

# 4

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes et virales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'ustékinumab agit en bloquant l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23. L'ustékinumab se fixe sur la protéine p40, commune à l'IL-12 et l'IL-23, ce qui va donc inhiber la diffusion des lymphocytes Th1 et Th17.

### Quel est le risque d'infection bactérienne sous ustékinumab ?

#### 1- Dans le psoriasis :

▷ Dans l'étude PHOENIX 1, 2 patients avec un psoriasis sur 160 patients ont présenté une infection sévère <sup>(1)</sup>. Dans l'analyse poolée des études PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT, à 5 ans, chez des patients avec un psoriasis, le taux d'infections sévères était de 0,98 sous 45 mg et 1,19 sous 90 mg, sans effet dose ou sans toxicité cumulée <sup>(2)</sup>. Dans cette étude, le risque infectieux nécessitant une antibiothérapie orale ou parentérale était non différent quel que soit la dose d'ustékinumab, avec une variabilité en fonction des années mais sans tendance à l'augmentation au cours du suivi. Les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections respiratoires supérieures (24,7 %) et les nasopharyngites (28,6 %).

▷ Dans le registre PSOLAR chez 11 466 patients avec un psoriasis traités par bi-médicaments, l'incidence cumulée d'infections sévères chez les patients ayant reçu l'ustékinumab (3471 PA) était de 0,83 pour 100 PA essentiellement des pneumonies (n=11) et des dermohypodermes (n=11) <sup>(4)</sup>.

▷ Dans une étude canadienne récente, le taux d'infection était de 0,18 % chez 398 patients présentant un psoriasis <sup>(5)</sup>.

▷ Dans la méta-analyse de Liu et al, comportant 6 essais contrôlés randomisés dans le cadre du psoriasis en plaques, le risque d'infection était significativement plus élevé dans le groupe ustékinumab 45 mg que dans le groupe placebo (p=0,02), sans différence pour le groupe à 90 mg <sup>(6)</sup>. Le taux d'infections, essentiellement des infections respiratoires supérieures, était de l'ordre de 23,2 % dans le groupe placebo versus 27% sous 45 mg d'ustékinumab et 24,1 % dans le groupe 90 mg <sup>(7-9)</sup>.

#### 2- Dans le Crohn :

Dans les études de phase II de la maladie de Crohn, aucune infection sévère ou infection opportuniste n'a été rapportée <sup>(10)</sup>.

#### 3- Dans le rhumatisme psoriasique :

Dans l'étude PSUMMIT 1 chez les patients avec un rhumatisme psoriasique, le taux d'infection sévère est de 1,23 % patients-année <sup>(3)</sup>.

**De manière globale, le risque d'infection bactérienne est non majoré ou relativement faible sous ustékinumab.**

## Quel est le risque de tuberculose ou d'infection à mycobactéries atypiques ?

● **L'évaluation du risque de tuberculose chez les patients avec un psoriasis** a été évaluée chez 3 177 patients sur les 5 essais de phase III (PHOENIX 1 et 2, ACCEPT, PEARL et Japanese study group) : 3,5 % des patients non originaires d'Asie et 23,7 % des patients asiatiques avaient une tuberculose latente et tous ont reçu un traitement prophylactique par isoniazide <sup>(11)</sup>. L'évaluation à la semaine 12 ne montre pas de toxicité différente entre le groupe contrôle et le groupe isoniazide en terme d'effets secondaires. Aucun patient ayant reçu un traitement par isoniazide n'a présenté de réactivation d'une tuberculose latente et aucun cas de tuberculose active n'a été mis en évidence <sup>(11)</sup>.

Une méta-analyse récente <sup>(12)</sup> sur le risque de tuberculose active sous biomédicaments a permis d'inclure 75 000 patients sur 100 études randomisées contrôlées dont 5 utilisaient l'ustékinumab. Aucun cas de tuberculose n'a été mis en évidence <sup>(12)</sup>. Néanmoins ces études randomisées contrôlées ne sont pas assez sensibles pour évaluer le risque de réactivation d'une tuberculose latente.

● L'évaluation du risque de tuberculose dans le rhumatisme psoriasique : Dans le rhumatisme psoriasique, aucun cas de tuberculose n'a été décrit <sup>(24-26)</sup>.

**Comme pour tout biomédicament, il est conseillé de faire un dépistage de la tuberculose avant mise sous traitement selon les recommandations utilisées pour les anti-TNF alpha même si aucun cas de tuberculose n'a été rapporté à ce jour <sup>(13, 14)</sup>.**

## Quel est le risque d'infections virales ?

**Dans le psoriasis :**

● **Hépatite B :**

▷ Deux cas d'hépatite B aigue sont survenus dans les essais de phase III (PHOENIX 1) et de phase IV (TRANSIT) chez des patients avec un psoriasis <sup>(15)</sup>. Dans une étude rétrospective multicentrique chez des patients atteints de psoriasis, un patient avec une hépatite B chronique sous entécavir a reçu de l'ustékinumab sans cytolyse avec diminution de la charge virale VHB sous traitement pour être indétectable en fin de traitement par ustékinumab <sup>(16)</sup>.

▷ Dans une étude incluant 18 patients avec un psoriasis traité par au moins deux doses d'ustékinumab et une hépatite B, 11 patients avaient un antigène HBs positif et deux d'entre eux soit 29 %, sans prophylaxie antivirale, ont eu une réactivation de l'hépatite B. Aucune réactivation virale en cas d'hépatite B occulte (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positifs) n'est survenue <sup>(16)</sup>.

