

# 12

## Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Avant de prescrire l'ustékinumab, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours, et rappeler que l'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire.**

### Rôle de l'IL-12 et de l'IL-23 sur la fertilité et la reproduction

L'IL-12 et l'IL-23 jouent un rôle important dans la physiologie utérine et la fertilité, même si leurs effets sont controversés <sup>(1)</sup>.

Chez l'animal, une combinaison de cytokines, dont l'IL-12, doit être présente à des concentrations spécifiques pour permettre l'implantation de l'embryon et le développement du trophoblaste <sup>(2)</sup>. Il a été montré que des taux élevés d'IL-12, mais également des taux nuls, étaient associés à des difficultés de nidation et à des fœtus de faible taille comparativement à l'âge gestationnel <sup>(1, 3)</sup>. De plus, des concentrations sériques élevées d'IL-12 dans le sang de cordon ombilical ont été associées à une réduction de l'incidence des retards de croissance intra-utérins chez les prématurés <sup>(4)</sup>. Si le rôle de l'IL-23 est moins bien connu, cette interleukine a probablement un impact sur la régulation du cycle menstruel <sup>(5)</sup>.

Ces données soulèvent la question de l'impact de l'inhibition, plus particulièrement de l'IL-12, sur l'initiation d'une grossesse et notamment l'implantation de l'embryon.

### Ustékinumab et risque de malformations

Il faut rappeler que le risque « spontané » de malformations foetales dans la population générale, en dehors de toute prise médicamenteuse, est de 2-3%, le risque « 0 » n'existant pas.

Les études animales n'ont pas montré de risque particulier pour le fœtus, mais qu'il n'y a pas d'étude contrôlée chez des femmes enceintes.

#### ● Données du RCP <sup>(6)</sup>

- Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères, directs ou indirects, sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal ou post-natal. Les données issues des études de toxicologie en administrations répétées, de toxicologie des fonctions de reproduction et du développement incluant les évaluations de sécurité pharmacologique, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicologie portant sur les fonctions reproductrices et le développement menées chez des singes cynomolgus, aucun effet délétère sur la fertilité chez le mâle ni aucune anomalie congénitale

ou toxicité sur le développement n'ont été observés. Aucun effet délétère sur la fertilité chez la femelle n'a été observé en utilisant un analogue d'un anticorps anti IL-12/23 chez les souris.

- Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente destinée à être administrée aux patients atteints de psoriasis et ont conduit à des pics de concentrations sériques chez le singe plus de 100 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme. Une étude menée chez des singes cynomolgus, traités par sérum physiologique ou ustékinumab (9 mg/kg en IV, 22,5 mg/kg en SC ou 45 mg/kg en IV ou SC), n'a pas montré d'effets délétères sur le développement embryo-fœtal ou post-natal ; l'ustékinumab était détectable chez les nouveau-nés jusqu'à 120 jours après la naissance, et les quantités présentes dans le lait maternel étaient très faibles<sup>(7)</sup>.
- Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ustékinumab en l'absence de modèles appropriés pour un anticorps sans réactivité croisée avec l'IL-12/23 p40 des rongeurs.

#### ● Grossesses survenues sous ustékinumab

- Les données concernant des grossesses chez des femmes traitées par ustékinumab se résument à quelques cas cliniques publiés et au suivi des grossesses survenues lors du programme de développement de l'ustékinumab<sup>(8-14)</sup>. Il faut toutefois noter que dans la grande majorité de ces cas, le traitement a été interrompu rapidement après la déclaration de grossesse. Le passage placentaire est quasi-inexistant au 1<sup>er</sup> trimestre, mais le passage n'est pas négligeable au 2<sup>ème</sup> trimestre<sup>(15)</sup>. Deux de ces cas sont plus intéressants car ils concernent un traitement plus prolongé par ustékinumab durant la grossesse, mais il n'y a pas eu d'événements particuliers<sup>(8, 14)</sup>. La compilation de l'ensemble des cas (il s'agit essentiellement de données non publiées du laboratoire compilées avec quelques données publiées) fait état de 108 grossesses survenues lors d'un traitement par ustékinumab dont 15 avortements spontanés (13,9%) et une malformation congénitale observée sur 58 enfants (1,7%), chiffres comparables à ceux de la population générale<sup>(16)</sup>.
- Nous disposerons d'autres données pendant la grossesse suite à l'utilisation de l'ustékinumab par les gastro-entérologues pour le traitement de la maladie de Crohn (voir la fiche « Comment utiliser l'ustékinumab dans la maladie de Crohn ? »).

