

# Traitement du psoriasis en plaques, 2<sup>e</sup> partie\*

## Biomédicaments

Simon M. Müller, Katja Ivanova, Peter Itin, Peter Häusermann

Policlinique dermatologique, Hôpital universitaire de Bâle

### Quintessence

- Les inhibiteurs du TNF-alpha étanercept, adalimumab, infliximab et l'antagoniste de l'IL-12/23 ustekinumab sont autorisés en Suisse pour le traitement d'un psoriasis en plaques modéré à sévère (concerne env. 25% des patients atteints de psoriasis). En règle générale, ces biomédicaments sont utilisés en tant que traitement de seconde intention, après une photothérapie ou un traitement systémique, et, dans certains cas, en traitement de premier choix.
- Les biomédicaments ont généralement un très bon effet anti-psoriasique, bien que celui-ci puisse diminuer lors de l'utilisation à long terme.
- Les biomédicaments présentent un bon rapport bénéfice-risque. Le traitement est généralement bien toléré, mais, dans de rares cas, de graves effets indésirables peuvent survenir, tels qu'infections, phénomènes auto-immuns, cancer cutané non-mélanome, maladies démyélinisantes, insuffisance cardiaque ou hépatopathie.
- Au vu des effets indésirables potentiellement graves et du traitement très onéreux (20 000–30 000 CHF par an et par patient), une bonne sélection de patients et une surveillance standardisée du traitement sont importantes.

Le psoriasis vulgaire présente une prévalence de 2% au sein de la population caucasienne. Env. 25% des personnes concernées souffrent d'une forme modérée à sévère qui peut fortement entraver leur qualité de vie et celle des autres membres de la famille [1, 2]. La pathogenèse et la clinique du psoriasis ont été décrites l'année dernière dans le Forum Médical Suisse (SMF 2012;12[20–21]:410–5), le traitement par médicaments topiques, photothérapie et les médicaments systémiques conventionnels méthotrexate (MTX), ciclosporine (CyA) et rétinoïdes sont détaillés dans la dernière édition. Le présent article est consacré au traitement du psoriasis en plaques par des biomédicaments.

La «stratégie anti-cytokine» est utilisée dans le cadre de cette indication depuis une dizaine d'années. Les biomédicaments sont en règle générale, du moins temporairement, très efficaces, la plupart du temps bien tolérés et moins organotoxiques que les médicaments systémiques conventionnels. En même temps, ils présentent toutefois un large profil d'effets secondaires potentiels (par ex. des infections sévères ou, contrairement aux médicaments systémiques conventionnels, également des phénomènes auto-immuns) et sont très onéreux (20 000–30 000 CHF/an), de telle sorte qu'une bonne sélection de patients est déterminante. Le développement et l'observation clinique de ces médicaments ont contri-

bué de manière essentielle à l'amélioration de la compréhension physiopathologique du psoriasis et déclenché un essor constant des publications. Depuis quelques années, plusieurs travaux paraissent chaque mois sur le thème du psoriasis et des biomédicaments. Ce résumé ne prétend pas être exhaustif et se limite au traitement du psoriasis en plaques. Il traite avant tout des aspects pratiques et des effets indésirables potentiels que doivent connaître aussi bien les médecins de famille que les spécialistes en rhumatologie, infectiologie, gynécologie, gastro-entérologie, hématologie, cardiologie et neurologie.

### Biomédicaments autorisés

Outre les inhibiteurs du TNF-alpha étanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®) et adalimumab (Humira®), le premier biomédicament spécialement développé pour le traitement du psoriasis ustekinumab (Stelara®), un anticorps monoclonal anti-IL-12/23, est également à disposition depuis février 2011. Le TNF-alpha est exprimé par de nombreuses cellules inflammatoires participant au psoriasis et contribue essentiellement à l'induction et la perpétuation du processus inflammatoire chronique. Les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha infliximab et adalimumab neutralisent l'action biologique du TNF-alpha libre et de celui lié à la membrane par fixation, le récepteur soluble étanercept ne fixe que le TNF-alpha libre. L'ustekinumab bloque, entre autres, l'importante activation des cellules effectrices Th1 et Th17, dépendant de l'IL-12/23. En mars 2012 ont déjà été publiées dans le *New England Journal of Medicine* de très prometteuses études de phase II, randomisées et contrôlées contre placebo, concernant les deux nouveaux biomédicaments contre le psoriasis brodalumab (anticorps anti-récepteurs de l'IL-17) et ixekizumab (anticorps anti-IL-17), qui ne seront pas traitées plus avant dans le présent article [3, 4].

### Conditions requises pour le traitement par biomédicaments

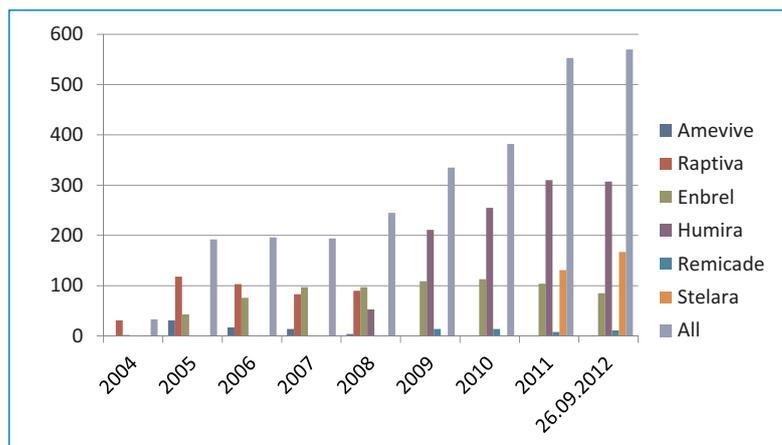
Un psoriasis en plaques modéré à sévère est défini par un *Psoriasis Area and Severity Score* (PASI) >10 ou une *Body Surface Area* (BSA) >10 plus un *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) >10 avec un PASI ≤10 ou une BSA

\* La 1<sup>re</sup> partie de cet article a paru dans la dernière édition.