**En pratique, avant tout traitement par ustékinumab, il est préférable de réaliser une sérologie hépatite B : recherche de l'antigène HBs, de l'anticorps anti-HBc et de l'anticorps anti-HBs<sup>(17)</sup>. La prophylaxie antivirale doit être discutée au cas par cas pour réduire le risque de réactivation virale. Sous traitement, un suivi de la charge virale VHB est recommandé en particulier chez les patients à haut risque de réactivation tous les 3 à 6 mois<sup>(18, 19)</sup>.**

● **Hépatite C :**

▷ Dans l'étude de Chiu et al, chez des patients ayant un psoriasis, 4 patients avec une hépatite C chronique ont reçu au moins deux doses d'ustékinumab, aucune augmentation significative des transaminases n'a été mise en évidence<sup>(19)</sup>. Un patient avec une cirrhose hépatique et traité pour un carcinome hépatocellulaire a eu une réactivation de l'hépatite C sous traitement et une récurrence de l'hépatocarcinome. La charge virale VHC doit être mesurée régulièrement<sup>(18)</sup>.

▷ Dans une étude rétrospective multicentrique, 3 patients ayant un psoriasis, une hépatite B et C chroniques ont reçu de l'ustékinumab avec une diminution des charges virales sous traitement en dehors de tout traitement spécifique<sup>(16)</sup>.

Le rapport bénéfice/risque devra être évalué avant toute mise sous traitement ustékinumab en cas d'hépatite C, en particulier en cas d'existence d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation des nouveaux antiviraux directs de l'hépatite C et l'ustékinumab. **Du fait de l'efficacité des thérapies actuelles de courte durée, il pourra se discuter de traiter l'hépatite C avant d'introduire un traitement par ustékinumab.**

● **Infection par les virus de la famille des herpes viridae :**

Dans l'étude de Papp et al, la proportion de patients développant un zona est faible 0,9 % sous 45 mg et 1,4 % sous 90 mg<sup>(2)</sup>. Un seul cas de zona a été publié à un an de la mise sous traitement ustékinumab chez un patient avec un psoriasis, mais ayant utilisé des dermocorticoïdes et des anti-TNF alpha par le passé<sup>(20)</sup>. Les autres virus de cette famille (HSV, EBV, CMV) n'ont pas été rapportés sous ustékinumab.

● **Infection par le VIH :**

Deux cas de patients infectés par le VIH avec des psoriasis sévères ont été traités par ustékinumab, sans altération du taux de lymphocytes CD4, sans variation de la charge virale VIH et sans effet secondaire particulier mis en évidence<sup>(21, 22)</sup>.

**Dans le rhumatisme psoriasique :**

Dans le rhumatisme psoriasique, aucun cas d'infection opportuniste n'a été décrit<sup>(24-26)</sup>.

## Quel est le risque d'infection fongique ?

Aucun cas d'infection fongique invasive n'a été mis en évidence sous ustékinumab <sup>(23)</sup>.

### Au total :

De manière globale, le risque d'infection bactérienne est non majoré ou relativement faible sous ustékinumab.

- **Tuberculose** : il est conseillé de faire un dépistage avant mise sous traitement comme pour toute biothérapie, même si aucun cas n'a été rapporté à ce jour.

- **Risque d'infections virales :**

- **Hépatite B :**

- Avant traitement : il est préférable de réaliser une sérologie hépatite B avant l'initiation du traitement. La prophylaxie antivirale doit être discutée au cas par cas pour réduire le risque de réactivation virale.

- Sous traitement : un suivi de la charge virale VHB est recommandé tous les 3 à 6 mois en particulier chez les patients à haut risque de réactivation.

- **Infection connue par l'hépatite C :**

- Avant traitement : l'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être faite, en particulier en cas d'existence d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire.

- **Herpes virus :**

- Une très faible proportion de patients a développé un zona (<1,5 %) au cours du traitement. Il n'a pas été rapporté d'infection par les autres virus de cette famille (HSV, EBV, CMV).

- **Infection connue par le VIH :**

- Deux patients ont été traités, sans altération du taux de lymphocytes CD4, sans variation de la charge virale VIH et sans effet secondaire particulier mis en évidence

- **Infection fongique :**

- Aucun cas d'infection fongique invasive n'a été mis en évidence.

## Références

1. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
2. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-54.

3. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
4. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015;151:961-9.
5. Kim WB, Marinas JE, Qiang J et al. Adverse events resulting in withdrawal of biologic therapy for psoriasis in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:237-41.
6. Liu Y, Gong J, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29:131-8.
7. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011;71:1733-53.
8. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:321-8.
9. Toussiot E, Michel F, Bereau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:369-77.
10. Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:173-9.
11. Tsai TF, Ho V, Song M et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012;167:1145-52.
12. Souto A, Maneiro JR, Salgado E et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1872-85.
13. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44:121-40.
14. Medina-Gil C, Dehesa L, Vega A, Kerdel F. Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *Int J Dermatol* 2015;54:846-52.
15. Opel D, Economidi A, Chan D et al. Two cases of hepatitis B in patients with moderate to severe psoriasis with ustekinumab. *J Drugs Dermatol* 2012;11:1498-501.
16. 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.
17. Motaparthy K, Stanisic V, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Hsu S, Medical Board of the National Psoriasis F. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor-alfa inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:178-86.
18. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:6444-55.
19. 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.

20. Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T et al. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol* 2014;41:168-70.
21. Pappas V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012;23:398-9.
22. Saeki H, Ito T, Hayashi M et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1653-5.
23. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:29.
24. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Lancet* 2009;373:633-640.
25. Kavanaugh A, McInnes I, Gottlieb A et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled Psummit I study. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl 10):S1083-S1084.
26. Ritchlin CT, Gottlieb A, McInnes I et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl 10):S1080-S1081.