JDP Journées dermatologiques de Paris
PARTAGEONS L'ACTUALITÉ EN DERMATOLOGIE !
Société Française de Dermatologie

Tolérance des traitements biologiques dans le psoriasis : où en est-on après 10 ans d'utilisation ?

Des données rassurantes sur l'utilisation au long cours des anti-TNF alpha, y compris chez la femme enceinte et le sujet âgé, une alerte lancée sur un possible risque cardiovasculaire sous anti-IL12/IL23 qui reste à confirmer, des risques inattendus mais étroitement surveillés de maladie de Crohn *de novo* et de dépression sous molécules ciblant l'IL17 ou son récepteur… Ce sont les principaux enseignements de dix années de biothérapies dans le psoriasis.

Les biothérapies, prescrites depuis déjà de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires en rhumatologie et en gastro-entérologie, sont d'utilisation plus récente en dermatologie. Depuis 2012, l'anti-IL12/IL23 (ustékinumab), puis plus récemment les deux anti-IL 17 (sécukinumab et ixékizumab), sont venues rejoindre les anti-TNF alpha (étanercept, infliximab, adalimumab), qui ont été, depuis début le début des années 2000, les seules biothérapies prescrites dans les maladies cutanées.

Pas de sur-risque infectieux autre que tuberculeux, ni de sur-risque de cancer cutané sous anti-TNF alpha

Compte-tenu de leur mode d'action, il était attendu un sur-risque infectieux ainsi qu'un sur-risque de cancer sous anti-TNF alpha, mis en évidence par la publication de méta-analyses réalisées sur des populations sélectionnées, exposées à des durées de traitement relativement courtes puisque de l'ordre de 4 mois. Aujourd'hui, nous disposons de données issues de cohortes nationales réalisées en rhumatologie et en gastro-entérologie. Il existe indéniablement un sur-risque infectieux lié à la tuberculose, nettement amélioré toutefois par le dépistage systématique, mais quelques cas contractés sous traitement ont été rapportés.

Plusieurs autres travaux se sont intéressés au risque d'infections sévères non tuberculeuses. Le registre international PsoNet qui permet la mise en commun des données des registres nationaux dans le psoriasis (Espagne, Israël, Italie) n'a ainsi pas mis en évidence de différence de risque infectieux entre les patients ayant un traitement systémique classique (méthotrexate, ciclosporine) et ceux ayant un traitement biologique. Il en est de même, de la cohorte anglaise de psoriasis BADBIR qui ne retrouve pas de différence de risque infectieux entre traitement classique et biothérapie. Ces données rassurantes doivent toutefois tenir compte d'un certain nombre de biais de sélection, notamment le biais de temps immortel qui ne tient pas compte du temps d'exposition aux différentes séquences antérieures de traitements. Ainsi, les biothérapies qui sont des traitements de seconde intention, pourraient être moins prescrites en cas d'antécédent d'infection sous traitement classique, induisant

un biais de sélection des patients. Le biais de temps immortel a tendance à surestimer le risque infectieux sous traitement conventionnel.

Il en est de même pour le zona qui ne semble pas plus fréquent sous biothérapie que sous traitement classique, l'adjonction d'un traitement par corticothérapie ou l'association des traitements entre eux semblant en revanche être des facteurs de risque.
En ce qui concerne le risque de cancer cutané longtemps suspecté sous biothérapie, les données colligées de 11 registres européens sur les biothérapies prescrites au cours de la polyarthrite rhumatoïde ne mettent pas en évidence de sur-risque de cancers cutanés, notamment de mélanome, par rapport aux traitements classiques.
Ces résultats sont également observés pour la survenue de lymphomes systémiques qui ne semblent pas différés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF ou par traitements conventionels (données de la cohorte anglaise BSRBR-RA).