Simon M. Müller

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.



**Figure 1**  
Nombre de patients ayant reçu une garantie de paiement de la part de la SVK pour le biomédicament en question. Entre-temps, Amevive et Raptiva ont été retirés du marché. Avec l'aimable autorisation de K. Reisenbauer (SVK).

**Tableau 1**

Examens recommandés avant initiation du traitement [6–9].

PASI, DLQI

Exclusion de maladies infectieuses chroniques:

Hémogramme, chimiogramme

Tuberculose: IGRA (IFN $\gamma$ -releasing assay: Quantiferon®/T-spot®), le cas échéant radiographie thoracique

Hépatite B: Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc

Hépatite C: Ac anti-HBc, le cas échéant charge virale

VIH: dépistage, le cas échéant test de confirmation

Facultatif: AAN (comme valeur de référence)

Exclusion grossesse: bêta-HCG dans le sérum ou l'urine

Exclusion insuffisance cardiaque NYHA III/IV: BNP, ECG, TTE (si anamnèse correspondante)

$\leq 10$ , mais un DLQI  $> 10$  (voir 1<sup>re</sup> partie de cet article). En règle générale, un biomédicament est utilisé – conformément à la limitation – comme traitement de seconde ou troisième (infiximab) intention, suite à une efficacité insuffisante ou de sévères effets indésirables sous photothérapie ou traitement systémique conventionnel. En cas de contre-indication à une photothérapie (par ex. sévère kératose actinique) et/ou à un traitement systémique (par ex. sévères hépatopathie ou néphropathie), le biomédicament peut être employé comme traitement de première intention.

De plus, les inhibiteurs du THF-alpha sont autorisés en cas d'arthrite psoriasique, tandis que l'ustekinumab ne l'est pas pour cette indication (jusqu'à présent). Toutefois, en raison de nouvelles données d'études de phase III (PSUMMIT 1 et 2), une demande d'autorisation de l'ustekinumab pour le traitement de l'arthrite psoriasique est en cours d'évaluation [5–7]. Les patients atteints de psoriasis, chez lesquels a été initié un traitement systémique conventionnel ou qui sont passés à un biomédicament, devraient être inclus dans le *Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies* (SDNTT). Ce registre national collecte des données de longue durée concernant l'efficacité et la sécurité des anciens et des nouveaux traitements systémiques en cas de psoriasis ([www.derma.ch/spec/SDNTT.html](http://www.derma.ch/spec/SDNTT.html)).

En Suisse, le nombre de patients traités par un biomédicament augmente de manière linéaire (fig. 1). Actuellement, il est estimé aux alentours de 1000, il n'existe aucun chiffre exact. La Fédération suisse pour les tâches communes des assureurs-maladie (SVK), dont env. deux tiers des assureurs-maladie suisses font partie, a aimablement mis ses données à ce sujet à notre disposition.

## Bilan avant l'initiation du traitement et contre-indications

Les contre-indications concernant un traitement par biomédicaments sont des infections opportunistes et sévères, une grossesse et une insuffisance cardiaque NYHA III/IV. Par conséquent, il convient de pratiquer les examens présentés dans le tableau 1 [8–11]. Une tumeur guérie ou active ne représente aucune contre-indication absolue à un biomédicament, l'emploi doit être évalué de manière individuelle et interdisciplinaire [12]. De la même manière que les traitements immunosuppresseurs systémiques conventionnels, les vaccinations décrites dans la 1<sup>re</sup> partie de cet article sont conseillées, conformément aux recommandations de l'OFSP ([www.bag.admin.ch/impfinformation/06316/index.html](http://www.bag.admin.ch/impfinformation/06316/index.html)).

## Passage d'un traitement systémique conventionnel à des biomédicaments

Il n'existe aucune directive indiquant comment le passage d'un traitement systémique conventionnel à des biomédicaments doit être effectué. En raison de l'organotoxicité et de la potentielle augmentation de cancé-

**Tableau 2**

Cinq questions pour faciliter la prise de décision dans le choix du biomédicament adapté. Modifiées selon les recommandations du Swiss Essex AG Advisory Board [14].

### 1. Existe-t-il une ostéo-arthropathie psoriasique?

Si oui: il convient d'opter pour un inhibiteur du TNF-alpha, car l'ustekinumab montre une réponse ACR-20 moindre [15] et n'a pas (encore) d'autorisation pour cette indication.

### 2. Le patient souffre-il d'obésité\*?

Si oui: l'infiximab convient en raison de la possibilité de dosage adapté au poids. De plus, l'étanercept et l'adalimumab sont, dans cette situation, moins efficaces à la dose standard et le doublement de la dose de maintien est très onéreuse [16–19].

### 3. Une initiation rapide du traitement et une haute efficacité sont-elles nécessaires (par ex. en raison d'une érythrodermie psoriasique)?

Si oui: l'infiximab est à favoriser en raison de l'entrée en action rapide et de l'efficacité élevée.

### 4. Comment est l'observance du patient?

Bonne: au choix étanercept ou adalimumab.

Mauvaise: en raison des longs intervalles entre les prises (et, dans le cas de l'infiximab de l'administration i.v.), l'infiximab ou l'ustekinumab sont à favoriser.

### 5. Des interruptions du traitement sont-elles prévisibles (opérations, voyages, séjours à l'étranger)?

Si oui: il convient d'opter pour l'étanercept, car le traitement peut être réinitié sans aucune perte significative d'efficacité et sans danger de formation (significative) d'anticorps.

\* L'IMC n'a pas été défini.

Tableau 3

Récapitulatif de l'autorisation, du choix, du dosage, de la surveillance et des coûts.

