

LES BIOTHÉRAPIES DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS MODÉRÉ À SÉVÈRE

Deborah Debois, Marie Baeck, Pierre-Dominique Ghislain (1)

?

Psoriasis is a very common systemic inflammatory disease that can be very disabling from a functional and aesthetic point of view. Moderate-to-severe psoriasis treatments have evolved in recent years with the advent of biologic therapies that have significantly improved the quality of life of these patients

KEY WORDS

Psoriasis, biologics, biologic treatments, TNF-alpha inhibitors, interleukin-17 inhibitors, interleukin-23 inhibitors

Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique très fréquente et pouvant être très invalidante d'un point de vue fonctionnel et esthétique. Les traitements du psoriasis modéré à sévère ont évolué depuis ces dernières années grâce à l'arrivée des traitements biologiques qui ont considérablement amélioré la qualité de vie de ces patients.

DÉFINITION

Le **psoriasis** est l'une des maladies inflammatoires chroniques cutanées les plus fréquentes avec une prévalence estimée de 1 à 5% selon la zone géographique (1). Il s'agit d'une **maladie systémique à expression cutanée et rhumatismale** dont l'origine est polygénique et influencée par de multiples facteurs environnementaux tels que les saisons, les aspects psychologiques, les infections et la prise médicamenteuse (2).

Cliniquement, il se présente en général par des **plaques érythémato-squameuses bien délimitées** de taille variable (grandes plaques, nummulaire ou en gouttes). Il atteint particulièrement les zones convexes et ce, de manière symétrique. Plus rarement, il peut être généralisé sous une forme érythrodermique ou pustuleuse avec alors davantage de risques d'atteinte systémique.

Si la complication principale est rhumatismale, il ne faut pas minimiser **les autres atteintes systémiques** (pulmonaire, osseuse et oculaire), **l'association à des maladies autoimmunes** et **autoinflammatoires** (MICI, spondylarthropathies) (3).

Par ailleurs, le psoriasis sévère prédispose à certaines **comorbidités** telles que le syndrome métabolique, l'athérosclérose et le syndrome dépressif. (3,4).

Quant au traitement, ces dernières années ont été marquées par d'importantes avancées thérapeutiques avec l'arrivée des **traitements biologiques ou biothérapies** qui ont réellement révolutionné le traitement du psoriasis modéré à sévère.

FIGURE 1. Deux patients avec psoriasis sévère avant et après traitement biologique



SCORES DE SÉVÉRITÉ

Il existe de multiples scores de sévérité dont 3 principaux sont utilisés dans la pratique clinique afin d'évaluer la **sévérité du psoriasis** par le médecin (PASI, BSA) ou par le patient (DLQI). Seuls les 2 premiers scores sont obligatoires dans l'octroi du remboursement des traitements biologiques. Lorsqu'un des scores est supérieur à 10, le psoriasis est alors considéré comme au moins modéré.

Le **score PASI (psoriasis Area and severity index)** repose sur l'évaluation de 3 signes (érythème, induration et desquamation) sur les 4 parties du corps (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs) et la surface corporelle atteinte. Ce score varie de 0 à 4 pour les signes et de 0 à 6 pour la surface corporelle avec une pondération suivant la localisation corporelle. Au total, il peut varier de 0 à 72. Au plus sa valeur est élevée, au plus le psoriasis est sévère.

Le **score BSA (body surface area)** évalue la surface corporelle totale affectée en prenant comme référence la paume de main du patient (=1% de la surface totale).

Le **score DLQI (dermatology life quality index)** évalue l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient. Il comprend 10 questions posées au patient et qui concernent : les symptômes, les sentiments, l'impact sur

les activités quotidiennes, les loisirs, les implications socio-professionnelles et l'évaluation du traitement. Un score maximal de 30 points peut ainsi être obtenu et correspond à la plus mauvaise qualité de vie possible.

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT (BELGIQUE)

Les traitements biologiques injectables ou per os ne sont indiqués que dans le **psoriasis modéré à sévère (scores PASI ou BSA > 10%)** à partir de l'âge de 17 ans pour les anti-TNF et 18 ans pour les autres molécules.

Par ailleurs, le patient doit présenter une résistance, contre-indication ou intolérance aux traitements conventionnels suivants : **PUV** adéquate, **méthotrexate** (15 mg/ semaine au moins 3 mois) et **ciclosporine** (2,5 mg/ kg au moins 2 mois).

Par ailleurs, le traitement doit avoir démontré une baisse du score de départ dans un délai après initiation qui dépend de la molécule choisie.

