



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hépatiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas de maladie hépatique chronique ?

- Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique, mais l'insuffisance hépatique n'est pas considérée comme une contre-indication à l'initiation d'un traitement par sécukinumab ou ixékizumab. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme intracellulaire et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur la clairance des anti-IL17 ^(1, 2).
- Si le bilan avant l'initiation du traitement montre une anomalie du bilan sanguin hépatique, il convient de réaliser un bilan étiologique de maladie chronique du foie. Celui-ci doit comprendre : évaluation de la consommation d'alcool et du syndrome métabolique, sérologies VHB et VHC, glycémie à jeun et bilan lipidique, électrophorèse des protéines et recherche des anticorps anti-noyau, muscle lisse, LKM-1, mitochondries. Un avis hépatologique est donc souhaitable.

Hépatite B

- Il existe sous anti-IL17, comme avec toute autre biothérapie, un risque potentiel de réactivation virale B. Une série récente confirme un risque de réactivation virale chez 15% des patients porteurs d'hépatite B traités par sécukinumab sans traitement préemptif (24% chez les patients AgHBs+ et 4% chez les patients AgHBs-/Ac-anti-HBc+) ⁽³⁾. Dans les essais ixékizumab, seul un patient avec rhumatisme psoriasique était porteur d'une hépatite B et est sorti d'étude selon le protocole. L'ADN du VHB durant le suivi était indétectable ⁽⁴⁻⁷⁾.
- Le statut sérologique pour le VHB doit être systématiquement vérifié avant la mise en route d'une biothérapie y compris les anti-IL17. La vaccination contre le VHB est recommandée chez les patients non immunisés contre le VHB. L'hépatite B active non traitée peut être considérée comme une contre-indication à l'anti-IL17.
- L'interprétation des sérologies virales :
 - Ag HBs - ; Anti-HBc - ; anti-HBs - = patient non immunisé
 - Ag HBs - ; Anti-HBc - ; anti-HBs + = patient immunisé par vaccination
 - Ag HBs - ; Anti-HBc + ; anti-HBs + = Hépatite B guérie, pas de traitement spécifique de l'hépatite B
 - Ag HBs - ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Hépatite B guérie ou occulte (recherche ADN viral)
 - Ag HBs + ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Infection par hépatite B (recherche ADN viral)

- Des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 ⁽⁸⁾. Les trois recommandations clés sont les suivantes :
 1. Tous les candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite B avant initiation du traitement immunosuppresseur.
 2. Tous les patients avec antigène HBs positif doivent bénéficier d'un traitement par entécavir ou ténofovir.
 3. Les patients avec anticorps anti-HBc isolé (antigène HBs négatif) doivent bénéficier d'un traitement préemptif s'ils sont à haut risque de réactivation.
- Un avis hépatologique est indispensable pour tous les patients avec antigène HBs positif candidats à un traitement par anti-IL17. Chez ces patients, un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt de l'anti-IL17. Le bilan hépatique et l'ADN du VHB doivent être surveillés tous les 3 mois durant le traitement et durant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement antiviral. Chez les patients avec antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc isolé, le risque de réactivation virale B varie selon le profil virologique du patient, la maladie sous-jacente et la durée du traitement immunosuppresseur.

Hépatite C

- Il n'existe aucune précaution particulière à prendre chez un patient infecté par le VHC, aucun cas de patient porteur d'hépatite C traité par sécukinumab ou ixékizumab n'a été décrit. **L'ensemble des patients infectés par le VHC peuvent bénéficier d'un traitement très efficace et bien toléré.** Il est donc recommandé d'adresser en consultation d'hépatologie tout patient infecté par le VHC pour prise en charge de cette infection. Les traitements actuels, par voie orale, pendant une durée de 8 à 12 semaines, permettent d'obtenir une guérison virologique dans plus de 95% des cas.

Cirrhose

- Les anti-IL17 sont susceptibles d'accroître les risques d'infections ⁽⁴⁾. Ce risque semble accru pour des infections virales ou fongiques, mais pas pour les infections bactériennes. Le patient cirrhotique est plutôt à risque d'infections bactériennes. Cependant, il semble prudent de recommander un avis hépatologique pour les patients ayant une cirrhose compensée chez qui un traitement par sécukinumab est envisagé.