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab
<b>Autorisation pour psoriasis en plaques</b>	<b>1<sup>re</sup> intention (limitation 2<sup>e</sup> intention)</b>	<b>1<sup>re</sup> intention (limitation 3<sup>e</sup> intention)</b>	<b>1<sup>re</sup> intention (limitation 2<sup>e</sup> intention)</b>	<b>1<sup>re</sup> intention (limitation 2<sup>e</sup> intention)</b>
<b>Pratique clinique</b>	<b>2<sup>e</sup> intention</b>	<b>2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention</b>	<b>2<sup>e</sup> intention</b>	<b>2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention</b>
<b>Enfant?</b>	+++	+	+	–
<b>Arthrite psoriasique?</b>	+	+	+	Aucune autorisation
<b>IMC &gt;30 ou &gt;95 kg?</b>	+	+++	+	++
<b>Effet rapide nécessaire? (par ex. érythrodermie)?</b>	+	+++	++	++
<b>Malobservance</b>	–	+++	+	++
<b>Interruptions du traitement prévues?</b>	+++	–	(+)	(+)
<b>Dosage</b>	– 2 × 25 mg/semaine – 1 × 50 mg/semaine – « sévère »/obésité: 2 × 50 mg/semaine – Enfants à partir de 8 ans: 0,8 mg/kg/semaine	5 mg/kg à semaine 0, 2 et 6; puis toutes les 8 semaines	80 mg à semaine 0, à part. semaine 1: 40 mg toutes les 2 semaines	– 45 mg à semaine 0 et 4, puis tous les 3 mois – si >100 kg: 90 mg
<b>Entrée en action [93]</b>	6–8 semaines	1–2 semaines	4–8 semaines	6–12 semaines
<b>Intervalle de contrôle</b>	Mois 1 et 3, puis tous les 3 mois	Avant les perfusions	semaine 4, 8 et 12, puis tous les 3 mois	semaine 4, puis tous les 3 mois
<b>Surveillance</b>	PASI, DLQI hémogramme, CRP, valeurs hépatiques	PASI, DLQI hémogramme, CRP, valeurs hépatiques	PASI, DLQI hémogramme, CRP, valeurs hépatiques	PASI, DLQI hémogramme, CRP, valeurs hépatiques
<b>Coût des médicaments par an*</b>	21 388 CHF (50 mg/semaine) 26 230 CHF (2 × 50 mg/semaine pendant 12 semaines)	25 451 CHF (85 kg) (sans les coûts de perfusion)	23 411 CHF	28 212 CHF (45 mg) 33 852 CHF (90 mg)
<b>Coût des médicaments jusqu'à semaine 12</b>	4842 CHF (50 mg/semaine) 9685 CHF (2 × 50 mg/ semaine)	9544 CHF	6689 CHF	9404 CHF (45 mg) 11 284 CHF (90 mg)
<b>Coût par patient répondeur PASI-75 par an**</b>	30 704 CHF (50 mg/semaine) 36 150 CHF (2 × 50 mg/semaine pendant 12 semaines)	27 942 CHF	26 515 CHF	32 865 CHF (45 mg) 38 218 CHF (90 mg)

\* Estimation des coûts basée sur l'information professionnelle [95] et sur les prix de fabrique [96].

\*\* Estimation basée sur les coûts par patient répondeur présentant une réponse PASI-75 sur 12 semaines [94].

rogénicité, il convient d'éviter un chevauchement ou une association avec la ciclosporine ou la photothérapie. Le passage du méthotrexate à un inhibiteur du TNF-alpha peut par exemple être effectué par une faible dose (7,5–10 mg/semaine) pendant un mois, de manière concomitante. La prise simultanée de méthotrexate et d'ustekinumab n'a fourni aucun bénéfice significatif par rapport à un passage sans chevauchement [13]. Le choix du biomédicament adapté individuellement peut, selon le *Swiss Essex AG Advisory Board*, constitué de membres issus des cinq cliniques universitaires suisses de dermatologie, être facilité par cinq questions (tab. 2) [14].

## Gestion du traitement

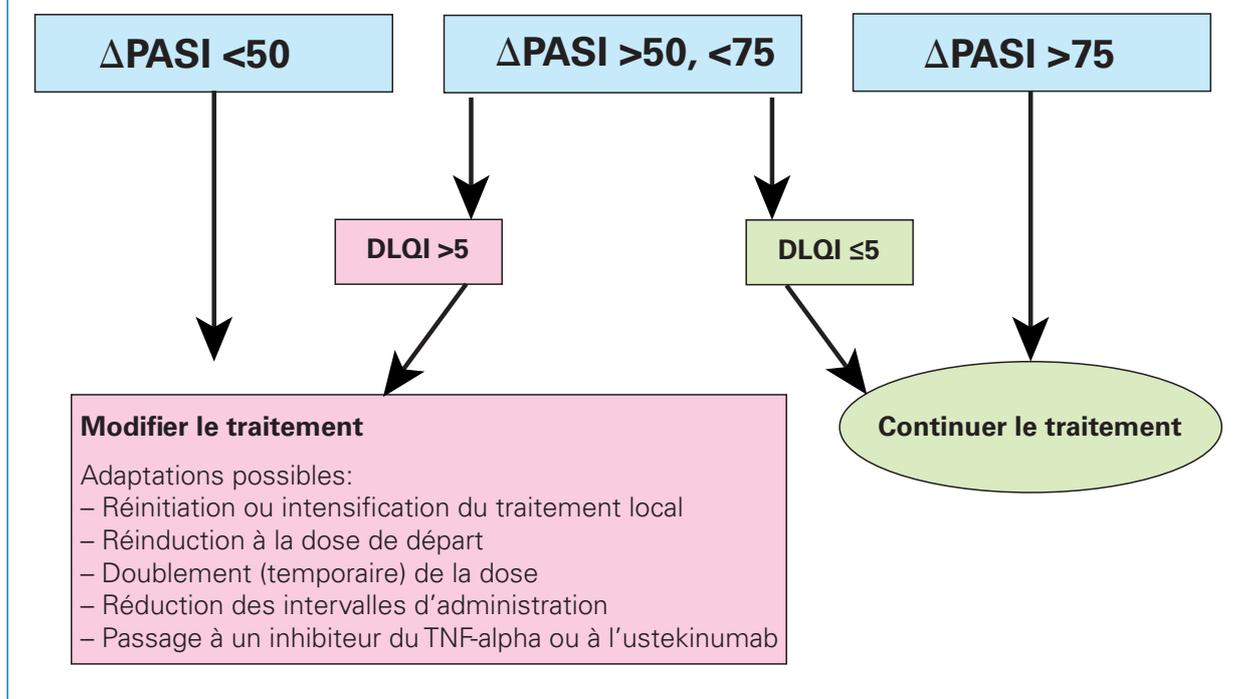
Le traitement par un biomédicament consiste en une phase d'induction, nécessaire à la substance pour at-

