

16

Conduite à tenir en cas de situations particulières (dialyse, splénectomie, hémoglobinopathie)

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

DIALYSE

Que faire avant le traitement chez un patient dialysé ?

Un traitement par ustékinumab n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse, mais il existe différentes mesures à prendre :

- En l'absence de données sur la dialysance de l'ustékinumab, il est recommandé de l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse ⁽¹⁾.
- En cas de dialyse, la prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, ...) sera à discuter au cas par cas avec le néphrologue référent en raison du risque accru d'effets indésirables chez ces patients. L'utilisation préférentielle de l'ustékinumab en monothérapie devra donc dans ce cas précis être envisagée.

Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par ustékinumab

Un patient traité par ustékinumab doit être considéré comme un patient immunodéprimé. De par le recours à l'hémodialyse et la présence d'une néphropathie sous-jacente, il ne peut être considéré que comme un patient immunodéprimé, à risque accru d'infection. Le risque infectieux est peut être plus important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

Quand reprendre le traitement par ustékinumab chez un patient dialysé ?

Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par ustékinumab sera à poursuivre en fonction de l'activité du rhumatisme inflammatoire ayant conduit à sa prescription.

Pour en savoir plus

Le RCP de l'ustékinumab ne fait pas état d'une néphrotoxicité potentielle ⁽²⁾.

Dans le cadre de l'utilisation pour un psoriasis, les essais de phase 2 et 3, sur l'ensemble des périodes contrôlées et non contrôlées, rapportent un nombre de troubles rénaux et urinaires pour 100 patient-années de : 0,5/100 à la posologie de

45 mg et 0,3/100 à 90 mg ⁽³⁾. Les 2 essais randomisés consacrés au rhumatisme psoriasique font chacun état d'un cas d'insuffisance rénale aiguë ^(4, 5).

La voie métabolique de biotransformation de l'ustékinumab n'est pas connue. Par analogie au catabolisme des immunoglobulines G endogènes, les anticorps monoclonaux semblent catabolisés dans les cellules endothéliales du lit vasculaire ⁽¹⁾. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, la littérature fait état de plusieurs cas de patients dialysés pour une insuffisance rénale terminale et traités pour un psoriasis cutané par ustékinumab ⁽⁶⁻⁸⁾. Les données de tolérance et d'efficacité suggèrent que l'insuffisance rénale et la dialyse n'ont pas d'impact négatif sur la clairance et l'efficacité de l'ustékinumab chez l'Homme.

HEMOGLOBINOPATHIE

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique, ni d'avis d'expert publié. Aucun cas n'est rapporté d'utilisation de l'ustékinumab chez un patient drépanocytaire ou thalassémique. Toutefois les complications chroniques associées aux formes sévères d'hémoglobinopathies (drépanocytose SS et S β ^o notamment) amènent à discuter individuellement du bénéfice du traitement par ustékinumab avec le centre de compétence dont relève le patient.

Que faire avant le traitement par ustékinumab en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...) ?

A ce jour, il n'y a pas de données permettant d'affirmer soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinopathie associée à un rhumatisme inflammatoire chronique traité par ustékinumab. En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchants (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par ustékinumab.

L'utilisation de l'ustékinumab chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Il est souhaitable de suivre les recommandations habituelles concernant la prise en charge de la drépanocytose ⁽⁹⁾ :

- L'antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) chez l'adulte n'étant pas systématique, elle doit être discutée au cas par cas avec le centre de compétence dont relève le patient.
- Une vaccination par vaccins conjugués est recommandée contre le pneumocoque (Prevenar 13[®]), l'*Haemophilus influenzae* de type b (act HIB[®]) et le méningocoque (Méningitec[®], Menjugatekit[®] ou Neisvac[®]). Un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin

conjugué 13-valent PCV13 suivi au moins deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23. Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité (selon nos connaissances actuelles) de rappel vaccinal dans cette indication ^(10, 11). Le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ⁽¹⁰⁾. (Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, consulter la fiche « Vaccination »).

