

Biothérapies et psoriasis : que doit-on connaître en 2018 ?

Biological treatments and psoriasis : what should we know in 2018 ?

X.-L. Lam Hoai¹, E. Steels¹, F. Willaert² et B. Richert¹

¹Service de Dermatologie, CHU Saint-Pierre - CHU Brugmann - Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), ²Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique pouvant être associée à de nombreuses comorbidités. Le développement des agents biologiques a révolutionné la prise en charge des patients psoriasiques. Ces biothérapies sont devenues indispensables dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis modéré à sévère. Elles sont cependant associées à des contre-indications et certains effets secondaires qui nécessitent une bonne connaissance des molécules et une habitude de prescription.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 429-36
Doi : 10.30637/2018.18-037*

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease associated with many comorbidities. The development of new biologic agents has revolutionized the therapeutic options in psoriasis. These biotherapies are essential in the management of moderate-to-severe psoriasis. However, they are associated with contraindications and side effects that require a good knowledge of the molecules and use of prescription.

*Rev Med Brux 2018 ; 39 : 429-36
Doi : 10.30637/2018.18-037*

Key words : psoriasis, biologics

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique immunomédiée à expression cutanée et systémique. Sa prévalence est estimée à 1 à 5 %¹ en fonction de la localisation géographique. La forme dite vulgaire, également appelée psoriasis en plaques, est la plus fréquente représentant jusqu'à 90 % des cas². La lésion élémentaire est une plaque érythémateuse d'épaisseur variable, très bien délimitée par rapport à la peau saine, et recouverte de squames argentées ("micacées") (figure 1). L'origine du psoriasis est génétique et de multiples facteurs environnementaux peuvent déclencher ou aggraver la maladie : stress, tabagisme, infections virales ou bactériennes, prise médicamenteuse².

D'autres maladies inflammatoires sont associées au psoriasis, notamment l'arthrite psoriasique et les maladies intestinales chroniques inflammatoires (MICI)³. Le psoriasis s'accompagne fréquemment de



Figure 1 : Plaque érythématosquameuse micacée typique de psoriasis du coude.

nombreuses comorbidités qui auraient pour origine commune l'inflammation systémique : syndrome métabolique, augmentation du risque cardiovasculaire et des troubles hépatiques, sans oublier la dépression et l'impact psychosocial de la maladie³. La présence

de ces comorbidités métaboliques est corrélée à la sévérité de la maladie⁴. Leur diagnostic et leur prise en charge sont essentiels, car elles sont responsables d'une diminution de l'espérance de vie. Ceci nécessite une étroite collaboration entre dermatologues, spécialistes et médecins traitants⁵.

SCORES DE SEVERITE

Plusieurs scores sont utilisés pour déterminer la sévérité de l'atteinte.

Le score **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*)³ mesure l'intensité des lésions avec gradation de 0 à 4 de l'érythème, de l'induration et de la desquamation des plaques, avec pondération en fonction de la localisation corporelle. Les valeurs sont comprises entre 0 et 72.

Le score **BSA** (*Body Surface Area*)³ mesure la surface corporelle atteinte sachant qu'une paume de main du patient équivaut à 1 % de sa surface corporelle.

Le score **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*)³ objective l'impact sur la qualité de vie par un questionnaire de 10 questions. Les scores vont de 0 à 30. Contrairement aux deux précédents, ce score n'entre pas en compte dans l'octroi du remboursement des biothérapies.

Un PASI, BSA ou DLQI supérieur à 10 détermine un psoriasis modéré à sévère.

INDICATIONS D'UNE BIOTHERAPIE DANS LE PSORIASIS

Alors qu'un psoriasis en plaques léger peut être contrôlé par des traitements topiques (dermocorticoïdes et émoullissants), voire une photothérapie (UVB ou UVA), le psoriasis modéré à sévère requiert généralement un traitement systémique (PUVAthérapie, méthotrexate, ciclosporine, acictrétine, aprémilast ou agent biologique)⁶ afin de réduire l'inflammation à la fois cutanée et systémique et de limiter les comorbidités.

