



## 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. Une prise en charge multidisciplinaire avec avis auprès d'un hépatologue est cependant indiquée avant initiation du traitement chez un patient qui a une hépatopathie chronique (hépatite virale, stéatopathie métabolique et/ou alcoolique, hémochromatose, hépatopathie auto-immune, maladie cholestatique).
- En ce qui concerne la toxicité hépatique du sécukinumab, aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée chez l'homme <sup>(1)</sup>. Il n'y a pas de preuve directe du rôle de l'IL17A sur l'expression des enzymes CYP450. Cependant, le sécukinumab peut diminuer l'exposition aux traitements concomitants métabolisés par les CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du CYP450 à index thérapeutique étroit ne peut être exclu. Une surveillance thérapeutique doit être envisagée lors de l'initiation du traitement par le sécukinumab chez des patients traités par ce type de médicaments.  
Dans les études cliniques, aucun effet indésirable hépatique n'a été rapporté. La réalisation systématique d'un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines,  $\gamma$ GT, bilirubine totale et conjuguée) est conseillée avant la mise en route de tout biomédicament <sup>(1)</sup>.

#### ● Hépatite B

- Il existe sous sécukinumab, comme avec toute autre biothérapie, un risque potentiel de réactivation virale B. La vaccination contre le VHB est recommandée chez les patients non immunisés contre le VHB.  
Des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 <sup>(2)</sup>. 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 sécukinumab. Chez ces patients, un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt du sécukinumab. 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 <sup>(2)</sup>.

- Il n'existe aucun élément objectif laissant penser que le risque de réactivation virale B sous sécukinumab est important. En conséquence, une recherche d'ADN du VHB et de l'antigène HBs est recommandée avant la prescription de sécukinumab puis tous les 3 mois. S'il existe une réactivation virale (antigène HBs positif et/ou ADN VHB détectable), un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé <sup>(2)</sup>.

#### ● Hépatite C

- Il n'existe aucune précaution particulière à prendre chez un patient infecté par le VHC. Cependant, l'ensemble des patients infectés par le VHC peuvent bénéficier d'un traitement très efficace et bien toléré <sup>(3)</sup>. 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

- Le sécukinumab est susceptible d'accroître les risques d'infections <sup>(4)</sup>. 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

- Une surveillance systématique du bilan biologique hépatique n'est pas recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit au cours du traitement par sécukinumab <sup>(1)</sup>.
- En cas d'apparition d'une cytolyse (élévation du taux de l'ASAT ou de l'ALAT) au cours du traitement par sécukinumab, 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 aigüe à transmission oro-fécale nécessitant une prise en charge symptomatique. Aucun cas d'hépatite aigüe A sous sécukinumab n'a pour l'instant été rapporté <sup>(1)</sup>.
- L'hépatite E est une infection aigüe 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 <sup>(1)</sup>.

### ● Cholestase

- Aucun cas de cholestase n'a pour l'instant été rapporté lors du traitement par sécukinumab <sup>(2)</sup>.
- En cas de cholestase (élévation du taux des phosphatases alcalines) au cours du traitement par sécukinumab, 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 sécukinumab.

### En pratique

- A ce jour, il n'existe **aucune donnée sur un éventuel effet hépatotoxique du sécukinumab**. La conduite à tenir doit donc être identique à celle de toute biothérapie.
- Avant traitement, une hépatopathie chronique doit être recherchée, tout particulièrement une hépatite chronique virale B.
- Au cours du suivi d'un patient traité par sécukinumab, 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, **un avis hépatologique est recommandé**.

### Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.
2. 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(2):370-98.
3. Recommandations de la société française d'hépatologie AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Mars 2017. Consultable sur le site [http://www.afef.asso.fr/RECOMMANDATIONS/recommandations\\_1](http://www.afef.asso.fr/RECOMMANDATIONS/recommandations_1)