teindre son efficacité maximale, et en la phase de maintien consécutive. Des indications relatives au dosage, aux intervalles de contrôle, à la surveillance, au début d'action et aux coûts sont présentées dans le tableau 3.

### Phase d'induction

En fonction de la pharmacocinétique/pharmacodynamique de la substance, la phase d'induction dure 16–24 semaines (dans des études cliniques, parfois définie à 12 semaines). Ensuite seulement, il convient d'évaluer la réussite du traitement selon les recommandations du Programme de consensus européen (fig. 2) [20]. En raison du début d'action retardé, il est pertinent de poursuivre le traitement local de manière transitoire, pendant 4–6 semaines après l'initiation du traitement par un biomédicament. Toutefois, il convient d'arrêter ensuite le traitement local, afin que seul l'effet du traitement par un biomédicament puisse être évalué à la fin du traitement d'induction.

## Gestion du traitement à la fin de la phase d'induction, puis toutes les 8–12 semaines



**Figure 2**

Plan thérapeutique selon le Programme de consensus européen [20].

En cas de réponse insuffisante ( $\Delta$ PASI <50 ou  $\Delta$ PASI  $\geq$ 50–75 et DLQI >5), une modification du traitement doit être effectuée, par exemple un recommencement ou une intensification d'un traitement local, une réinduction à la dose initiale, un doublement (temporaire) de la dose, une réduction des intervalles d'administration ou un passage à un autre inhibiteur du TNF-alpha ou à l'ustekinumab [21]. Pour des raisons de sécurité et de coûts, une association de biomédicaments ne doit pas être pratiquée. Il n'existe aucune directive concernant le passage d'un biomédicament à un autre. Selon les experts, aucune phase de sevrage de 4–5 demi-vies n'est en principe nécessaire, un intervalle d'env. deux semaines devrait être suffisant [22].

### Phase de maintien, durée du traitement et perte d'efficacité

Durant le traitement de maintien également, il convient d'effectuer une réévaluation de la réussite thérapeutique toutes les 8–12 semaines, conformément aux indications de la figure 2. En ce qui concerne la durée du traitement, il existe certes, dans le Compendium Suisse des médicaments, des durées limites recommandées (relatives aux inhibiteurs du TNF-alpha, pas à l'ustekinumab), mais celle-ci ne correspondent pas à la pratique clinique, car ces médicaments doivent souvent être prescrits sur plusieurs années, afin d'éviter une récurrence rapide. Toutefois, en cas de durée prolongée d'utilisation, une perte

partielle à complète d'efficacité est à observer chez env. 20–25% des patients sous infliximab et adalimumab [23–25]. Ici, les anticorps neutralisants dirigés contre le médicament sont notamment supposés jouer un rôle. Une durée prolongée de traitement et des interruptions du traitement prédisposent à ces anticorps [23]. Sous infliximab, leur prévalence est également associée à un risque accru de réactions à la perfusion [25]. Sous infliximab et adalimumab, la formation des anticorps est réduite par l'association de méthotrexate à faible dose (7,5 mg/semaine) [9, 25]. Sous étanercept, les anticorps ne semblent pas avoir d'effet sur l'efficacité et la sécurité [9]. En ce qui concerne l'ustekinumab, l'état des données n'est pas encore clair à ce sujet.

### Efficacité comparée des biomédicaments

#### Efficacité à court terme (10–16 semaines)

Jusqu'à présent, l'étude ACCEPT est la seule étude comparative des biomédicaments pour l'indication du psoriasis [26]. Dans cette étude, l'ustekinumab a présenté, au bout de 12 semaines, une réponse PASI-75 significativement meilleure que l'étanercept (la réponse PASI-75 est l'étalon-or pour mesurer la réussite thérapeutique): ustekinumab 45 mg a montré 68% de réponse PASI-75 et ustekinumab 90 mg 74% vs étanercept à 2 x 50 mg/semaine 57%.

D'autres comparaisons d'efficacité des biomédicaments ne peuvent être effectuées qu'indirectement au moyen de la réponse PASI-75, observée dans différentes études randomisées contrôlées (RCT) en fin de phase d'induction et utilisée comme marqueur de substitution. Conformément à une méta-analyse, l'ordre suivant résulte de cette comparaison: meilleure réponse PASI-75 moyenne sous infliximab avec 80%, suivi d'ustekinumab avec env. 70% (45 et 90 mg), adalimumab avec env. 60% et étanercept avec env. 50% (50 mg) [27]. Dans une autre étude, le *number needed to treat* (NNT) a été calculé pour la réponse PASI-75, après 12–24 semaines et en se basant sur les données regroupées de RCT, comme suit: infliximab 1,4 (5 mg/kg après 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines), adalimumab 1,6 (40 mg toutes les 2 semaines), étanercept 2,3 (2 × 50 mg/semaine) et 3,2 (1 × 50 mg/semaine). Ici, le NNT l'a emporté de loin sur le *number needed to harm* (relatif aux effets secondaires sévères), de telle sorte qu'un rapport bénéfice-risque favorable a pu être calculé pour tous les inhibiteurs du TNF-alpha [28].