Atteintes neurologiques, prise de poids et atteintes cutanées rapportées sous anti-TNF alpha
Des études cliniques ont montré une aggravation de certaines maladies neurologiques ainsi que des pathologies démyélinisantes périphériques et centrales sous anti-TNF alpha nécessitant un strict respect des contre-indications à leur prescription.
Des augmentations significatives du poids (de l'ordre de 5 kgs après 3 ans de traitement) et des Indices de masse corporelle (IMC) ont été décrites. Cette prise de poids concerne surtout la masse grasse et touche davantage les hommes, en particulier atteint d'un psoriasis sévère. Elle semble liée à la perte de l'effet anti cachectisant des anti TNF alpha. La perte de poids semble avoir par ailleurs un effet favorable sur la qualité de la réponse aux biothérapies. Une information du patient ainsi que des conseils nutritionnels paraissent donc nécessaires en cas d'instauration d'un traitement par anti-TNF alpha.
Des éruptions psoriasiformes paradoxales ont été rapportées majoritairement sous anti-TNF alpha, avec un probable effet classe, le risque de récurrence étant de l'ordre de 50% lorsqu'on change de molécule. Des prélèvements bactériologiques peuvent être intéressants car une surinfection à staphylocoques est possible. Un switch vers l'ustekinumab est recommandé en cas d'éruptions psoriasiformes paradoxales sévères, mais une grande partie peut être controlée par un traitement symptomatique.
Des cas de pathologies auto-immunes à type de vitiligo ou de pelade ont également été rapportés.

Le risque cardiovasculaire des anti-IL12/IL23 et des anti-IL17 toujours en suspens
L'anti-IL12/IL23 (briakinumab) a été arrêté dans son développement en raison de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès de cause cardiovasculaire). Un registre de surveillance de l'ustékinumab demandé par la FDA ne montre pas de sur-risque cardiovasculaire, mais là-encore, il existe un biais de sélection, les patients mis sous ustékinumab présentant, par ailleurs, moins de facteurs de risque cardiovasculaire. Donc même si les modèles physiopathologiques supportent l'hypothèse d'un possible impact cardiovasculaire lié au mécanisme d'action de la molécule, le sur-risque

d'événement n'est pas retrouvé dans les études épidémiologiques probablement en raison d'un fort biais de recrutement.
Ce risque cardiovasculaire est suspecté pour les anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab), mais il existe aujourd'hui un recul d'utilisation insuffisant ne permettant pas de conclure.

- **Un risque de candidose cutanéo-muqueuse sous anti-IL17**

L'IL17 étant très impliquée dans l'immunité anti-mycosique, un sur-risque infectieux cutanéo-muqueux à *Candida* est attendu et surveillé sous anti-IL17.

- **Un risque inattendu de dépression et de tentative de suicide sous anti-récepteur à l'L17**

Par ailleurs, un risque de dépression avec tentatives de suicide est apparu dans des essais cliniques réalisés avec un anti-récepteur à l'IL17, le brodalumab récemment commercialisé, naturellement très étroitement surveillé dans un PGR (plan de gestion de risque) de la FDA.

- **Risque d'apparition de maladie de Crohn *de novo* sous anti-IL17**

Le développement des anti-IL17 dans la maladie de Crohn a été interrompu en raison de l'aggravation de la maladie chez les patients traités. Des cas d'apparition de maladie de Crohn *de novo* ont été rapportés chez des patients traités pour un psoriasis par anti-Il17. Ce risque désormais attendu est également surveillé par un PGR.

Données rassurantes sur l'utilisation des anti-TNF alpha chez la femme enceinte et le sujet âgé.
Il existe aujourd'hui des données rassurantes sur l'utilisation de l'étanercept et l'adalimumab chez les femmes enceintes. De même, malgré le manque de données, il ne semble pas exister de sur-risque infectieux sous anti-TNF alpha et des anti-IL12/23 chez les personnes âgées. Un manque de recul sur l'utilisation des anti-IL17 ne permet pas de conclure aujourd'hui.

Enfin, des données observationnelles sont également disponibles pour les enfants sous traitement biologique. Les premiers résultats sont là-encore rassurants avec une tolérance excellente d'un point de vue infectieux. La vaccination anti-grippale est toutefois recommandée.

D'après un entretien avec les Dr Emilie Sbidian et le Pr Marie-Aleth Richard – FMC 63 : Tolérance des traitements biologiques dans le psoriasis : où en est-on après 10 ans d'utilisation ?