

Traitement du psoriasis par thérapies biologiques

Biologic agents and psoriasis

M. Heenen et T. Simonart

Département de Dermatologie, Hôpital Erasme

RESUME

Le psoriasis est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une prolifération et une différenciation kératinocytaires anormales. Les traitements anti-psoriasiques traditionnels (méthotrexate, ciclosporine, PUVAthérapie), sont associés à une toxicité cumulée. Les données actuelles suggèrent que les thérapies biologiques, ciblant certaines étapes spécifiques de la réponse immune, sont associées à une meilleure tolérance. L'action, l'efficacité et les effets indésirables de l'adalimumab, de l'alefacept, de l'efalizumab, de l'etanercept et de l'infliximab sont discutés.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 37-40

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic auto-immune disease characterised by abnormal keratinocyte differentiation and proliferation. Traditional systemic anti-psoriatic therapies (methotrexate, ciclosporine, PUVAtherapy) have significant risk of toxicity over long-term use. Biologics, targeting specific steps in the immune response, may be associated with a better safety profile. The action, efficacy and side-effect profile of the biologic agents, alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab, are discussed.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 37-40

Key words : biologics, psoriasis, TNF- α

INTRODUCTION

Le psoriasis atteint 2 à 5 % de la population européenne et représente une des maladies auto-immunes les plus fréquentes. Son impact sur la qualité de vie est majeur, et pourrait être plus important que celui occasionné par des pathologies telles l'hypertension artérielle, le diabète, le cancer ou l'infarctus du myocarde^{1,2}. Une stigmatisation et un rejet social des patients atteints de psoriasis sont fréquemment observés. La qualité de vie peut encore être davantage détériorée par une association à une arthrite psoriasique, qui s'observe chez plus de 10 % des malades.

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour le psoriasis. Il existe par contre de nombreuses stratégies thérapeutiques, locales ou systémiques, comportant toutes des effets secondaires ou des désagréments.

Les principaux traitements locaux sont l'hydratation cutanée, les dermatocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D, les rétinoïdes topiques, les goudrons, le dioxyanthranol et les cures thermales. Ils

sont utilisés dans les psoriasis stables et limités ou associés aux traitements généraux pour en diminuer la posologie, faire face à une poussée passagère ou augmenter leur efficacité dans certaines localisations³.

Les traitements généraux sont indiqués lorsque le psoriasis retentit de façon importante sur la qualité de vie et que les traitements locaux sont insuffisamment efficaces ou trop contraignants. Les principaux traitements systémiques " traditionnels " sont les photothérapies, les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine³. L'efficacité de ces traitements est contrebalancée par des effets secondaires fréquents et par une toxicité cumulée au cours du temps (essentiellement cutanée pour la photothérapie, hépatique pour le méthotrexate et rénale pour la ciclosporine), ce qui constitue un frein à leur utilisation au long cours.

DEFINITION DES BIOLOGIQUES

Depuis 5-7 ans, sont apparues de nouvelles molécules, regroupées sous le terme de " biologiques ". Il existe 3 différentes classes d'agents biologiques : 1) les anticorps monoclonaux ; 2) les protéines de

fusion ; 3) les cytokines ou les facteurs de croissance recombinants.

Les premiers anticorps monoclonaux produits étaient des anticorps de souris. Cependant, l'utilisation récurrente d'anticorps de souris chez l'homme montra qu'elle conduisait à l'apparition d'anticorps humains anti-anticorps de souris, provoquant une diminution d'efficacité et des effets secondaires indésirables. Les techniques d'ingénierie moléculaire ont par la suite successivement permis le développement d'anticorps chimériques (anticorps comprenant des parties variables de souris et parties constantes humaines), d'anticorps humanisés (greffe de régions hypervariables d'anticorps monoclonaux de souris sur des régions charpentes humaines VH et VL) et d'anticorps humains. Ce sont les anticorps chimériques, humanisés et humains qui sont actuellement utilisés comme biologiques pour le traitement du psoriasis. Une nomenclature stricte a été développée pour la dénomination des agents biologiques. Les anticorps monoclonaux chimériques sont définis par le suffixe *-ximab*, les anticorps monoclonaux humanisés par le suffixe *-zumab* et les anticorps monoclonaux humains par le suffixe *-umab*. Les protéines de fusion, qui associent deux fragments de protéines différentes, ont le suffixe *-cept*.