#### Efficacité à long terme (>6 mois)

L'état des données relatives à l'efficacité (comparée) à long terme est encore trop faible pour en tirer des conclusions définitives. Les principaux problèmes rencontrés sont un nombre limité de patients analysés au sein des protocoles d'études, différents plans d'étude avec des dosages et des intervalles de dosage variés, des *crossover* issus de groupes placebo, différents critères d'évaluation, des traitements combinés, ainsi que des comparaisons de données d'études avec des données non contrôlées, tirées de registres. Toutefois, il est possible de partir de la règle d'or approximative selon laquelle env. la moitié des patients traités présentent une réponse constante PASI-50 à 75, un quart une réponse constante PASI-90 et un quart une perte d'efficacité [23, 24, 29]. Dans une étude danoise de longue durée, les *drug survival rates* de l'étanercept et de l'adalimumab n'étaient plus que de 40% au bout de quatre ans, contre 70% sous infliximab [24]. Les arrêts de traitement résultaient principalement de la perte d'efficacité (25% de tous les patients) et non pas des effets indésirables ou d'une mal-observance. Les données à 5 ans (PHOENIX 1 de phase III) indiquent une réponse constante PASI-75 de 80% chez des patients sous ustekinumab (aussi bien sous 45 mg que sous 90 mg) [30]. Lors de l'interprétation des résultats d'études relatives à l'efficacité et à la sécurité des biomédicaments, il convient de garder à l'esprit que presque toutes ces études sont financées par les fabricants respectifs.

#### Grossesse, allaitement et enfance

Les inhibiteurs du TNF-alpha ont été classés par la FDA dans la catégorie de grossesse B, pour laquelle aucun risque tératogène accru n'a pu être trouvé dans des études reproductives chez les animaux, mais qui présente un état insuffisant des données concernant le risque embryonnaire/fœtal chez l'être humain. L'étanercept, l'adalimumab [31] et l'ustekinumab [9] passent

dans le lait maternel, l'infliximab éventuellement pas [32]. Des analyses de données issues de registres, de séries de cas et de séries de cas uniques de patientes qui ont été exposées, durant la grossesse, à un inhibiteur du TNF-alpha (généralement en raison d'une maladie rhumatologique ou gastro-entérique), ont fourni des résultats divergents: aucun risque accru pour la mère et l'enfant [33, 34], éventuellement avortements spontanés plus fréquents en cas d'exposition au moment de la conception [35], ou encore anomalies congénitales d'organes plus fréquentes [36]. L'interprétation des données est notamment rendue difficile par le fait que, la plupart du temps, une seule exposition accidentelle s'est produite durant le premier trimestre et que des médicaments tératogènes, en partie d'accompagnement, tels que le méthotrexate ou le léflunomide étaient pris. Actuellement, il est recommandé de suspendre la prise six mois avant la conception pour l'infliximab et l'adalimumab et 15 semaines avant pour l'ustekinumab [9, 25]. Pour ce qui est de l'étanercept, cette pause peut, en raison de la courte demi-vie, éventuellement être plus courte [25]. De même, il convient d'effectuer la dernière administration de l'un de ces biomédicaments six mois avant le début de l'allaitement [9, 25]. Dans le cas d'une indication de traitement par un biomédicament pendant la grossesse, la dose peut éventuellement être réduite ou les intervalles d'administration prolongés [34].

En ce qui concerne le traitement du psoriasis chez les enfants, seul l'étanercept est autorisé à partir de 8 ans. Conformément à une RCT contrôlée contre placebo, l'étanercept était sûr et efficace également chez les enfants. [37]. Une étude multicentrique destinée à comparer l'adalimumab avec le méthotrexate chez les enfants atteints de psoriasis est en cours, de premiers résultats devraient paraître début 2014 [38].

#### Effets indésirables et adaptation du traitement

Dans l'ensemble, les biomédicaments sont très bien tolérés. De graves effets indésirables surviennent avec une fréquence d'env. 5–8/100 années-patients sous traitement (100 années-patients correspondent à un risque de 1% pour un patient pendant une année) [30, 39]. Les effets indésirables sévères ne sont pas définis de manière uniforme, ils englobent notamment les sévères réactions allergiques, les infections sévères, les complications cardiovasculaires, la malignité et le décès.

#### Réactions allergiques

Env. 10% des patients sous étanercept, adalimumab et ustekinumab développent des réactions aux injections sous forme d'une réaction de type retardé médiée par cellule T [9]. Celles-ci peuvent généralement être traitées par un corticostéroïde topique de puissance moyenne, et l'intensité de la réaction diminue avec la durée du traitement [25]. Sous infliximab, des réactions d'hypersensibilité aiguës et retardées, légères à modérées, ont été décrites dans env. 5% des cas, des réactions aiguës sévères dans <0,3% (surtout en présence d'anticorps anti-infliximab). Les réactions (parfois éventuellement

allergiques) aux biomédicaments ne peuvent souvent pas être clairement imputées à un type d'allergie I-IV selon Coombs et Gell, de telle sorte qu'une classification différentielle avec types alpha à epsilon a été proposée [40]. En cas de sévères réactions systémiques, il convient d'arrêter définitivement le traitement par infliximab, en cas de légères réactions aiguës, il est possible de le ré-introduire de manière probatoire après traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes systémiques [25].

