

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Prescription et surveillance des biothérapies en milieu libéral



E. BEGON

Service Dermatologie, Hôpital René Dubos, PONTOISE.
Secrétaire Général de l'association ville-hôpital ResoPso.

Face à la complexité et aux formes de psoriasis multiples dans leur retentissement et leur sévérité, il n'y a pas, d'une part, des dermatologues "calcipotriol-bétaméthasone" et, d'autre part, des dermatologues "biothérapies". Il existe une, et une seule, communauté dermatologique. Quel que soit son mode d'exercice, tout dermatologue doit connaître et s'approprier l'ensemble de l'arsenal thérapeutique destiné à traiter tous nos patients.

Les biomédicaments ne doivent pas être restreints au monde hospitalier. Les dermatologues libéraux formés à leur prescription sont à même de poursuivre en ville le suivi de leurs patients psoriasiques les plus sévères. Si les biothérapies sont légalement prescrites par un dermatologue hospitalier (prescription initiale hospitalière ou PIH), elles peuvent être renouvelées régulièrement

par un dermatologue libéral. Souhaitons d'ailleurs qu'une modification de la loi mette fin à cette prérogative clivante de notre communauté. Actuellement, la prescription initiale peut être réalisée par tout médecin hospitalier (hospitalier à plein temps ou exerçant une vacation hospitalière sur délégation du responsable de service) sur ordonnance bleue de médicament d'exception. La PIH est valable un an. Au terme d'un an, une nouvelle prescription hospitalière est requise légalement pour permettre la poursuite du suivi libéral.

Cet article traitera du choix, de la surveillance clinique et paraclinique et du suivi des biothérapies du psoriasis administrables par voie sous-cutanée en dermatologie libérale de ville : anti-TNF (étanercept et adalimumab), anti-IL12/13 (ustékinumab), anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab). Les biothérapies anti-IL17 sont les derniers agents biologiques commercialisés en 2016 au sein de l'arsenal des biologiques du psoriasis.

Les biothérapies du psoriasis sont nombreuses. Trois cibles cytokiniques majeures dans la physiopathologie de cette affection ont fait l'objet de l'innovation thérapeutique : le TNF, l'axe IL12/23 et, plus récemment, l'IL17. Cinq molécules appartenant à ces classes thérapeutiques sont à disposition du dermatologue de ville. Toutes ces biothérapies partagent *grosso modo* la même AMM et ne peuvent être prescrites qu'après échec, intolérance ou contre-indication à au moins deux traitements systémiques conventionnels du psoriasis (photothérapie, acitrétine, méthotrexate et ciclosporine). Les biothérapies sont onéreuses

pour le régime commun de Sécurité sociale (entre 9 000 et 17 000 euros annuels par patient) et leur coût ne saurait être comparé à celui infiniment moindre du méthotrexate qui doit rester l'immunomodulateur systémique de première intention du psoriasis modéré à sévère. Cependant, nous ne sommes pas en charge de traiter le "trou de la Sécu" mais uniquement nos patients et ces considérations financières ne doivent en aucun cas les priver d'un traitement efficace et moderne auquel ils ont légitimement droit.

Le choix d'une biothérapie est dépendant du profil du patient. Les caractéristiques des biomédicaments varient en effet en termes d'efficacité, de rapidité de réponse, de sécurité vis-à-vis des femmes souhaitant procréer, de sécurité d'emploi et d'impact sur la réponse anti-infectieuse, de tolérance cardiovasculaire, d'efficacité sur le rhumatisme psoriasique associé... Le choix d'une molécule plutôt qu'une autre est souvent difficile mais peut être fondé sur les données des études randomisées et les recommandations des sociétés savantes de par le monde [1, 2] :

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable, sans rhumatisme associé, toutes les biothérapies peuvent être prescrites selon l'AMM. Selon les recommandations de la Société dermatologique britannique, l'ustékinumab pourra être préféré de par sa bonne tolérance et le nombre limité d'injections.

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable avec rhumatisme psoriasique, un agent anti-TNF sera privilégié selon les

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

recommandations rhumatologiques de l'EULAR [3].

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable chez une femme souhaitant procréer prochainement, les anti-TNF seront privilégiés. Malgré la meilleure volonté du monde, une femme arrêtant sa contraception tombe enceinte dans un délai de 6 à 12 mois selon son âge. Cette période sans traitement peut être l'occasion d'une récurrence de la maladie. Si la prudence doit toujours rester de mise, les données accumulées sur les femmes enceintes exposées aux anti-TNF n'ont montré aucune évidence de tératogénicité. Selon les recommandations françaises [4], ils peuvent être poursuivis jusqu'à la date de conception. L'étanercept a alors l'avantage d'une demi-vie courte permettant une élimination rapide.

