

# 7

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hématologiques et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Existe-t-il un risque de perturbations de l'hémogramme lors d'un traitement par sécukinumab ?

- Au cours du développement du produit, seuls des cas de neutropénie ont été rapportés sous sécukinumab. 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 est de l'ordre de 1 à 5 %<sup>(1-6)</sup>. Dans les études de phase III menées dans le psoriasis, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo. Dans toutes les indications confondues, la plupart des cas étaient légers (>1000/mm<sup>3</sup>) transitoires et réversibles, 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 1000/mm<sup>3</sup>) ont été rapportés sous sécukinumab, avec une fréquence de l'ordre de 0,5 %<sup>(3, 7)</sup>. Seule une minorité (environ 15 %) des neutropénies s'accompagnait d'infections non sévères. Les neutropénies n'ont pas nécessité l'arrêt du sécukinumab dans la plupart des cas.
- D'exceptionnels cas de neutropénie de grade 4 (<500/mm<sup>3</sup>) ont été signalés<sup>(8)</sup>.

### En cas de perturbations de l'hémogramme, que faire avant le traitement par sécukinumab ?

- **Vérifier la réalité de la neutropénie** en s'assurant de sa réalisation non à jeun ou après un exercice physique.
- **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 au sécukinumab.** Toutefois, un traitement spécifique de certaines anomalies de l'hémogramme peut amener à décaler le début du traitement par sécukinumab (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 sécukinumab ?

- Le risque faible de neutropénie ne justifie pas de surveillance spécifique de l'hémo-gramme. Celui-ci peut être réalisé dans les 6 mois suivant l'introduction pour s'as-surer de la bonne tolérance hématologique du traitement, une surveillance plus fréquente peut être nécessaire en fonction des comorbidités et des traitements associés.

### En pratique, quelle conduite à tenir en cas de neutropénie ou de thrombopénie sous traitement sécukinumab ?

- **A ce jour, il n'existe pas de recommandations sur la conduite à tenir en cas d'ap-parition d'anomalies hématologiques sous sécukinumab.**
- En cas de cytopénie, il convient en premier lieu de s'assurer qu'elle n'est pas d'une autre origine. De plus, étant donné que seuls des cas de neutropénies ont été rapportés sous sécukinumab, si les cytopénies portent sur d'autres lignées (throm-bopénie, anémie...), il est impératif de rechercher une autre étiologie.
- Etant donné que les cas de neutropénies sont modérés, transitoires et spontané-ment régressifs malgré la poursuite du traitement, il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement de façon systématique.
- Si la neutropénie est liée au sécukinumab, on peut proposer la conduite a tenir suivante :

Neutropénie $\geq 1000/\text{mm}^3$	Poursuite du traitement
Neutropénie 500-1000/ $\text{mm}^3$	Suspension du traitement Contrôle de la numération à 15 jours Reprise si PNN $> 1000/\text{mm}^3$
Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$	Arrêt du traitement Contrôle de la numération au minimum hebdomadaire Discuter la reprise du traitement à une dose inférieure (en l'absence d'alternative)

### Quid des lymphomes ?

- A ce jour, 1 seul lymphome a été rapporté chez des patients traités par sécukinu-mab au cours des essais cliniques. Ce cas a été rapporté dans l'essai MEASURE1 incluant des patients atteints de spondyloarthrites, aucun cas n'a été rapporté chez les patients atteints de psoriasis<sup>(1, 4, 9)</sup>. Au cours de cet essai, 2 lymphomes ont été rapportés, 1 lymphome B dans le bras sécukinumab 75 mg/j mais égale-ment 1 dans le bras placebo<sup>(9)</sup>. Les données de suivi à long terme du programme de pharmacovigilance ne sont pas encore disponibles.

- 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 sécukinumab. Toute décision d'instauration d'un traitement par sécukinumab chez un patient ayant un antécédent de lymphome doit être prise en concertation avec un hématologue.
- En cas d'apparition d'un lymphome sous traitement, il convient d'arrêter le sécukinumab.

## 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. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:347-55.
8. 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.
9. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.