Que faire en cas d'apparition d'anomalies hépatiques pendant le traitement ?

Cytolyse

- Dans les études cliniques, aucune augmentation significative des transaminases n'a été observée par rapport aux groupes placebo. Ainsi, une surveillance systématique du bilan biologique hépatique n'est pas recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit au cours du traitement par anti-IL17 ^(1, 2).

- En cas d'apparition d'une cytolyse (élévation du taux de l'ASAT ou de l'ALAT) au cours du traitement par anti-IL17, un bilan étiologique habituel doit être systématiquement effectué : prise de médicaments, consommation d'alcool, infection virale. Une échographie abdominale couplée à un Doppler doit être réalisée (à la recherche notamment d'une thrombose vasculaire ou d'une tumeur). Par prudence, et en l'absence de données disponibles, un avis hépatologique est à recommander.

Cas particulier des hépatites A et E

- L'hépatite A est une infection aiguë à transmission oro-fécale nécessitant une prise en charge symptomatique. **Aucun cas d'hépatite aiguë A sous sécukinumab ou ixékizumab n'a pour l'instant été rapporté** ^(1, 2).
- L'hépatite E est une infection aiguë à transmission oro-fécale, mais plusieurs cas d'hépatite chronique virale E ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs après transplantation. **Aucun cas d'hépatite chronique virale E n'a pour l'instant été rapporté chez les patients traités par sécukinumab ou ixékizumab** ^(1, 2).

Cholestase

- **Aucun cas de cholestase n'a pour l'instant été rapporté lors du traitement par anti-IL17** ^(1, 2).
- En cas de cholestase (élévation du taux des phosphatases alcalines) au cours du traitement par anti-IL17, une échographie abdominale doit être réalisée (à la recherche d'une dilatation des voies biliaires). En dehors des causes obstructives, les causes les plus fréquentes de cholestase sont la prise de médicaments ou un sepsis. Par prudence, et en l'absence de données disponibles, un avis hépatologique est à recommander en cas d'apparition d'une cholestase sous anti-IL17.

Autres perturbations du bilan digestif/hépatique

Perforations gastro-intestinales/diverticulites

- Le risque semble extrêmement faible et probablement non spécifique de ces molécules. Ainsi, parmi toutes les études de l'ixékizumab dans l'indication psoriasis (4 204 patients), seuls 3 cas de diverticulite ont été rapportés ⁽⁴⁾. Au 7 janvier 2015, 2 cas de diverticulites ont été rapportés dans l'indication rhumatisme psoriasique (sur 6 200 patients exposés au sécukinumab toutes indications confondues) ⁽¹⁾. Il n'existe donc actuellement pas de données montrant un risque augmenté ou spécifique de perforation digestive sous anti-IL17.

En pratique :

- Avant traitement, une hépatopathie chronique doit être recherchée, tout particulièrement une infection par le virus de l'hépatite B ou C. **Un avis hépatologique est recommandé** en cas d'anomalie sur ce bilan initial.
- Une élévation chronique des enzymes hépatiques avant traitement est à explorer et **un anti-IL17 peut tout de même se discuter en cas de bilan non contributif ou si l'étiologie retrouvée ne contre-indique pas son introduction** après avis auprès d'un hépatologue et surveillance biologique rapprochée.
- A ce jour, il n'existe **aucune donnée sur un éventuel effet hépatotoxique des anti-IL17A.**
- Au cours du suivi d'un patient traité par sécukinumab ou ixékizumab, l'apparition d'une cytolyse ou d'une cholestase doit conduire à un bilan étiologique complet. Dans tous les cas, en cas d'hépatopathie chronique pré-thérapeutique ou en cas d'anomalie du bilan sanguin hépatique au cours du traitement par sécukinumab ou par ixékizumab, **un avis hépatologique est recommandé.**

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
3. Chiu HY, Hui RC, Huang YH et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. Acta Derm Venereol. 2018;98:829-34.
4. Combe B, Rahman P, Kameda H et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2020;22:14.
5. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med. 2016;375:345-56.
6. Deodhar A, Van der Heijde D, Gensler L et al. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10).
7. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis. 2020;79(2):176-85.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.
9. Genovese MC, Combe B, Kremer JM et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. Rheumatology (Oxford). 2018;57:2001-11.