>>> Dans le cadre d'un psoriasis sévère, instable, avec demande d'un résultat rapide et efficace, les nouveaux agents anti-IL17 ont toute leur place. En effet, les deux agents anti-IL17 commercialisés en 2016 ont montré une efficacité plus rapide et plus entière (en termes de quasi-blanchiment et blanchiment) que toutes les autres biothérapies disponibles.

>>> Dans le cadre d'un patient psoriasique avec antécédent ou fort risque d'événement ischémique cardiovasculaire, les recommandations orientent vers la prescription d'une biothérapie anti-TNF. Si, considérant ce profil patient, toutes les biothérapies peuvent être prescrites et n'ont pas montré de risque délétère, les agents anti-TNF possèdent la supériorité d'avoir montré, dans de vastes études de cohorte, leur capacité à diminuer le risque cardiovasculaire [5].

>>> Dans le cadre d'un patient psoriasique fragile ou âgé, avec des comorbidités multiples, la priorité doit être donnée à la sécurité d'emploi. De par leur moindre impact sur l'immunité anti-infectieuse et le taux comparatif plus

faible d'événements infectieux constatés sous traitement, le choix se portera vers l'étanercept et l'ustékinumab. Là encore, l'étanercept a l'avantage d'une demi-vie courte permettant une clairance rapide si une infection survient.

>>> Dans le cadre d'un patient souhaitant le moins grand nombre d'injections sous-cutanées annuelles possibles, la préférence ira à l'ustékinumab, qui nécessite uniquement 4 injections annuelles (45 à 90 g toutes les 12 semaines). Le rythme d'injection diffère la première année selon les rythmes d'administration des molécules et varie par décroissance entre étanercept (64 à 104 injections/an), secukinumab (30/an), adalimumab (28/an) et ixekizumab (18/an).

>>> Il existe d'autres profils-patients indiquant ou contre-indiquant certaines molécules biologiques. En cas d'antécédent personnel ou familial de **sclérose en plaques**, les anti-TNF sont contre-indiqués. L'ustékinumab n'a pas montré d'effet délétère dans cette pathologie au cours d'une étude et sera donc privilégié. Les anti-IL17 aggravent les **colites inflammatoires** (Crohn, RCH) alors que les anti-TNF et l'ustékinumab ont une AMM dans ces pathologies. Un **lupus** peut être aggravé par les anti-TNF à la différence de l'ustékinumab qui est en cours d'essai dans cette maladie auto-immune. En revanche, tout **cancer** récent de moins de 5 ans (hors basocellulaire) contre-indique l'emploi de tout biologique sauf exception.

La surveillance des biomédicaments en ville se fonde sur les risques associés. Le principal effet secondaire est infectieux. La tuberculose sous anti-TNF est devenue rare depuis les mesures de dépistage efficaces avant traitement de la tuberculose latente et les mesures de chimioprophylaxie antituberculeuse (rifadine – isoniazide 3 mois) en cas de tuberculose latente. La principale crainte est l'infection bactérienne qui est surtout de forme commune (pneumonies, infections urinaires, dermohypodermes).

Les vastes études épidémiologiques n'ont pas montré de surrisque de néoplasie solide sous biomédicament, hormis un risque un peu accru de cancers cutanés de type carcinome et mélanome. Les autres effets secondaires (hépatites, cytopénies, pathologies auto-immunes, pathologie démyélinisante type SEP, insuffisance cardiaque) restent exceptionnels.

Bien heureusement, les événements indésirables sous biomédicament sont rares. Ainsi, si l'on s'appuie sur la vaste étude de tolérance de l'adalimumab de Burmester *et al.* (23 458 patients toutes indications confondues) qui rapporte l'incidence de chaque effet secondaire pour 100 patients traités par adalimumab pendant 1 an [6], la fréquence est la suivante : infection bactérienne : 1,7/100 patients-années (PA) ; tuberculose : 0,1/100 PA soit 1 sur 1 000 ; cancer cutané : 0,2/100 PA ; cancer non cutané : 0,7/100 PA (identique à la population générale de référence).

Les événements indésirables sous biothérapie sont donc d'ordre infectieux, de survenue brutale, peu prévisibles et non détectables par une surveillance biologique régulière. Il faut informer le patient de ce risque et l'inviter à suspendre son traitement et consulter en urgence un médecin (dermatologue ou médecin traitant) en cas de fièvre ou tout symptôme anormal (toux, diarrhée, signe urinaire). La clé d'une bonne surveillance repose donc sur la disponibilité et l'accessibilité du médecin et non sur une biologie faxée. **Le dépistage d'une tuberculose** est clinique en ayant à l'esprit que la moitié des tuberculoses-maladies sous anti-TNF sont extrapulmonaires. La réalisation d'une radiographie thoracique systématique ou de test biologique type IGRA (QuantiFERON) n'est pas recommandée sous biothérapie, sauf chez des patients à risque de rencontrer à nouveau le bacille : migrants, voyageurs en pays de forte endémie, personnels soignants ou en contact avec des populations fragiles [7].