IMMUNOPATHOGENESE DU PSORIASIS

Le psoriasis survient chez des patients avec une prédisposition génétique due aux allèles de susceptibilité à la maladie, associée à un terrain de dysrégulation immunitaire³. Des facteurs environnementaux déclenchent chez ces patients une cascade inflammatoire à partir des cellules superficielles de la peau (kératinocytes), induisant une libération par les cellules dendritiques cutanées (cellules de Langherans) de TNF α . Les cellules dendritiques cutanées activées migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques pour présenter un antigène toujours inconnu à ce jour aux cellules T naïves et pour sécréter des cytokines inflammatoires telles que l'IL-12 et l'IL-23. Cette cascade provoque la différenciation de cellules T naïves en cellules T helper Th1 et Th17⁴.

Les cellules Th1 et Th17 migrent dans le derme à l'endroit où sont localisées les plaques de psoriasis via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, attirées par les cytokines libérées par les kératinocytes lésés. Une fois activées, ces cellules T sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22, TNF α et IFN- α) qui induisent une hyperprolifération kératinocytaire, aboutissant à l'accumulation de kératinocytes immatures et formant les plaques de psoriasis. Ces kératinocytes ainsi activés sécrètent à leur tour des cytokines inflammatoires, entretenant de fait la réaction inflammatoire dans le psoriasis⁴.

LES DIFFERENTS AGENTS BIOLOGIQUES DANS LE PSORIASIS

Les premières biothérapies ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Belgique en dermatologie en 2004. Par définition, ces traitements issus de la biologie moléculaire sont fabriqués à partir d'organismes vivants.

L'élaboration des agents biologiques est basée sur l'immunopathogénèse du psoriasis. Ces molécules visent principalement les cytokines impliquées dans la cascade inflammatoire responsables de la formation des plaques de psoriasis. Plusieurs classes de biothérapies ont été développées : les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab) proposés dès 2006-2007, les inhibiteurs de l'IL-12 / IL-23 p40 (ustékinumab) en 2010 et les inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab) en 2016.

Tout récemment, le brodalumab (anti IL-17) et le guselkumab (anti IL-23 p19) ont également obtenu l'indication de mise sur le marché dans le psoriasis (tableau 1). D'autres molécules sont attendues dans les mois à venir : le risankizumab, le tildrakizumab, le bimézikumab et le certolizumab pégylé.

Une revue systématique d'études randomisées réalisée en 2013 a comparé l'efficacité des différents traitements systémiques disponibles à cette époque⁷. De cette étude, il ressortait que l'infliximab était plus efficace que l'étanercept, l'adalimumab, l'ustékinumab, l'alefacept, la ciclosporine et le méthotrexate. Les études comparatives incluses dans cette revue systématique ont démontré la supériorité de l'infliximab et de l'adalimumab par rapport au méthotrexate, ainsi que la supériorité de l'ustékinumab sur l'étanercept. Cependant, le choix d'un traitement systémique conventionnel ou biologique ne peut se réduire à l'analyse seule de la littérature scientifique. Il repose également sur les effets secondaires, les comorbidités, les attentes des patients, leurs préférences ainsi que le coût des traitements.

ANTI-TNF α

Trois molécules de cette classe sont prescrites en dermatologie. L'étanercept est une protéine de fusion anti-TNF α utilisée dans le psoriasis modéré à sévère. Son efficacité versus placebo a été démontrée de

Tableau 1 : Biothérapies commercialisées en Belgique.

Molécule	Nom commercial	Cible	Demi-vie	Posologie
Étanercept	Enbrel®	TNF α	3,5 j	50 mg SC 1x/semaine
Infliximab	Remicade®	TNF α	10 j	5 mg/kg IV à S0, S2, S6 puis 1x/8 semaines
Adalimumab	Humira®	TNF α	14 j	80 mg SC à S0 puis 40 mg SC 1x/2 semaines
Ustékinumab	Stelara®	IL 12 /IL 23p40	21 j	45 mg (< 100 kg) ou 90 mg (> 100 kg) SC à S0, S4 puis 1x/12 semaines
Sécukinumab	Cosentyx®	IL 17	27 j	300 mg SC à S0, S1, S2, S3, S4 puis 1x/4 semaines
Ixékizumab	Taltz®	IL 17	13 j	160 mg SC à S0 puis 80 mg à S2, S4, S6, S8, S10, S12 puis 80 mg 1x/4 semaines
Brodalumab	Kyntheum®	IL 17	11 j	210 mg SC à S0, S1, S2 puis 1x/2 semaines
Guselkumab	Tremfya®	IL 23p19	17 j	100 mg SC à S0, S4 puis 1x/8 semaines