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

La demi-vie médiane de l'ustékinumab est d'environ 3 semaines chez des patients avec un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique ; elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études ustékinumab réalisées dans le psoriasis et/ou le rhumatisme psoriasique. Si l'on considère qu'au terme de 5 demi-vies un produit est éliminé à 97,5% de la circulation sanguine, nous obtenons un délai moyen de 15 semaines pour l'élimination de l'ustékinumab.

Il est vraisemblable que l'ustékinumab sera maintenu pendant la grossesse chez certaines patientes, compte tenu du risque évolutif de maladie de Crohn chez la femme enceinte.

## Conduite à tenir en cas de souhait de parentalité

### ● Chez la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent son arrêt <sup>(6)</sup>. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ustékinumab pendant la grossesse, sauf en cas de maladie sévère et d'absence d'alternative thérapeutique <sup>(16)</sup>.

### **Délai à respecter entre l'arrêt de l'ustékinumab et la conception**

En prenant en compte le rôle de l'IL-12 et de l'IL-23 sur la physiologie utérine, l'impact potentiel de leur inhibition, le manque de données et l'absence d'études contrôlées concernant les grossesses survenues lors du traitement par ustékinumab, et la demi-vie du produit, il est logique, comme proposé dans les RCP <sup>(6)</sup>, **de respecter un délai de 15 semaines entre l'arrêt de l'ustékinumab et la conception.**

A noter qu'il n'y a pas, à ce jour, de fiche spécifique du CRAT sur l'ustékinumab.

### ● Chez l'homme

### **Délai à respecter entre l'arrêt de l'ustékinumab et la conception**

On peut raisonnablement penser que la quantité d'ustékinumab qui pourrait être présente dans le sperme, et donc éventuellement transmise à la mère lors de rapports non protégés, est très faible (aucun dosage dans le sperme n'a été réalisé). Par ailleurs, en raison de l'absence de risque malformatif démontré, il semble **licite d'autoriser la poursuite du traitement par ustékinumab chez le père lors de la conception.**

A priori, ce biomédicament n'est pas mutagène (aucun test n'a été mené), mais ces produits ne sont pas mutagènes d'une manière générale.

## Conduite à tenir en cas de grossesse initiée sous :

### ● Traitement maternel par ustékinumab

Le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible et une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance et au Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) doit être faite. Il est préférable d'orienter la patiente vers un centre prenant en charge les grossesses à risque pour une surveillance échographique renforcée et un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites. L'évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas, en tenant compte de la chronologie de la prise et de la posologie.

### ● Traitement paternel par ustékinumab

Il faut rassurer le couple quant aux conséquences du traitement paternel par ustékinumab sur la grossesse.

## Allaitement

On ne sait pas si l'ustékinumab est excrété dans le lait maternel humain et s'il passe dans la circulation systémique après son ingestion puisque l'absorption gastro-intestinale semble minime. Des études effectuées chez le singe ont montré une faible excrétion de l'ustékinumab dans le lait maternel<sup>(6)</sup>. A cause du risque potentiel d'effets délétères de l'ustékinumab chez les enfants allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement par ustékinumab doivent être réévalués, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par ustékinumab pour la femme<sup>(6, 16)</sup>.

## Références

1. Lédée-Bataille N, Dubanchet S, Coulomb-L'hermine A et al. A new role for natural killer cells, interleukin (IL)-12, and IL-18 in repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:59-65.
2. van Mourik MS, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation : cytokines, adhesion molecules and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol* 2009;85:4-19.
3. Lédée-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G et al. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure. *Fertil Steril* 2005;83:598-605.
4. Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR et al. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2010;171:859-67.

5. Uz YH, Murk W, Yetkin CE et al. Expression and role of interleukin-23 in human endometrium throughout the menstrual cycle and early pregnancy. *J Reprod Immunol* 2010;87:21-7.
6. European Medicines Agency. Stelara, European Public Assessment Report. EPARs for authorised medicinal products for human use. 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>
7. Martin PL, Sachs C, Imai N et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustékinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351-63.
8. Andrulonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol* 2012;11:1240-1.
9. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:105-7.
10. Schaufelberg BW, Horn E, Cather JC et al. Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab in the psoriasis clinical development program. [abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2014;1(Suppl 5):AB178.
11. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol* 2014;55:235-6.
12. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF et al. Pregnancy during ustekinumab treatment for severe psoriasis. *Dermatology* 2015;231:103-4.
13. Alsenaid A, Prinz JC. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:488-90.
14. Galli-Novak E, Mook SC, Büning J et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Nov 11 [Epub ahead of print].
15. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9.
16. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.