement inducteur de cytopénies, par exemple le méthotrexate (MTX). Dans ce dernier cas, la fréquence de surveillance sera celle recommandée pour le traitement associé.

### En pratique, quelle conduite à tenir en cas de neutropénie ou de thrombopénie sous anti-IL17 ?

- A ce jour, il n'existe pas de recommandation sur la conduite à tenir en cas d'apparition d'anomalies hématologiques sous anti-IL17.
- En cas de cytopénie, il convient aussi de s'assurer qu'elle n'est pas d'une autre origine. De plus, étant donné que seuls des cas de neutropénies (et rarement de thrombopénies) ont été rapportés sous anti-IL17, si les cytopénies portent sur d'autres lignées (thrombopénie, anémie...), il est impératif de rechercher une autre étiologie.
- Étant donné que les cas de neutropénies et thrombopénies sont modérés, transitoires et spontanément régressifs malgré la poursuite du traitement, il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement de façon systématique.

- Si la neutropénie est liée à l'anti-IL17, on peut proposer la conduite à tenir suivante :

Neutropénie $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$	Poursuite du traitement.
Neutropénie 500-1 000/ $\text{mm}^3$	Suspension du traitement. Contrôle de la numération à 15 jours. Reprise si PNN $>1\ 000/\text{mm}^3$ .
Neutropénie $<500/\text{mm}^3$	Arrêt du traitement. Contrôle de la numération au minimum hebdomadaire. Discuter la reprise du traitement (en l'absence d'alternative).

## Quid des lymphomes ?

### **Sécukinumab**

- A ce jour, 1 seul cas de lymphome a été rapporté chez des patients traités par sécukinumab au cours des essais cliniques. Ce cas a été rapporté dans l'essai MEASURE 1 incluant des patients atteints de spondyloarthrites. Au cours de cet essai, 2 lymphomes ont été rapportés, 1 lymphome B dans le bras sécukinumab 75 mg/j mais également 1 dans le bras placebo <sup>(17)</sup>.
- Aucun cas n'a été rapporté chez les patients atteints de psoriasis <sup>(1, 4, 17)</sup>.

### **Ixékizumab**

- Sur 13 essais dans le psoriasis (n=5 898, représentant 17 003 patients-année (PA) d'exposition à l'ixékizumab jusqu'en septembre 2018), 6 cas de lymphomes ont été rapportés, dont 2 maladies de Hodgkin <sup>(18)</sup>. Sur les 3 essais dans le rhumatisme psoriasique (n=1 118, représentant 1 937 PA d'exposition à l'ixékizumab jusqu'en septembre 2018), aucun cas de lymphome n'a été rapporté.

### **En pratique :**

- En l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent de lymphome, il est conseillé d'évaluer avec l'hématologue le risque de récurrence avant d'envisager d'initier un traitement par anti-IL17. Toute décision d'instauration d'un traitement par anti-IL17 chez un patient ayant un antécédent de lymphome doit être prise en concertation avec un hématologue. Aucun patient ayant un antécédent de lymphome de moins de 5 ans ne pouvait être inclus dans les essais.
- En cas d'apparition d'un lymphome sous traitement, il convient d'arrêter l'anti-IL17.

### **Lymphomes T cutanés**

- Il est à noter que des cas de lymphomes T cutanés (type mycosis fongoïdes) ont été rapportés sous sécukinumab <sup>(19, 20)</sup>. Il s'agissait d'une vraisemblable progression d'un lymphome T cutané non encore diagnostiqué. Dans ces cas, l'hypothèse est que le sécukinumab, via un déséquilibre de la balance Th17/T-reg, aurait favorisé la croissance tumorale.

**En pratique :**

- En cas de lésion cutanée douteuse ou d'aggravation d'une lésion à l'initiation du traitement, il convient de réaliser une biopsie cutanée à la recherche d'un lymphome T.

**Cas des MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)**

- Il n'existe **pas d'argument physiopathologique pour suggérer que les anti-IL17 puissent augmenter le risque de transformation d'une MGUS en myélome**, ni qu'ils pourraient induire des gammopathies. **Le blocage de l'IL17A pourrait même avoir un effet bénéfique sur les lignées cellulaires de myélome** <sup>(21)</sup>. Cependant, aucune donnée n'est disponible avec le sécukinumab ou l'ixékizumab.
- **En pratique, en l'absence de données et de façon pragmatique, on propose de distinguer différentes situations :**
  - 1- **En cas de gammopathie monoclonale minime** : immunoglobuline monoclonale <1 g/l ou uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines plasmatiques :
    - S'assurer de l'absence d'hémopathie.
    - En l'absence d'hémopathie, le traitement anti-IL17 peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
  - 2- **En cas de gammopathie monoclonale détectable** à l'électrophorèse des protéines plasmatiques ou >1 g/l, on peut schématiquement dégager 2 cas de figure :
    - a) Si la gammopathie est une MGUS connue et stable :
      - Le traitement anti-IL17 peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
    - b) Si la gammopathie est découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité :
      - Il est indispensable de faire un bilan à la recherche d'un myélome multiple ou d'un lymphome.
      - Si cette recherche s'avère négative, un traitement anti-IL17 peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

**Dans tous les cas, la progression de la gammopathie et/ou l'apparition d'une anomalie associée (baisse des autres immunoglobulines, cytopénie, protéinurie...) justifie l'arrêt du traitement anti-IL17 et des explorations complémentaires à la recherche d'un myélome ou d'un lymphome.**

## Références

1. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98 e4.
2. Blanco FJ, Moricke R, Dokoupilova E et al. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis: A Phase III Randomized, Double-Blind, Active Comparator- and Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1144-53.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
4. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May 15. [Epub ahead of print]
5. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1020-9.
6. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:847-56.
7. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1070-77.
8. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
9. Gordon KB, Colombel JF, Hardin DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375:2102.
10. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M et al; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386:541-51.
11. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:79-87.
12. Nash P, Kirkham B, Okada M et al; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2317-27.
13. Strober B, Leonardi C, Papp KA et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:432-440.e17.
14. Genovese MC, Braun DK, Erickson JS et al. Safety and Efficacy of Open-label Subcutaneous Ixekizumab Treatment for 48 Weeks in a Phase II Study in Biologic-naïve and TNF-IR Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:289-97.
15. Armstrong A, Paul C, Puig L et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2019).
16. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-7.
17. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.

18. Données internes.
19. De A, Raychaudhury T, Rajagopalan M et al. A Case of Cutaneous T-cell Lymphoma, Masquerading as Psoriasis, Was Given Etanercept and Secukinumab: Emphasizing the Need for Biopsy Confirmation before Starting Biologics. *Indian J Dermatol.* 2017;62:533-35.
20. Yoo J, Shah F, Velangi S et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:414-17.
21. Wang S, Ma Y, Wang X et al. IL-17A Increases Multiple Myeloma Cell Viability by Positively Regulating Syk Expression. *Transl Oncol.* 2019;12:1086-91.