SC : sous-cutané ; IV : intraveineux ; S : semaine

longue date⁸. Le développement d'anticorps anti-étanercept se produit chez 0 à 18 % des patients, sans pour autant réduire l'efficacité du traitement contrairement aux autres anti-TNF α ⁹. Même si de nombreuses études démontrent de façon significative qu'il agit généralement moins rapidement et moins efficacement que les molécules plus récentes¹⁰, l'étanercept garde l'avantage de pouvoir être facilement interrompu puis repris si nécessaire, sans perte secondaire de la réponse thérapeutique. Quant à l'infliximab, il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF α connu pour sa rapidité d'action, supérieure aux autres agents biologiques concomitants¹⁰, mais détrôné depuis l'arrivée des anti-IL17 et anti-IL23. Son efficacité est supérieure au placebo et au méthotrexate¹¹ et la réponse a tendance à se maintenir dans le temps¹². Des anticorps neutralisants anti-infliximab apparaissent chez 5 à 44 % des patients et semblent induire une baisse d'efficacité⁹. Enfin, l'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-TNF α , plus efficace comparé au placebo et au méthotrexate dans le traitement du psoriasis modéré à sévère¹³ y compris en zone palmoplantaire¹⁴. Des anticorps anti-adalimumab neutralisants, induisant une perte d'efficacité du traitement, se développent chez 6 à 50 % des patients⁹. À noter qu'avec les anti-TNF α , la survenue d'un psoriasis paradoxal est possible dans 1 à 5 % des cas (en plaques ou pustuleux, avec comme localisation préférentielle les paumes et les plantes)¹⁵.

Anti-IL12/23

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal ciblant à la fois l'interleukine 12 et l'interleukine 23 (sous-unité p40). Son efficacité a été démontrée dans le psoriasis modéré à sévère¹⁶, y compris chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans¹⁷, avec une réponse qui se maintient dans le temps¹⁶. Des anticorps se forment chez 4 à 6 % des patients, mais leur impact négatif sur l'efficacité du traitement n'est pas confirmé⁹.

Anti-IL17

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal anti-IL17A humain utilisé dans le psoriasis modéré à sévère. Son efficacité est supérieure au placebo, à l'étanercept¹⁸ et à l'ustékinumab¹⁹. Les données à 5 ans montrent un maintien de son efficacité dans le temps²⁰. L'ixékizumab, un anticorps monoclonal anti-IL17A humanisé, a comme le précédent montré une très grande et rapide efficacité dans le psoriasis modéré à sévère²¹. Une étude comparative a également démontré la supériorité de l'ixékizumab sur l'ustékinumab dans le psoriasis modéré à sévère²².

CRITERES DE REMBOURSEMENT DES BIOTHERAPIES

Jusqu'à présent, les agents biologiques ne sont prescrits en Belgique que par certains spécialistes. En dermatologie, les biothérapies sont remboursées pour le psoriasis en plaques, chez l'adulte et l'enfant.

Le coût extrêmement élevé de ces molécules (plus de 1.000 € par mois) impose avant tout la vérification de la bonne adhérence aux traitements systémiques classiques préalablement prescrits. Outre un score de sévérité suffisant (BSA ou PASI supérieur à 10), les patients doivent avoir présenté un échec, une intolérance ou une contre-indication à ces traitements (PUVAthérapie, méthotrexate et ciclosporine). Le renouvellement de la prescription des biothérapies n'est autorisé que si le score PASI diminue de 50 % par rapport à la situation de départ (figures 2A et 2B).

CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS

Les contre-indications communes à toutes les biothérapies sont les réactions d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses excipients et les infections sévères (aigües ou chroniques), en particulier la tuberculose. Des précautions concernent aussi les maladies démyélinisantes, les cancers, la grossesse et



Figure 2A : Psoriasis modéré à sévère. Patient avec un score PASI de 16,80 et un BSA de 15 %. En échec de thérapie conventionnelle et donc éligible à un traitement systémique conventionnel ou biologique.