BIOLOGIQUES DISPONIBLES

Molécule - nom commercial Biosimilaires*	Année de remboursement en dermatologie	Mécanisme d'action	Demi-vie	Schéma d'induction	Schéma d'entretien
Etanercept - Embrel® <i>Benepali®, Erelzi®, Lifmior®</i>	2006	Anti-TNFalpha Protéine de fusion	70h	SC 25mg x2 ou 50mg S0	25mg x 2 ou 50mg 1x/ S
Infliximab- Remicade® <i>Inflixtra®, remsima®</i>	2008	Anti-TNFalpha Ac chimérique	8-9,5j	IV 5mg/kg S0 puis S2,S6	5mg/kg 1x/ 8S
Adalimumab- Humira® <i>Amgevita®, Cyltezo®, Imraldi®, Solymbic®</i>	2008	Anti-TNFalpha Ac humain	14j	SC 40mg x2 S0 puis 40mg S1	40mg 1x/ 2S
Ustekinumab (Stelara®)	2010	Anti- IL12/23 Ac humain	21j	SC 45mg S0,S4 (90mg si >100kg)	45mg (ou 90mg) 1x/12S
Secukinumab (Cosentyx®)	2015	Anti-IL17A Ac humain	27j	SC 150mg x2 S0 S1,S2,S3,S4	150mg x2 1x/4S
Ixekinumab (Taltz®)	2017	Anti-IL17A Ac chimérique	13j	SC 80mg x2 S0 puis 80 mg S2,S4,S6,S8,S10,S12	80mg 1x/4S
Brodalumab (Kyntheum®)	2018	Anti-IL17RA Ac humain	10,9j	SC 210mg S0,S1,S2	210mg 1x/2S
Guselkumab (Tremfya®)	2018	Anti-IL 23 Ac humain	17j	SC 100mg S0, S4	100mg 1x/8S
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	2019 (pas encore remboursé)	Anti-TNFalpha Fragment Fab' chimérique d'Ac anti-TNFalpha	14j	SC 200mg x2 S0,S2,S4	200mg 1x/2S

* **Biosimilaire** : produit médical biologique similaire (non identique) à un médicament biologique déjà existant sur le marché nommé « le produit médical de référence ». La substance active de ce produit est alors similaire à celle du produit de référence. L'équivalence en termes de qualité, activité biologique, sécurité et efficacité est déterminée par une étude comparative approfondie.

APREMILAST (OTEZLA®)

Il ne s'agit pas d'un traitement biologique à proprement parler puisqu'il est un traitement **immunomodulateur per os** du psoriasis modéré à sévère à partir de 17 ans. Toutefois, en raison de son coût élevé, les mêmes critères de remboursement lui sont appliqués, à l'exception du dépistage de la tuberculose.

Son mécanisme d'action lui est propre : inhibition de la phosphodiesterase 4, avec ainsi réduction des médiateurs proinflammatoires. Ainsi, son efficacité à la dose 30 mg 2x/j serait similaire à l'acitrétine, mais inférieure au méthotrexate et aux biothérapies (5).

Les effets secondaires les plus fréquents au cours des 4 premières semaines de traitement sont de type gastrointestinaux (nausées, diarrhée, perte d'appétit et perte de poids). La perte de poids serait toutefois bénéfique chez les patients avec syndrome métabolique (6).

Plus rarement, des infections respiratoires hautes, céphalées ou migraines sont décrites. Les troubles de l'humeur doivent également être dépistés au cours du suivi du patient (dépression, idées suicidaires).

Contrairement aux biologiques, aucun screening de départ ni suivi biologique n'est nécessaire (6). Par contre, il existe des interactions avec certaines prises médicamenteuses (ex antiépileptiques, rifampicine et millepertuis).

BILAN PRÉREQUIS

Un dépistage systémique d'une **tuberculose active ou latente** est réalisé avant tout traitement biologique et est nécessaire au remboursement du traitement. Il doit inclure une radiographie de thorax ainsi qu'une intradermoréaction à la tuberculine (test de Mantoux). En cas de positivité de l'un ou l'autre de ces examens, un traitement devra être instauré par un médecin spécialiste en pneumologie.

On conseillera également la réalisation d'une **prise de sang complète** comportant généralement au moins : formule sanguine, enzymes hépatiques, fonction rénale (+/- sédiment urinaire), CRP, sérologies des hépatites B,C et VIH, FAN, glycémie, lipides. Un test de grossesse sera également réalisé chez les patientes à risque.

Le **statut vaccinal** sera également vérifié en cas de doute (principalement statut rougeole, rubéole, oreillons, varicelle).