### Infections

D'après le compendium des médicaments, des infections des voies respiratoires, des infections cutanées et des cystites surviennent «(très) fréquemment» sous inhibiteurs du TNF-alpha, contrairement à ce qu'indiquent nos observations. Cette divergence pourrait être expliquée par le fait que les symptômes classiques de ces infections (y compris la fièvre) et les protéines de phase aiguë peuvent être affaiblis, voire même manquants, en raison de la suppression de la réponse immunitaire. Dans une méta-analyse de 20 RCT incluant des patients atteints de psoriasis, l'incidence d'infections sévères sous inhibiteurs du TNF-alpha n'était pas plus élevée que dans les groupes placebo [41]. De même, dans une étude de cohortes d'une durée de 5 ans, incluant 173 patients atteints de psoriasis (409 années-patients), il n'a été observé, avec seulement trois infections sévères (érysipèle, pneumonie, exacerbation d'un asthme bronchique) aucun risque accru correspondant, par rapport à la population normale [42]. Ces faibles taux d'incidence d'infections sévères se distinguent de ceux constatés sous inhibiteurs du TNF-alpha chez des populations rhumatologiques d'études (odds Ratio 2-4 vs placebo ou ARMM; notamment infections de la peau et des parties molles) [43, 44]. Il est à supposer qu'une des causes, outre la durée supérieure d'étude contrôlée contre placebo, repose sur le fait que, chez les patients atteints de maladies rhumatologiques, d'autres immunosuppresseurs sont utilisés, tandis qu'en cas de psoriasis, l'inhibiteur du TNF-alpha représente généralement une monothérapie. Selon les données sur 5 ans concernant la sécurité de l'ustekinumab, publiées jusqu'à présent uniquement sous forme de poster, les infections sont dans l'ensemble relativement fréquentes (env. 82/100 années-patients), les infections sévères sont cependant très rares, puisque les «overall serious events» sont indiqués à env. 5,3/100 années-patients [30].

Rarement, des infections granulomateuses et opportunistes surviennent sous blocage du TNF-alpha, qui sont l'expression de la défense compromise contre des agents pathogènes intracellulaires. L'infection granulomateuse la plus fréquente sous inhibiteurs du TNF-alpha est la tuberculose, qui se manifeste souvent de manière extrapulmonaire et, dans 25% des cas, disséminée [45, 46]. Une tuberculose active représente une contre-indication absolue au traitement par biomédicaments. En cas de tuberculose latente, il est possible d'initier un traitement par étanercept après consultation avec l'inféctiologue un mois après le début du traitement tuberculostatique (isoniazide 300 mg/j et vitamine B<sub>6</sub> pendant 9 mois ou rifampicine 10 mg/j pendant 4 mois)

[11]. En septembre 2011, la FDA a mis en garde contre les infections à légionelles et à *Listeria* sous inhibiteurs du TNF-alpha, dont l'évolution est parfois létale.

L'infection virale la plus fréquente sous inhibiteurs du TNF-alpha est l'herpès zoster, qui peut, dans cette situation, présenter une évolution sévère et disséminée, de la même manière que les infections à CMV peuvent évoluer de manière sévère [47, 48]. Le TNF-alpha participe à l'inhibition de la réplication du VHB, de telle sorte que sous blocage du TNF-alpha, une hépatite B fulminante représente une menace. Un inhibiteur du TNF-alpha peut, après consultation avec le gastro-entérologue, être évalué trois mois après l'établissement d'un traitement par lamivudine [8]. En cas d'infection à VHC, le traitement adjuvant par étanercept, en plus de la ribavirine et l'interféron-alpha, a curieusement présenté un effet favorable [49]. Le traitement par étanercept doit cependant être arrêté si la charge viral augmente de 20% après deux mois [8, 50]. Chez les patients infectés par le VIH/atteints du SIDA, le psoriasis vulgaire évolue souvent de manière sévère, de telle sorte qu'un biomédicament serait le bienvenu. Contrairement aux arguments rationaux s'opposant à ce traitement (risque supplémentaire d'infections opportunistes et de cancer), il semble, du moins en cas d'utilisation de courte durée, ne pas augmenter la morbidité et la mortalité des patients infectés par le VIH (encore incertain chez les patients atteints du SIDA) [8, 51-54]. Etant donné que *Condylomata acuminata* et *Mollusca contagiosa* peuvent se disséminer sur la peau sous blocage du TNF-alpha, il est recommandé de procéder à un assainissement avant d'initier le traitement [47, 48].

### Phénomènes auto-immuns

Paradoxalement, un psoriasis souvent palmo-plantaire et pustuleux peut être induit chez les patients rhumatologiques et gastroentérologiques (surtout les femmes d'âge moyen) sous traitement par un inhibiteur du TNF-alpha [55]. La cause soupçonnée est un déséquilibre des cytokines au profit de l'IFN-alpha. Toutefois, des facteurs génétiques semblent également être à l'origine d'une prédisposition. La plupart du temps, l'arrêt du traitement n'est pas nécessaire et la réponse à un traitement d'accompagnement conventionnel du psoriasis est bonne [55].

Avec une incidence en %, un syndrome semblable au lupus érythémateux induit par TNF-alpha (TNF-alpha-induced Lupus-like-syndrome – TAILS) peut survenir [56]. Celui-ci englobe une série de lésions cutanées hétérogènes semblables au lupus érythémateux, éventuellement accompagnées de symptômes systémiques voire même, dans certaines conditions, d'un tableau clinique floride de lupus érythémateux systémique. En règle générale, une guérison complète du TAILS a lieu dans les deux mois suivants l'arrêt du traitement par inhibiteurs du TNF-alpha [56]. Le TAILS se distingue du classique lupus érythémateux induit par des médicaments: les anticorps anti-histone ne sont notamment positifs qu'occasionnellement, les anticorps anti-ADN double brin sont toutefois très souvent positifs [57]. Cependant, le titre AAN est accru dans les deux situations, que ce soit en