Figure 2B : Diminution du score PASI de 50 %. Ce résultat clinique valide le renouvellement de la biothérapie.

l'allaitement⁴.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de choc anaphylactiques ont été décrits, mais sont rarissimes. Des réactions localisées peuvent aussi survenir au site d'injection, notamment avec les anti-TNF α ²³, mais plus communément avec l'ixékizumab²¹. Ces réactions cèdent le plus souvent à l'application de dermocorticoïdes et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Décompensation cardiaque

Les anti-TNF α peuvent aggraver une décompensation cardiaque pré-existante⁵. Ils sont contre-indiqués en cas de cardiomyopathie congestive de grade III et IV de la *New York Heart Association*. L'initiation d'une biothérapie n'est pas contre-indiquée en cas d'antécédent d'autres maladies cardio-

vasculaires, de pathologie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de sténose carotidienne ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs^{5,23}.

Tuberculose

Le TNF α , l'IL-12, l'IL-17 et l'IL-23 jouant un rôle central dans la réponse immunitaire contre la tuberculose, la prescription de molécules qui les inhibent a pour conséquence d'augmenter le risque de la contracter ou de la réactiver. Environ 50 % de ces tuberculoses sont même extrapulmonaires. Les biothérapies sont donc formellement contre-indiquées en présence d'une tuberculose active^{5,23}. En cas de tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse adéquate doit être instaurée au moins 1 mois²³ avant le début de la biothérapie (2 mois selon les récentes recommandations britanniques⁵). Le suivi de ce risque augmenté de tuberculose est avant tout anamnestique, mais la réalisation d'un test quantiféron (ou TB-spot) peut être utile.

Hépatite B, C et VIH

L'hépatite B pouvant être contrôlée entre autres par le TNF α , les anti-TNF α sont contre-indiqués en cas d'hépatite B active ou chronique en raison du risque parfois fatal de réactivation^{5,23}. En revanche, les anti-TNF α aideraient théoriquement à contrôler l'hépatite C. Cependant, des cas d'aggravation d'hépatite C sous anti-TNF α ont été décrits, incitant donc à la prudence dans leur prescription et requérant l'avis d'un hépatologue^{5,23}. Malgré le peu de données, la prescription d'agents biologiques est possible chez les patients VIH, en accord avec l'infectiologue, si l'infection par VIH est contrôlée par un traitement antirétroviral adéquat et que le taux de CD4 est satisfaisant^{5,23}.

Risque infectieux

Il est majoré surtout la première année, mais il faut rester vigilant pendant toute la durée du traitement. Des infections virales, bactériennes et fongiques passagères ou sévères ont été observées avec tous les agents biologiques²³. Le patient doit en être prévenu et encouragé à consulter son médecin dès l'apparition de symptômes évocateurs. Les inhibiteurs de l'IL-17 sont notamment associés à une plus grande prévalence d'infections à candida²⁰. Ces infections mucocutanées répondent en général favorablement à une courte cure de fluconazole. La prudence s'impose aussi pour les infections opportunistes (salmonellose, listériose, etc...) ²³.

Grossesse et allaitement

En raison du recul limité, la grossesse est une contre-indication et, à moins de ne pouvoir faire autrement si la situation clinique le justifie, il est inopportun de prescrire une biothérapie à une patiente psoriasique qui envisage d'être enceinte à court terme. Si une grossesse survient sous biothérapie, le traitement sera arrêté et un suivi rapproché par le gynécologue est requis. Les agents biologiques contiennent une portion Fc d'IgG capable de passer la barrière placentaire aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse et dont la demi-vie chez les enfants peut excéder plusieurs mois^{5,24}. Le risque d'infection fœtale est donc majoré. De plus, les vaccins vivants atténués doivent éventuellement être retardés chez ces nourrissons selon la période d'exposition à la biothérapie *in utero*^{5,23}. En cas d'allaitement également, les biothérapies sont contre-indiquées du fait de la présence de ces molécules dans le lait maternel²³.

Maladies démyélinisantes

Des cas de survenue ou d'aggravation de maladies démyélinisantes centrales et périphériques ont été décrits avec les anti-TNF α . Il s'agit entre autres de sclérose en plaque, de névrite optique et de syndrome de Guillain-Barré²³. La présence d'antécédents de maladie démyélinisante contre-indique donc formellement la prescription d'anti-TNF α ⁵.