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Dans ces populations particulières, le test IGRA sera répété annuellement. Aucune recommandation n'existe concernant la réalisation d'examen biologique systématique. Les hépatites et cytopénies sous biomédicaments sont très rares. Le consensus professionnel est en faveur de la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan hépatique à 1 mois, puis tous les 3 mois. Le patient sera donc revu en consultation tous les 3 mois.

Après la remise à jour du calendrier vaccinal et des vaccinations recommandées (dont Prevenar 13), les seules vaccinations à effectuer systématiquement sous biothérapie sont le vaccin anti-pneumococcique à 3 mois (au moins 2 mois après le Prevenar) pour accroître l'immunité vaccinale contre le pneumocoque ainsi que le vaccin contre la grippe saisonnière annuellement. La vaccination anti-fièvre jaune (vaccin vivant atténué) est contre-indiquée sous biothérapie. Si le patient doit se rendre en zone d'endémie amarile, il devra soit en être découragé (voyage d'agrément), soit recevoir un certificat de contre-indication à la vaccination, soit être vacciné dans une période de fenêtre d'arrêt prolongé de la biothérapie (obligation professionnelle). En cas de voyage long, la conservation du biomédicament devra respecter la chaîne du froid.

Le risque de néoplasie solide hors dermatologie n'est pas démontré sous biomédicament. Des recommandations de dépistage, identiques à celles de la population générale, s'appliquent donc (mammographie, frottis cervico-vaginal, HémoCult). Un léger surrisque de carcinomes baso- et spinocellulaires et de mélanomes sous anti-TNF a été montré par plusieurs études épidémiologiques, y compris chez des patients rhumatologiques n'ayant pas reçu de photothérapie. Le dermatologue se trouve donc à sa juste place et doit garder à l'esprit la nécessité de déshabiller et d'examiner régulièrement toute la peau de son patient, même s'il est blanchi.

Les réactions locales aux points d'injection des biothérapies sous-cutanées sont fréquentes mais heureusement mineures et s'atténuent avec le temps. En cas de survenue, il faut s'assurer de la bonne compréhension par le patient des règles d'auto-injection : sortir ½ h avant le produit du réfrigérateur, changer les sites d'injection, appliquer du froid sur le site après injection. En cas de réaction locale gênante, un traitement par antihistaminiques et dermocorticoïdes pourra être prescrit.

En cas de chirurgie programmée, la biothérapie devra être interrompue avant le geste et ne sera réintroduite qu'après certitude de l'absence de complication infectieuse postopératoire. Selon le risque infectieux du geste (très différent entre une chirurgie de cataracte et une pose de prothèse de hanche), la biothérapie sera arrêtée entre 2 demi-vies pour les gestes à faible risque et 5 demi-vies pour les gestes à risque infectieux important. Les actes de dentisterie à très faible risque (carie, extraction dentaire, implant) n'imposent pas l'arrêt mais peuvent faire discuter une antibiothérapie entourant le geste. Cette période d'arrêt peut donc être longue et expose le patient à une récurrence du psoriasis (de 10 à 25 jours pour l'étanercept mais de 40 à 100 jours pour l'ustékinumab qui a la demi-vie la plus longue). Pour les abaques de ces arrêts, les fiches anti-TNF du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), facilement disponibles sur internet, sont d'une grande utilité [8].

En cas de réponse insatisfaisante à une biothérapie, le dermatologue est confronté à deux choix : soit introduire un autre biologique, soit optimiser le traitement en cours. L'optimisation d'efficacité joue sur trois paramètres possibles : – réduire l'espacement entre les injections (par exemple de 14 à 10, voire 7 jours, pour l'adalimumab ; de 12 à 10, voire 8 semaines, pour l'ustékinumab) ; – augmenter la posologie (de 50 à 100 mg/semaine pour l'étanercept, de 45 à 90 mg pour l'ustékinumab) ;

– moins souvent, associer à un autre agent systémique synergique (le plus souvent du méthotrexate) [9].

BIBLIOGRAPHIE

1. NAST A, GISONDI P, ORMEROD AD *et al.* European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2277-2294.
2. SMITH CH, JABBAR-LOPEZ ZK, YIU ZK *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*, 2017;177:628-636.
3. GOSSEC L, SMOLEN JS, RAMIRO S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:499-510.
4. GOEB V, ARDIZZONE M, ARNAUD A *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé française. *Revue du Rhumatisme*, 2013;5:459-466.
5. AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1128-1134.
6. BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab : long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
7. DUNCAN K. Time to update guidelines on screening for latent tuberculosis infection in dermatologic patients being treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:741-743.
8. Source: fiche CRI "Club Rhumatismes et Inflammations"
9. MROWIETZ U, DE JONGEM, KRAGBALLE K *et al.* A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:438-453.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur et activités de consultant avec les laboratoires Janssen, LEO Pharma, AbbVie et Novartis.