VACCINATIONS

Les biothérapies étant considérées comme **immunosuppressives**, les vaccins **vivants (même atténués) sont contre-indiqués** pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 5 demi-vies après arrêt. Il s'agit principalement des vaccins classiques (RRO, varicelle, herpès-zona, BCG) et des voyageurs (fièvre jaune, fièvre typhoïde *per os*). En conséquence, un bilan vaccinal complet sera réalisé avant tout traitement et les vaccinations seront alors administrées chez les personnes à risque (vaccin de la fièvre jaune en cas de voyages en zone endémique par exemple) 4 semaines avant le début du traitement. Une vaccination contre la grippe et les maladies à pneumocoques est par ailleurs vivement recommandée chez ces patients plus fragiles.

COMMENT CHOISIR LE BON TRAITEMENT BIOLOGIQUE ? (7-9)

Il n'existe **pas de guidelines** pour choisir une biothérapie précise chez un patient donné. Le choix de la molécule se fera donc au cas par cas après discussion avec le patient en tenant compte principalement de ses comorbidités (présence d'arthrite psoriasique, MICI, sclérose en plaque, insuffisance cardiaque, maladies infectieuses chroniques) ainsi que sa volonté en termes de mode d'administration (IV, SC) ou de fréquence d'injections.

En effet, parmi les comorbidités, retenons surtout l'**arthrite psoriasique** présente chez 25 à 30% des patients psoriasiques. Tous les traitements biologiques sont indiqués et remboursés dans cette affection avec une petite supériorité pour les anti-TNF.

En cas de **maladies auto-inflammatoires digestives (Crohn, RCUH)**, on évitera les anti-IL17 et accessoirement l'étanercept. Le choix se portera plutôt pour l'infliximab, adalimumab ou ustekinumab, également indiqués et remboursés pour ces affections.

Si le patient présente une **insuffisance cardiaque congestive ou une sclérose en plaques**, les anti TNF sont déconseillés (surtout si IC NYHA III ou IV). L'ustekinumab et les anti-IL 17 seront alors privilégiés.

Lorsqu'une **hépatite B ancienne ou une tuberculose latente** sont mises en évidence, après consultation d'un gastroentérologue/pneumologue, le choix se portera surtout vers l'ustekinumab ou les anti-IL17, suivis des anti-TNF (davantage de risques de réactivation). Un traitement

prophylactique devra être instauré en cas de tuberculose latente.

Dans un contexte d'**hépatopathie avérée** (alcoolique ou stéatosique), les anti-TNFalpha ne constituent pas un traitement de choix en raison du risque d'hépatite auto-immune et d'altération, même transitoire, des enzymes hépatiques.

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Toutes ces molécules sont formellement contre-indiquées en cas d'**hypersensibilité allergique à la molécule ou à un des excipients, grossesse, allaitement, tuberculose non traitée ou infection sévère active** (non défini).

PRÉCAUTIONS

GROSSESSE ET ALLAITEMENT (8)

Une contraception efficace est recommandée pour toutes les femmes sous traitement biologique. En raison du manque de recul et d'études cliniques sur ces populations à risque, ces molécules seront donc **contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement**.

Petite exception pour l'**adalimumab**, qui pourrait être envisagé en cas de grossesse en cas d'extrême nécessité, à l'exception du 3^e trimestre. En effet, en raison du taux élevé de grossesses chez des patientes sous adalimumab (MICI, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde), des études ont pu être menées concernant le risque malformatif, qui se montraient rassurantes. Toutefois, ce traitement expose le fœtus et la mère à un plus grand risque infectieux. De plus, de par le passage transplacentaire de cette molécule, le fœtus doit être considéré comme immunodéprimé jusqu'à 6 mois (vie fœtale comprise) après la dernière injection maternelle. En conséquence, le protocole vaccinal devra être adapté en ce qui concerne les vaccins vivants.

Le **certolizumab pegol**, actuellement non encore remboursé dans le psoriasis en Belgique, serait associé à un moindre passage placentaire de par sa structure moléculaire et serait prometteur pour les femmes enceintes atteintes de psoriasis sévère.

POPULATION PÉDIATRIQUE

Seuls l'**adalimumab** et l'**ustekinumab** sont actuellement remboursés en Belgique pour les enfants avec psoriasis modéré à sévère (à partir de 4 ans pour l'adalimumab et 12 ans pour l'ustekinumab). Les critères de remboursement sont identiques à ceux des adultes avec quelques ajouts : une atteinte significative de zones délicates (visage, mains/pieds ou organes génitaux), un traitement UVA ou UVB adéquat ainsi que l'inefficacité des traitements topiques pendant au moins 3 mois.