raison de la préexistence ou d'une nouvelle formation. Sous inhibiteurs du TNF-alpha, le titre AAN est souvent légèrement accru, mais retrouve généralement une valeur normale après la fin du traitement [25]. C'est pourquoi une détermination du titre AAN avant le début du traitement peut être utile. Toutefois, cela n'a aucune conséquence dans le cas d'une légère augmentation sans symptômes cutanés ou systémiques [25]. Sous inhibiteurs du TNF-alpha, d'autres effets indésirables inflammatoires, tels que la sarcoïdose [58], des lésions cutanées de type lichen plan [59], une dermatomyosite [60] ou une vascularite cutanée [61], sont de plus en plus souvent rapportés, bien qu'il soit généralement impossible de distinguer la coïncidence de la causalité. Ces phénomènes auto-immuns se différencient toutefois des maladies inflammatoires connues associées au psoriasis, telles que l'alopecie Areata, la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, la sclérose systémique ou le vitiligo [62].

### Cancers

Certains patients atteints de psoriasis présentent déjà *a priori* un risque accru de cancer dû à la photothérapie et au traitement systémique préalables (MTX, cyclosporine) [63–65]. Le problème que présente le recensement d'un éventuel risque contributif causé par le blocage du TNF-alpha repose dans la courte durée du traitement de patients atteints de psoriasis au sein des RCT. Une méta-analyse de 20 RCT incluant des patients atteints de psoriasis a montré, au cours d'un suivi moyen sur 17,8 semaines, un «OR of malignancy» de 1,48 dans les groupes de traitement par rapport aux groupes placebo, avec, sur 28 cancers, 22 carcinomes spinocellulaires et carcinomes à cellules basales (cancers cutanés non-mélanome, NMSC) [41]. De même, dans l'étude de cohortes sur 5 ans avec 409 années-patients mentionnée, un risque significativement accru de NMSC a été observé, mais pas d'autre malignité [42]. Ainsi, il est recommandé de pratiquer un dépistage de NMSC tous les 4–6 mois avec une indication à bas seuil de biopsie. L'état des données à ce sujet concernant l'ustekinumab est encore insuffisant.

### Effets cardiovasculaires indésirables

Etant donné que le TNF-alpha est surexprimé en cas d'insuffisance cardiaque chronique (ICC), les inhibiteurs du TNF-alpha ont été examinés en tant qu'option thérapeutique il y a env. dix ans dans de grandes RCT (RENEWEL, RENAISSANCE, RECOVER et ATTACH). Contre toute attente, des tendances à une aggravation de l'ICC, ainsi qu'une augmentation des taux associés de décès, ont toutefois été observées sous étanercept et infliximab. Par ailleurs, la FDA a fait état de 19 patients ayant développé, sous étanercept ou infliximab, une insuffisance cardiaque sans cardiopathie sous-jacente visible, qui était généralement réversible après l'arrêt du traitement par inhibiteurs du TNF-alpha [66]. C'est pourquoi une ICC NYHA de degré III ou IV représente une contre-indication à un traitement par inhibiteurs du TNF-alpha [9]. Les patients présentant une ICC NYHA de degré I/II doivent faire l'objet d'un contrôle clinique rapproché.

En cas d'ICC, il n'existe certes aucune contre-indication à un traitement par ustekinumab, mais dans des études d'autorisation des antagonistes de l'IL-12/23 et lors de leur phase d'extension, 26 cas de «major cardiovascular events» (MACE, décès cardiovasculaire, infarctus myocardique, AVC) ont été observés sous ustekinumab et 27 sous briakinumab, tandis que sous inhibiteurs du TNF-alpha, seuls quelques cas de MACE ont été rapportés. Dans une méta-analyse de 22 RCT (n = 10 183), une différence neutre de risque est apparue sous inhibiteurs du TNF-alpha par rapport aux groupes placebo. Toutefois, le taux de MACE sous antagonistes de l'IL-12/23 a montré, avec 1,33 événement pour 100 années-patients, une tendance à un risque accru par rapport aux groupes placebo réunis [67]. Cela a conduit Abbott à retirer l'autorisation de mise sur le marché du briakinumab (sans mise en garde de la FDA).

Les points faibles de cette méta-analyse sont la faible puissance statistique relative aux événements rares et la brève phase contrôlée contre placebo de max. 24 semaines (correspondant à la durée habituelle de la plupart des RCT avec inhibiteurs du TNF-alpha). Dans ce contexte, il convient de prendre en considération le fait que le psoriasis est associé à un risque cardiovasculaire accru [68–71]. La question de savoir si le psoriasis est, en soi, un facteur de risque indépendant ou si les facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés (syndrome métabolique, consommation de nicotine) sont déterminants, fait encore l'objet de controverses [72–74]. Une nouvelle étude rétrospective de cohortes a cependant montré que les inhibiteurs du TNF-alpha pouvaient même réduire de manière significative le risque d'infarctus myocardique, probablement en raison de la diminution de la «psoriatic march» [62]. Les risques cardiovasculaires que représente le traitement à long terme par ustekinumab ne seront révélés que dans les prochains 5–10 ans. En raison de l'état actuel des données, aucun contrôle particulièrement strict des facteurs de risque cardiovasculaire sous traitement par ustekinumab n'est toutefois pertinent.

### Maladies démyélinisantes

Les maladies démyélinisantes, telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive [75], les névrites optiques [76], le syndrome de Guillain-Barré et le syndrome de Miller-Fisher [77, 78], sont des complications plutôt rares mais graves, survenant sous traitement par inhibiteurs du TNF-alpha. C'est pourquoi la présence d'une sclérose en plaques dans l'anamnèse personnelle représente une contre-indication à un blocage du TNF-alpha. En cas de symptômes neurologiques incertains avant et après le début du traitement, toute maladie démyélinisante doit être exclue. En termes de diagnostic différentiel, il convient également de considérer un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR, aucune démyélinisation), en particulier en présence d'une symptomatologie aiguë accompagnée de crises convulsives. Le SLPR n'est malheureusement pas toujours entièrement réversible, il a déjà été décrit sous traitement par infliximab [79], étanercept [80] et ustekinumab [81], mais également en cas de traitement symptomatique conventionnel par CyA [82] et MTX [83].

