

9

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire en cas d'ATCD d'anomalies hépatiques avant traitement par ustékinumab ?

- Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique, **mais l'insuffisance hépatique n'est pas considérée comme une contre-indication** à l'initiation d'un traitement par ustékinumab. Une prise en charge multidisciplinaire avec avis auprès d'un hépatologue est cependant indiquée avant initiation du traitement chez un patient ayant des antécédents hépatiques (cirrhose, hépatite virale, alcoolisation chronique, stéato-hépatite, hémochromatose, hépatopathie auto-immune).
- Le RCP du médicament mentionne l'absence d'interaction entre les cytokines IL-12 et IL-23 et les enzymes du CYP450 <sup>(1)</sup>.
- Il existe sous ustékinumab, comme avec toute autre biothérapie, un risque potentiel de réactivation virale B. L'IL-12 est largement impliquée dans la réponse immunitaire anti-virale de type Th1 <sup>(2)</sup> et dans la clairance virale <sup>(3)</sup>. La prescription d'ustékinumab doit être discutée en fonction de la balance bénéfice-risque chez les patients ayant une hépatite virale B ou C, compte-tenu du risque de réactivation virale mais aussi de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose hépatique.

**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.**

#### ● Hépatite B

**Chez les patients Ag HBs+, le risque de réactivation est plus élevé.**

**Par conséquent, tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) avant initiation du traitement.**

La vaccination des sujets séronégatifs est fortement recommandée. Les patients Ag HBs+ doivent faire l'objet d'un **avis spécialisé en hépatologie pour évaluation pré-thérapeutique** et mise en route d'un traitement préemptif par analogues nucléos(t)idiques. L'indication d'un traitement préemptif sera également discutée chez les patients Ac anti-HBc+ si le résultat de la charge virale B (ADN VHB sérique pré-thérapeutique) est positif. Une surveillance régulière de la charge virale devra être mise en place (ADN VHB sérique au moins avant chaque injection d'ustékinumab).

Le dosage sérique des transaminases est insuffisamment sensible pour détecter précocement une réactivation virale. La définition d'une réactivation virale varie <sup>(4)</sup> : élévation des transaminases et augmentation de la charge virale B  $>1 \log_{10}$  UI/mL par rapport à la charge virale avant la mise en route du traitement ; augmentation en valeur absolue du nombre de copies d'ADN VHB  $>6 \log_{10}$  UI/mL; ou positivité de la charge virale ADN VHB si elle était négative avant la mise en route du traitement.

Une étude rétrospective réalisée chez 14 patients aux antécédents d'hépatite B traités par ustékinumab pour un psoriasis s'est révélée rassurante grâce à une prise en charge multidisciplinaire <sup>(5)</sup> : sans réactivation virale chez 4 patients Ag HBs+ ayant reçu un traitement préemptif, ni chez les 3 patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+. En revanche, une réactivation virale observée chez 2 patients Ag HBs+ parmi les 7 patients Ag HBs+ n'ayant pas reçu de prophylaxie antivirale avec un contrôle par un traitement préemptif diffère pour 1 cas et une hépatite stable sous surveillance hépatologique rapprochée pour l'autre cas.

#### ● Hépatite C

**Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage (anti-VHC) avant initiation du traitement.**

Si l'indication du traitement est retenue chez un patient aux antécédents d'hépatite C, une surveillance régulière de la **charge virale** doit être mise en place (ARN du VHC par RT-PCR au départ et au moins avant chaque injection d'ustékinumab), conjointement au dosage sérique des transaminases.

Plusieurs cas isolés de bonne tolérance de l'ustékinumab chez des patients infectés par le VHC (pas d'élévation ou élévation modérée des transaminases) ont été rapportés <sup>(6, 7)</sup>. Dans l'étude rétrospective de Chiu et al <sup>(5)</sup>, les observations rapportées incitent à la prudence. Ainsi 4 patients ayant une hépatite virale C ont reçu un traitement par ustékinumab pendant une durée moyenne de 8 mois (5-11 mois) dont 2 des 4 patients avaient reçu un traitement antérieur par anti-TNF. Au total, 3 patients sur 4 ont eu une augmentation de la charge virale VHC mais on ne parle pas de réactivation virale mais d'augmentation de la charge virale C. Le 4<sup>ème</sup> patient (aux antécédents de cirrhose hépatique et de carcinome hépatocellulaire) a présenté une augmentation notable de sa charge virale après 1 mois de traitement et une récurrence du carcinome hépatocellulaire à 4 mois de traitement.

#### ● Hépatites A et E

A ce jour, il n'y a pas de recommandation pour les hépatites A et E. Une discussion au cas par cas est à envisager avec l'hépatologue.

## Que faire en cas d'apparition d'anomalies hépatiques sous traitement par ustékinumab ?

Une surveillance systématique du bilan biologique hépatique n'est pas recommandée dans le RCP au cours du traitement par ustékinumab <sup>(1)</sup>.

**Un contrôle des sérologies virales hépatiques (VHB, VHC et VHE) est recommandé avant le traitement et en cas d'apparition d'anomalies hépatiques sous ustékinumab.**

Le traitement par ustékinumab pourra être suspendu dans l'attente d'un avis spécialisé auprès d'un hépatologue.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Stelara® .
2. Zeuzem S, Carreño V. Interleukin-12 in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Antiviral Res* 2001;52:181-8.
3. Rossol S, Marinos G, Carucci P et al. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997;99:3025-33.
4. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:156-66.
5. Chiu HY, Chen CH, Wu MS et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013;169:1295-303.
6. Abuchar A, Vitiello M, Kerdel FA. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 2013;52:381-2.
7. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2013;168:609-16.