CHIRURGIE (7)

En cas d'intervention chirurgicale à risque d'infection, **l'arrêt de tout traitement biologique doit être instauré selon une durée moyenne de 4 fois la demi-vie** de la molécule. Il pourra être repris si l'évolution post-opératoire n'est pas marquée d'infection sévère, et dès cicatrisation complète.

NÉOPLASIES

Le risque de néoplasie lié aux traitements biologiques est très **mal défini**. Récemment, une revue systématique de la littérature parue dans le *British Journal of Dermatology* (10) a montré un taux plus élevé de cancers cutanés non mélanocytaires de type **carcinome spinocellulaire** chez les patients traités par anti-TNF alpha, mais ces résultats présentent de fortes limitations (non prise en compte de facteurs confondants) et ne peuvent être extrapolés à la population réelle. Pour les cancers solides et hématologiques, le risque ne serait pas augmenté, mais de nouvelles études doivent être menées à ce sujet. Dans tous les cas, le principe de précaution s'impose ; un traitement biologique est **déconseillé dans les 5 ans qui suivent tout type de cancer** (exception faite des cancers cutanés, hors mélanome).

MALADIES INFECTIEUSES (8,9)

Tous les traitements biologiques exposent à un risque plus élevé d'infections virales, bactériennes ou fongiques, d'où l'importance de vérifier le statut vaccinal avant tout traitement.

Concernant l'**hépatite B**, seuls les anti-TNF ont démontré un risque d'aggravation ou de réactivation et sont donc formellement contre-indiqués. En cas d'**hépatite C**, la prudence est de mise et l'avis d'un hépatologue est alors requis.

Chez les patients séropositifs pour le **VIH**, un traitement biologique peut être initié si l'infection est contrôlée, et avec l'accord de l'infectiologue.

Il est également démontré que le TNF alpha et les interleukines 17-23-12 joueraient un rôle précieux dans la réponse immunitaire dirigée contre la **tuberculose** avec ainsi, en cas d'inhibition, un risque accru d'aggravation ou de réactivation de l'infection. Les anti-TNF alpha présentent un risque reconnu, à l'inverse des anti-IL17 pour lesquels les études sont plutôt rassurantes. Des études à plus long terme ont été réalisées avec l'ustekinumab et ne montrent aucun cas de réactivation. Ainsi, étant donné le risque potentiel, un traitement biologique ne pourra donc être instauré qu'après traitement d'une forme active ou au moins 1 mois après traitement prophylactique d'une forme latente. Toutefois, en cas d'histoire antérieure de tuberculose, l'ustekinumab serait un traitement de choix.

Enfin, les anti-IL17 exposent à un risque plus important d'**infection mycosique à Candida albicans**, en général très bien contrôlée par une courte cure de fluconazole (11), voire un traitement topique.

MALADIES AUTOIMMUNES ET AUTOINFLAMMATOIRES

Les anti-TNF alpha sont associés à la survenue de **maladies autoimmunes (lupus, vasculite, etc.)** généralement réversibles dès l'arrêt du traitement. Certaines études ont montré également leur implication dans l'aggravation ou la survenue de **maladies démyélinisantes** centrales et périphériques (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique). Ainsi, dans ce contexte, ils sont donc formellement contre-indiqués (12).

Les anti-IL17, quant à eux, sont plutôt associés à une réactivation, une aggravation ou un déclenchement de **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** (7).

CARDIOPATHIES

Les **cardiomyopathies congestives sévères (grade NYHA III et IV)** constituent une contre-indication aux anti-TNFalpha. En cas de grade I ou II, le choix devrait plutôt se porter vers d'autres molécules. Les autres affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, AVC, artériopathie, etc.) ne sont quant à elles pas aggravées par les traitements biologiques (7,12).

Il faut toutefois garder à l'esprit que l'inflammation systémique observée dans la maladie psoriasique expose le patient à un risque cardiovasculaire plus élevé. Ainsi, une collaboration étroite entre médecins traitants, cardiologues, diététiciens et dermatologues s'avère indispensable.

SUIVI D'UN PATIENT SOUS TRAITEMENT BIOLOGIQUE

Il n'existe actuellement **aucune ligne de conduite précise** en ce qui concerne le suivi des patients sous biologiques. L'efficacité du traitement sera évaluée objectivement par la réalisation du score **PASI** mais aussi subjectivement par **l'anamnèse du patient ou un DLQI**. Le rôle du dermatologue lors du suivi est également de dépister les **effets secondaires** des traitements, **les comorbidités** (psycho-sociales, syndrome métabolique, hépatiques) et de conseiller au mieux le patient pour les prévenir.