### Hépatopathie

Sur le plan épidémiologique, le psoriasis est associé une consommation accrue d'alcool, mais également à une forte prévalence de la «nonalcoholic fatty liver disease». Par ailleurs, de nombreux patients atteints de psoriasis sont sous polymédication en partie hépatotoxique. Ainsi, une hépatopathie est éventuellement déjà pré-existante, qui peut s'aggraver davantage sous inhibiteurs du TNF-alpha, bien que, sous infliximab en particulier, une hépatopathie sévère nécessitant un arrêt du traitement ne soit que rarement (3%) à prévoir [84]. C'est pourquoi, chez les patients présentant une hépatopathie connue ou un soupçon d'hépatopathie, il est recommandé de procéder à une évaluation gastroentérologique avant l'initiation du traitement. Sous inhibiteurs du TNF-alpha, la surveillance des valeurs hépatiques doit avoir lieu chez tous les patients au moins tous les trois mois. Une légère augmentation des enzymes hépatiques est fréquente: en cas d'augmentation des transaminases au-delà de trois fois la valeur normale supérieure, le traitement peut être poursuivi avec prudence et sous contrôle rapproché des valeurs hépatiques, si l'augmentation est supérieure à cinq fois la valeur normale, il convient d'arrêter le traitement [25]. L'ustekinumab ne semble ni déclencher une augmentation des transaminases, ni être hépatotoxique [9].

### Complications hématologiques (oncologiques)

Sous inhibiteurs du TNF-alpha surviennent occasionnellement une neutropénie, une thrombopénie ou une anémie de degré léger, qui doivent, dans tous les cas, être contrôlées de près, bien qu'une interruption ou un arrêt du traitement ne soient généralement pas nécessaires. Certains cas présentant une sévère dépression de la moelle osseuse concernant seulement une lignée cellulaire ou toutes les trois et dont l'évolution a parfois été létale, ont été décrits dans ce contexte [85, 86]. Un contrôle de l'hémogramme fait donc partie de la surveillance routinière (tab. 3). De même, plusieurs études de cas uniques et de petites séries de cas présentant le développement d'une «monoclonal gammopathy of unknown significance» ou d'une leucémie myéloïde aiguë sous inhibiteurs du TNF-alpha ont été publiées [87-91], bien qu'une relation causale avec le biomédicament soit mise en doute.

### Aspects coût-bénéfice des biomédicaments

Selon certaines estimations, les coûts relatifs au traitement du psoriasis en Suisse étaient d'env. 400 millions CHF en 2005, ce qui correspondait à env. 1% des coûts de santé directs totaux [97]. Dans la publication en question, il a en outre pu être démontré qu'un psoriasis de degré modéré à sévère coûtait quatre fois plus cher qu'une forme légère. L'utilisation croissante des biomédicaments risque d'augmenter encore davantage ce rapport de coûts. Au vu des chiffres à notre disposition, nous

pouvons estimer, de manière hypothétique, les actuels coûts annuels purement médicamenteux qu'entraînent les biomédicaments en Suisse à près de 25 millions CHF (1000 patients avec chacun un traitement à env. 25 000 CHF par an, Fédération suisse pour tâches communes des assureurs-maladie).

En 2011, il a été démontré dans cette revue, en se basant sur deux patients présentant un psoriasis de degré comparable (PASI 35), que le traitement par un biomédicament ne pouvait pas se justifier uniquement en fonction du rapport efficacité-coût: l'un des patients a été traité de manière conventionnelle par MTX, l'autre par adalimumab. Les coûts des médicaments sous MTX était d'env. 60 CHF, ceux engendrés sous adalimumab de 27 300 CHF, et ce pour une réponse comparable [93]. Au vu de ce contexte, il est essentiel d'épuiser résolument les traitements conventionnels. En même temps, il convient toutefois de réévaluer régulièrement l'indication d'un biomédicament au moyen de PASI et DLQI et de ne pas non plus priver le patient du biomédicament pour des raisons purement financières.

L'interprétation d'analyses coût-bénéfice d'économie sanitaires concernant les traitements systémiques est complexe et, du fait des différents systèmes internationaux de santé, difficile à transposer à la Suisse. C'est pourquoi cet aspect n'est pas traité plus avant dans le présent article. Nous souhaitons toutefois attirer l'attention sur deux points qui sont parfois trop peu pris en considération lors de l'analyse des coûts de biomédicaments (tab. 3):

- Les coûts jusqu'à la fin de la phase d'induction: combien a-t-il été investi jusqu'à ce qu'il soit mis en évidence si le biomédicament est efficace et toléré à la dose standard?
- Les coûts par patient répondeur, qui sont pour nous plus significatifs que les coûts médicamenteux annuels du biomédicament en question par patient. Pour cela, le number needed to treat (NNT) est calculé, à partir duquel une mesure est déterminée indiquant combien il doit être investi par an, afin d'obtenir un patient répondeur présentant une réponse PASI-75.

Les coûts relatifs à ces aspects, insuffisamment pris en compte jusqu'à présent, sont présentés dans le tableau 3; ils ont été estimés par AbbVie AG et aimablement mis à notre disposition.

#### Correspondance:

Dr Simon Müller  
Dermatologie  
Hôpital universitaire de Bâle  
CH-4031 Basel  
[muellersim\[at\]juhbs.ch](mailto:muellersim[at]juhbs.ch)

#### Références

La liste complète et numérotée des références se trouve sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).