Cancers

Avant l'instauration du traitement, les dépistages standards pour l'âge doivent être réalisés. Sous traitement, le risque d'apparition de carcinomes cutanés est modérément augmenté (y compris chez les patients traités en gastro-entérologie et en rhumatologie), mais ce risque est également majoré chez les patients souffrant de psoriasis comparé à la population générale, entre autres du fait des traitements antérieurs par photothérapie et ciclosporine²³. Même si les études de sécurité des différentes molécules sont rassurantes, le risque de survenue de cancer solide n'est pas clairement établi chez les patients psoriasiques traités par biothérapie^{23,25}. Il n'est pour cette raison pas recommandé de traiter un patient par agent biologique en présence d'un cancer datant de moins de 5 ans à l'exception des cancers cutanés autres que le mélanome⁵. Le risque de lymphome⁴, déjà plus commun chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale en dehors de tout traitement, fait aussi l'objet d'une surveillance particulière.

Maladies auto-immunes

Chez les patients traités par anti-TNF α , le déclenchement de maladies auto-immunes est parfois décrit : syndrome lupique, lupus discoïde, vasculite et hépatite auto-immune. Le syndrome lupique induit par biothérapie est réversible à l'arrêt du traitement, contrairement aux autres pathologies auto-immunes²³.

Pathologies gastro-intestinales

Les inhibiteurs de l'IL-17 sont à utiliser avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, du au risque de réactivation d'une MICI^{5,20}. Les anti-TNF α quant à eux ne sont pas un premier choix en cas d'éthylisme chronique ou de NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) car ils peuvent provoquer une altération des tests hépatiques généralement transitoire, mais parfois accompagnée d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatite auto-immune²³.

Anomalies biologiques

De rares anomalies biologiques peuvent survenir sous anti-TNF α : pancytopénie, anémie, hypoplaquettose, hypertriglycéridémie ou augmentation des tests hépatiques²³. Des neutropénies transitoires sans répercussion clinique sont décrites avec les anti-IL17²⁰. Un bilan sanguin est par conséquent recommandé avant l'instauration d'un traitement.

INSTAURATION D'UNE BIOTHERAPIE

Anamnèse

Une anamnèse complète est indispensable avant d'envisager un traitement par agent biologique, à la recherche d'un risque infectieux (vaccinations, voyages, interventions chirurgicales planifiées, contact avec la

tuberculose), oncologique, neurologique, auto-immun ou cardiaque⁶. Le désir de grossesse et l'allaitement doivent également être évoqués.

Examen clinique

Un examen physique approfondi est également conseillé, avec notamment une palpation des aires ganglionnaires, la recherche d'une hépatosplénomégalie, un dépistage des cancers cutanés et la recherche de signes de décompensation cardiaque ou de masse suspecte⁶.

Vaccination

Tout type de vaccin vivant ou vivant atténué administré chez des patients sous biothérapie peut conduire à des infections sévères parfois fatales, conduisant à leur contre-indication absolue en cas de traitement par agent biologique^{6,26}. Par conséquent, il est recommandé de réaliser un bilan vaccinal complet en fonction des futurs voyages en pays endémiques avant d'instaurer ces traitements. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont hautement recommandées, et au cas par cas, on proposera également la vaccination contre l'hépatite B. Pour les patients sous biothérapie, le traitement sera suspendu 5 demi-vies avant et 4 semaines après administration d'un vaccin vivant²⁶.

Chirurgie

Le risque infectieux chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale sous biothérapie est plus important. L'arrêt du traitement biologique est recommandé pour une durée équivalente à 4 fois la demi-vie de la molécule avant toute intervention chirurgicale majeure^{5,6}. Ce temps peut parfois être réduit en cas d'intervention à risque infectieux faible. La reprise de la biothérapie est autorisée après cicatrisation complète et en l'absence d'infection⁵.

Examens complémentaires

Les patients candidats pour une biothérapie doivent réaliser au préalable un bilan sanguin complet avec formule et numération, CRP, tests hépatiques, fonction rénale, facteur antinucléaire, électrophorèse des protéines, test de grossesse et dépistage des VHB, VHC, VIH et VZV. Ce bilan sanguin est complété par une radiographie thoracique, une intradermoréaction à la tuberculine et si possible un test Quantiféron⁶.

CHOIX D'UNE BIOTHERAPIE

Une méta-analyse de 2015 comparant les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab) et l'ustékinumab²⁷ a démontré la supériorité de l'infliximab dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. En outre, le taux de PASI 75 (diminution du score PASI de 75 %) atteint est plus important avec l'ustékinumab et l'adalimumab qu'avec l'étanercept. Une revue

systématique plus récente incluant les nouvelles biothérapies a démontré que les agents biologiques les plus efficaces sur le long terme étaient l'infliximab, l'ustékinumab et le sécukinumab²³, permettant le plus souvent d'obtenir une amélioration de 90 % du score PASI initial (PASI90) (figures 3A et 3B).