Un **bilan biologique de base** (hémogramme, enzymes hépatiques, fonction rénale, lipides, glycémie à jeun) peut être proposé selon un délai variable (6 mois à 1 an). Toutefois, ce sont **l'anamnèse et l'examen clinique** (examen cardio-pulmonaire, prise de la tension artérielle, suivi du poids, mesure de la circonférence abdominale) qui sont réellement indispensables au cours du suivi du patient.

Le **dépistage des infections** (bactériennes, virales ou fongiques) est au centre des préoccupations lors de chaque consultation de suivi. Le dermatologue traitant s'assurera également de rechercher une **réactivation tuberculeuse**, particulièrement avec les anti-TNF. Ainsi, une radiographie de thorax associée à un test de Mantoux/test Quantiféron peuvent également être proposés

chaque année, particulièrement chez les sujets à risque (voyage en zone endémique, contact avec migrants, etc.).

Pour les IL-17, c'est surtout le **dépistage des MICI** via l'anamnèse des symptômes digestifs qui sera à l'avant-plan.

La recherche de **nouvelles vaccinations, futurs voyages ou interventions chirurgicales** programmées sera aussi systémique.

FUTUR

Le marché des traitements biologiques est à l'heure actuelle **en pleine expansion**. Ainsi, de **nouveaux anti-IL 23**, au même titre que le guselkumab, devraient voir le jour tels que le risankizumab, le tildrakizumab ou le mirikizumab. Alors que l'efficacité des biologiques est connue depuis les anti-TNF, les objectifs des nouveaux biologiques sont de plus en plus précis : blanchir le patient de plus en plus (PASI 100) et ce, de plus en plus rapidement. De nouvelles cibles sont également en cours d'étude ; par exemple avec les **anti – JAK** (Janus kinase) actuellement au centre de nombreuses études cliniques dans les domaines de la dermatologie (dermatite atopique, vitiligo, pelade, etc.), rhumatologie et oncologie.

RÉFÉRENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 ; 31(2) : 205-12.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 ; 361(5) : 496-509.
3. Nast A., Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K *et al.* Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012 ; 10 suppl 2 : S1-95.
4. Thorvardur JL, Qureshi A, Wood Karlson E. *Arch dermatol.* 2011 ; 147(4) : 419-424.
5. Duffin KC, Papp KA, Bagel J, Levi E, Chen R, Gottlieb AB. Evaluation of the physician global assessment and body Surface area composite tool for assessing psoriasis response to Apremilast therapy : results from ESTEEM 1 and ESTEEM 2. *J Drugs Dermatol.* 2017 ; 16(2) : 147-53.
6. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 ; 19 : 23-32.
7. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017 ; 177(3) : 628-636.
8. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2017, 19(1) : 1–13.
9. Sbidian E, Giboin C, Bachelez H *et al.* Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobioteq cohort. *J Eur Acad Dermatol and Venereol.* 2017 ; 31(12) : 2046–2054.
10. Peleva E, Exton LS, Kelley K. *et al.* Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *British Journal of Dermatology.* 2017 ; 178(1) : 103–113.
11. Papini M, Natalini Y. Candida infections in psoriatic patients on anti-IL17 therapy: a case series. *J Dermatol Treat.* 2018 ; 1–7.
12. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long term treatments for moderate-to-severe psoriasis : a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015 ; 135(11) : 2641-8.

AFFILIATIONS

- (1) Cliniques universitaires Saint-Luc, service de Dermatologie, B-1200 Bruxelles

CONCLUSION

- Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique avec atteinte principalement cutanée et rhumatologique
- Les traitements biologiques sont actuellement remboursés dans le psoriasis modéré à sévère résistant aux traitements conventionnels
- Ils offrent une efficacité supérieure et un profil de sécurité assez favorable
- Toutefois, étant immunosuppresseurs, un bilan doit être systématique avant leur introduction : biologie standard, recherche d'une tuberculose active/ latente, mise jour des vaccins.
- Le dépistage des effets indésirables et des comorbidités du psoriasis constituent la principale préoccupation au cours des consultations de suivi
- Chaque année, de nouvelles molécules sont mises sur le marché et de nouvelles voies d'action sont étudiées, rendant ainsi les traitements biologiques de plus en plus ciblés.

CORRESPONDANCE

Dr. DEBORAH DEBOIS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Dermatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles