

## 13

## Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, le sécukinumab n'est pas recommandé 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-IL-17 prévenait les avortements dans ce modèle et que l'injection intrapéritonéale 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. Sur la base de données simulées chez des sujets atteints de psoriasis, rhumatisme psoriasique ou spondyloarthrite axiale radiographique, les concentrations plasmatiques maximales de sécukinumab à l'état d'équilibre après administration par voie sous-cutanée de 150 ou 300 mg étaient de 27,6 µg/ml et 55,2 µg/ml, respectivement ; l'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'état d'équilibre est atteint après 20 semaines avec un schéma d'administration mensuel. **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 des singes cynomolgus. 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.

- **Association au méthotrexate**

- **Chez la femme**, le méthotrexate peut être associé au sécukinumab 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 méthotrexate selon le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes) <sup>(6)</sup>. Par précaution, il est proposé de poursuivre la contraception jusqu'à la fin du cycle en cours.
- **Chez l'homme**, le méthotrexate 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>(6, 7)</sup>.

### Grossesses 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>(8)</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 dans la majorité des cas. 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 au 25/12/2015. 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.

### En cas de désir de grossesse

#### A- Avant le traitement par sécukinumab

- 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 sécukinumab. 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 du sécukinumab étant alors possible (cf. «Au cours du traitement par sécukinumab»)).

## B- Au cours du traitement par sécukinumab

- Les recommandations des 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** (soit plus de 4,5 mois), 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.
- Nous aurons certainement peu de données à l'avenir concernant des grossesses sous sécukinumab, celles-ci étant habituellement obtenues par l'expérience des gastro-entérologues qui n'utiliseront pas le sécukinumab, inefficace dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- **Chez l'homme**, en raison du caractère non mutagène des anticorps monoclonaux, **le traitement par sécukinumab peut être poursuivi**.

### En cas de grossesse sous sécukinumab

- Cette situation impose, à ce jour :
  - L'arrêt du sécukinumab (et bien sûr l'arrêt du méthotrexate 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 le sécukinumab, 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 sécukinumab

- 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.

### En pratique :

- En l'absence de données suffisantes, **le sécukinumab n'est pas recommandé 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**.
- **Chez l'homme**, le traitement par sécukinumab **peut être poursuivi** en cas de désir de paternité.
- Par précaution, le traitement par **sécukinumab doit être interrompu ou ne doit pas être repris en cas d'allaitement**.

### 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/JxBALB/c Mouse Model, and an Anti-IL-17 Antibody Prevents Fetal Loss in a CBA/JxDBA/2 Mouse Model. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:51-8.
3. Molvarec A, Czeglé 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. CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://www.lecrat.fr>
7. Pham T, Bachelez H, Berthelot et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78(Suppl 1):15-185.
8. 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).