L'objectif de ces molécules est d'allier efficacité, sélectivité et tolérance. Plusieurs thérapies biologiques sont actuellement disponibles. Leurs cibles sont soit le TNF- α (anticorps anti-TNF- α (infliximab et adalimumab) ou le récepteur soluble du TNF- α (etanercept)), soit des molécules de surface du lymphocyte T (CD11a, sous-unité du LFA (*leukocyte function-associated antigen*)-1, efalizumab ou LFA-3, alefacept) (Tableau)⁴⁻⁷. Le TNF- α est un des médiateurs clés du processus inflammatoire du psoriasis. Cependant, le lien exact entre le TNF- α et l'hyperplasie épidermique qui caractérise le psoriasis cliniquement et histologiquement reste à préciser⁸. Les LFA interviennent dans l'activation et la migration des lymphocytes T dans l'épiderme, étapes centrales dans la physiopathologie du psoriasis. De nombreuses autres

molécules, ciblant d'autres étapes de la réponse immune, sont en développement, que ce soit dans le psoriasis ou d'autres maladies inflammatoires chroniques⁹.

EFFICACITE

Plusieurs études randomisées montrent que ces traitements conduisent à une diminution significative et rapide de l'importance des lésions psoriasiques, objectivée par une diminution du PASI (*psoriasis area and severity index*), ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie des patients⁴⁻⁷. Un arrêt de la progression des signes radiologiques destructeurs associés au psoriasis articulaire a également été observé avec plusieurs agents biologiques⁴⁻⁷. Il est actuellement difficile de pouvoir affirmer la supériorité d'une de ces molécules par rapport aux autres, l'expérience à long terme et les études comparatives faisant défaut¹⁰. Leur bénéfice, en termes d'efficacité, par rapport aux traitements anti-psoriasiques classiques reste également largement à définir dans la mesure où la majorité des études ont investigué ces molécules *versus* placebo. Il importe également de souligner que ces traitements ne sont pas curatifs, mais essentiellement suspensifs ou rémitifs.

EFFETS INDESIRABLES

A ce jour, plusieurs dizaines de milliers de patients ont été traités par ces molécules. Globalement, leur tolérance est bonne. Pour les molécules injectées par voie sous-cutanée, les réactions au site d'injection représentent les effets secondaires les plus fréquents, de l'ordre de 20 à 42 %. Il s'agit de plaques érythémateuses et œdémateuses, prurigineuses ou parfois douloureuses, régressant en 3 à 5 jours⁴⁻⁷. Elles n'obligent en général pas à modifier le traitement. Leur physiopathologie demeure inconnue. L'injection d'infliximab est assez fréquemment (± 20 %) associée à des malaises, et de façon exceptionnelle, à des chocs anaphylactiques⁴⁻⁷. Des syndromes grippaux sont également possibles, notamment avec l'efalizumab. Ils surviennent dans les 48 heures suivant les 2 premières

Tableau : Les thérapies biologiques.				
Nom de la molécule (nom commercial)	Mode d'action	Stratégie	Mode de délivrance	Posologie standard
Adalimumab (Humira®)	Anticorps monoclonal humain anti-TNF- α	Inhibition de cytokines pro-inflammatoires	SC	40 mg 1 x/2 semaines
Alefacept (Amevive®)	Protéine de fusion LFA-3/IgG1 humaine	Inhibe l'activation et la prolifération des cellules T	IM	15 mg 1 x/semaine
Efaluzimab (Raptiva®)	Anticorps monoclonal humanisé anti-CD11a	Inhibe l'activation et la migration des cellules T	SC	1 mg/kg 1 x/semaine
Etanercept (Enbrel®)	Protéine de fusion chaînes récepteur TNF- α /IgG1 humaine	Inhibition de cytokines pro-inflammatoires	SC	25-50 mg 2 x/semaine
Infliximab (Remicade®)	Anticorps monoclonal chimérique anti-TNF- α	Inhibition de cytokines pro-inflammatoires	IV lente (± 2 heures)	5 mg/kg 1 x/8 semaines après induction aux semaines 0, 2 et 6

injections. Les infections (tuberculose, légionellose (anti-TNF- α), voies respiratoires supérieures, bronchite, infections cutanées, cystites) sont aussi possibles. D'autres effets secondaires, plus occasionnels, et pour lesquels une relation d'imputabilité claire est plus difficile à établir, ont également été rapportés : hémopathies (maladies lymphoprolifératives, thrombocytopenie (efalizumab)), maladies démyélinisantes (aggravation de sclérose en plaques et névrite optique) (anti-TNF- α), lupus biologiques ou syndromes *lupus-like*, aggravation d'une décompensation cardiaque (anti-TNF- α), hépatite (infiximab), exacerbation ou déclenchement paradoxaux de psoriasis^{4-7,11} (liste non exhaustive).

Ces traitements ont donc un profil de sécurité relativement avantageux à court et moyen terme, mais leur efficacité et leur sécurité à long terme (risque d'immunosuppression, développement d'infections ou de tumeurs malignes) sont toujours à l'étude.

CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS

Les contre-indications à un traitement par biologiques sont les infections actives, un risque de septicémie, l'hypersensibilité au traitement ou à son excipient, la grossesse et la lactation. Il est recommandé de ne pas utiliser les anti-TNF- α en cas d'insuffisance cardiaque sévère (*New York Heart Association grade III or IV*). Leur rapport risque/bénéfice doit également être évalué chez les patients présentant une maladie démyélinisante. Les thérapies biologiques modifiant l'immunité cellulaire, leur impact éventuel sur l'apparition et/ou l'évolution des tumeurs malignes reste à définir.

Des vaccins vivants ne devraient pas être administrés en même temps qu'un traitement par biologique.

Un test tuberculinique ou de Mantoux et une radiographie de thorax doivent être réalisés avant le début de traitement. En cas de positivité, un traitement antituberculeux adéquat doit être instauré avant le traitement par biologiques.

La plupart des experts préconisent, dans le cadre d'une «bonne pratique», la réalisation d'une biologie pré-thérapeutique (examen hématologique, fonction hépatique, fonction rénale, électrolytes sanguins, sérologies hépatiques et anti-VIH, facteurs anti-nucléaires) et de routine (examen hématologique, fonction hépatique, fonction rénale, électrolytes sanguins) (après 3 mois et puis tous les 6 mois). Un dosage bi-mensuel des CD4 est recommandé au cours du traitement par alefacept. Un dosage mensuel des plaquettes est recommandé au cours des 3 premiers mois d'un traitement par efalizumab. Le dosage des plaquettes devrait ensuite être réalisé de façon trimestrielle.

Un suivi clinique régulier du patient, afin d'évaluer l'efficacité du traitement (calcul des scores PASI et/ou

BSA (*body surface area*)) et de détecter d'éventuels effets indésirables (plus particulièrement infections ou tumeurs) est indispensable.

CRITERES DE REMBOURSEMENT

Le coût de ces nouveaux médicaments est élevé (plus de 1.000 par mois pour l'infiximab et l'etanercept qui représentent actuellement (février 2007) les deux médicaments remboursables en Belgique pour le psoriasis cutané). Leur profil de sécurité à long terme étant par ailleurs incertain (molécules bloquant certaines étapes de la réponse immune et expérience clinique limitée dans le temps (\pm 7 ans), ces thérapies biologiques sont actuellement réservées aux cas sévères, résistants, intolérants ou ayant des contre-indications aux traitements traditionnels⁶.

Les critères de remboursement sont :

- Prescription par un médecin, spécialiste en dermatologie

et

- Patient âgé d'au moins 17 ans, atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère

et

- BSA (*body surface area*) > 10 % ou PASI (score intégrant la surface atteinte, ainsi que l'importance de l'érythème, de l'induration et de la desquamation des lésions) > 10

et

- Echec ou intolérance ou contre-indication à une photothérapie adéquate, au méthotrexate (à une dose d'au moins 15 mg/semaine pendant au moins 3 mois) et à la ciclosporine (à une dose d'au moins 2,5 mg/semaine pendant au moins 2 mois).

CONCLUSION

La découverte des biologiques a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le psoriasis. Ces traitements ne sont malheureusement pas curatifs mais tout au plus suspensifs ou rémitifs. Sur le long terme, leur rapport risque/bénéfice par rapport aux traitements classiques reste encore à déterminer. Ces traitements ne sont donc actuellement pas destinés à se substituer aux traitements classiques, mais plutôt à s'intégrer dans les stratégies existantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gupta MA, Gupta AK : Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 846-50
2. Sampogna F, Sera F, Abeni D, IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) Investigators : Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis : a cluster analysis. *J Invest Dermatol* 2004 ; 122 : 602-7
3. Dubertret L : Psoriasis. In : Dubertret L, Bachelez H, Bodemer C, Chosodow O, Cribier B, Joly P, eds. *Thérapeutique dermatologique*. Paris, Flammarion, 2001 : 703-19

4. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB : Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1447-51
5. Lee MR, Cooper AJ : Biologic agents in psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006 ; 47 : 217-29
6. Sterry W, Barker J, Boehncke WH *et al.* : Biological therapies in the systemic management of psoriasis : International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004 ; 151 (Suppl 69) : 3-17
7. Smith CH, Anstey AV, Barker JN *et al.* : British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 486-97
8. Heenen M, Simonart T : Biological agents and psoriatic epidermis : what are we ultimately targeting ? *Dermatology* 2006 ; 212 : 321-3
9. Vena GA, Cassano N : Emerging drugs for psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006 ; 11 : 567-96
10. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR : New treatments for psoriasis : which biologic is best ? *J Dermatolog Treat* 2006 ; 17 : 96-107
11. Pirard D, Arco D, Debrouckere V, Heenen M : Anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasiform eruptions : three further cases and current overview. *Dermatology* 2006 ; 213 : 182-6

Correspondance et tirés à part :

T. SIMONART
Hôpital Erasme
Département de Dermatologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : tsimonar@ulb.ac.be

Travail reçu le 22 février 2007 ; accepté dans sa version définitive le 12 juin 2007.