- La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable et peut se faire le même jour que celle contre le pneumocoque en deux points d'injection différents.
- Une éventuelle carence en folates dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.

Un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose actuellement par précaution chez les patients atteints de drépanocytose ou de thalassémie et traités par ustékinumab.

Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous ustékinumab

En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie sous ustékinumab, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable.

Si le traitement par ustékinumab a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée.

Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose. Il est alors nécessaire de bien prendre en compte les effets propres de l'ustékinumab sur la CRP, les polynucléaires neutrophiles et les symptômes d'une infection.

SPLENECTOMIE

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de splénectomie ?

A ce jour, il n'existe aucune description de cas de patient splénectomisé et traité par ustékinumab.

Cette situation rare nécessite donc une attitude prudente en raison du risque infectieux associé. En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par ustékinumab n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie exposant à un risque accru

d'infection et il conviendra d'être très vigilant sur deux points principaux :

- L'antibioprophylaxie au long cours. Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation de l'ustékinumab. La pénicilline V (oracilline, 2.000.000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par ustékinumab. Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).
- **Les vaccinations par vaccins conjugués. La réponse aux vaccins à base de polysaccharides des bactéries encapsulées est altérée (vaccin polysaccharidique de type Pneumo23®) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé ⁽¹²⁾. Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée : Prévenar13® contre le pneumocoque (qui dispose aujourd'hui d'une AMM dans toutes les tranches d'âge); Act HIB® contre *Haemophilus influenzae* de type b ; Méningitec®, Menjugatekit® ou Neisvac® contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).**
- La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable ⁽¹³⁾.

Conduite à tenir en cas de splénectomie sous ustékinumab ?

Les patients traités par ustékinumab devant subir une splénectomie sont en théorie à haut risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- En cas d'urgence (traumatisme...) : l'arrêt de toute nouvelle injection d'ustékinumab est alors justifié dès que l'indication de splénectomie est posée. Les patients encore sous l'effet de l'ustékinumab lors de l'intervention seront considérés à haut-risque infectieux.
- De façon différée : ceci nécessitera d'arrêter le ustékinumab avec un délai qui dépendra de sa demi-vie ($t_{1/2}$ = environ 3 semaines). Les infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par cefazoline (2g IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d' 1g si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates ⁽¹⁴⁾. En cas d'allergie à la cefazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5 mg/kg) associée à la clindamycine (600 mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

Quand reprendre le traitement par ustékinumab ?

Le traitement par ustékinumab pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) associée aux vaccinations par vaccins conjugués est alors recommandée.

Pour en savoir plus

En France, environ 6 à 9 000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans alors que l'ensemble des patients splénectomisés est de l'ordre de 250 000. Le taux d'incidence est d'environ 10 à 15 pour 100 000 habitants ⁽¹⁵⁾. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections invasives sévères (« écrasantes ») post-splénectomie (OPSI *pour over helming post splenectomy infection*), souvent à point de départ respiratoire, et qui évoluent rapidement vers une défaillance multiviscérale et CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée ⁽¹⁶⁾.

Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit STELARA® .
3. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CEM et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): Results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:731-41.
4. 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. *The Lancet* 2013;382:780-9.
5. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
6. de Unamuno Bustos B, Sanchez RB, Martinez VO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Dermatol* 2014;53:e240–e316
7. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol* 2015; 42: 727-30.
8. Larquey M, Poreaux C, Cuny JF et al. Good efficacy and tolerability of ustekinumab in a patient with severe psoriasis under haemodialysis. *EJD* 2014;24:618-9.
9. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* 2015;36:5S3-5S84.

10. HAS. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013
11. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
12. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. J Exp Med 2003;197:939-45.
13. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. Hepatogastroenterology 2008;55:308-10.
14. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
15. Legrand A, Bignon A, Borel M et al. Perioperative management of asplenic patients. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:807-13.
16. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection strategies for prevention in general practice. Aust Fam Physician 2010;39:383-6.