Figure 3A : Psoriasis modéré à sévère, état initial.



Figure 3B : Exemple de réduction du score PASI de 90 % (PASI90) à 10 mois de traitement par biothérapie.

L'arthrite psoriasique est certainement la comorbidité qui influencera le plus le choix thérapeutique puisqu'elle est retrouvée chez 25 à 30 % des patients. Même si toutes les biothérapies proposées dans le psoriasis sont aussi indiquées dans l'arthrite psoriasique, les dernières recommandations de la *British Association of Dermatologists* parues il y a quelques mois⁵ mettent en avant la prescription d'adalimumab, juste avant le sécukinumab⁵. Les autres biothérapies recensées peuvent être prescrites en deuxième ligne, à l'exception faite de l'infliximab qui ne devrait être réservé qu'aux psoriasis très sévères en dernier recours⁵.

En cas de MICI, le choix se portera plutôt sur l'infliximab, l'adalimumab ou l'ustékinumab puisque ces molécules sont également recommandées dans ces

indications, contrairement à l'étanercept et aux anti-IL17⁵.

Le choix d'une molécule par rapport à une autre se fera donc surtout selon l'avis du praticien, au cas par cas, en fonction d'une série de critères propres à la situation clinique du patient (comorbidités, cardiomyopathie, antécédent de tuberculose...), à ses facteurs de risques (également liés à sa profession, son goût pour les voyages) et à ses souhaits (fréquence d'administration des injections, ancienneté et rapidité d'action de la molécule).

SUIVI DES PATIENTS SOUS BIOTHERAPIE

Le rôle du médecin traitant est essentiel dans le suivi des comorbidités et le dépistage précoce des signes infectieux. Un suivi attentif de ces derniers est obligatoire pour toutes les biothérapies, plus particulièrement encore pour les anti-TNF α (infections sévères et réactivations de tuberculose) et les anti-IL17 (candidoses). De même, toute nouvelle vaccination ou programmation d'intervention chirurgicale doit faire l'objet d'une surveillance particulière. Un bilan biologique peut être proposé à intervalle régulier (6 mois - 1 an). Le dépistage des MICI est également important chez les patients traités par anti-IL17.

Par ailleurs, le registre PSOLAR (*Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*) constitue une importante base de données de nombreux patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, traités par biothérapie ou traitement systémique conventionnel. Après analyse de ce registre, il en ressort que l'usage des agents biologiques est sûr et n'est pas associé à une plus grande prévalence de décès, d'accidents cardiaques majeurs (MACE) ou de cancers²³. Les biothérapies, déjà anciennes pour certaines, semblent ainsi de plus en plus rassurantes avec le temps. Elles restent néanmoins des molécules extrêmement surveillées par la pharmacovigilance et de multiples registres mondiaux en scrutent les effets secondaires.

CAS PARTICULIER DE L'APREMILAST

A côté des biothérapies, de nouveaux traitements systémiques ont été élaborés dans le traitement du psoriasis et bénéficient des mêmes critères de remboursement. L'apremilast, entre autres, est un immunomodulateur oral de synthèse, inhibiteur de la phosphodiesterase 4. Il a prouvé son efficacité dans le psoriasis en plaques modéré à sévère à la posologie de 30 mg 2x/jour au cours de 2 études de phase III versus placebo²⁸. Son efficacité est similaire à l'acitrétine, mais inférieure au méthotrexate et aux biologiques. La molécule a un intérêt dans le psoriasis unguéal, palmoplantaire et du scalp. Dans les effets secondaires, une diarrhée parfois importante peut gêner le patient, surtout en début de traitement. Une mise en garde particulière concerne la possibilité rare de survenue d'idées suicidaires. L'apremilast se distingue des biothérapies par l'absence de complication infectieuse majeure (un dépistage de la

tuberculose n'est donc pas requis) et ne nécessite pas de suivi biologique²⁸. Il peut également être proposé avec prudence si l'état cutané le justifie chez les patients atteints de cancer.

A retenir :

1. Détecter et traiter précocement toute infection et interrompre la biothérapie jusqu'à guérison ;
2. Vacciner contre la grippe et le pneumocoque tous les patients sous biothérapie - Vaccins vivants interdits ;
3. Avant toute chirurgie programmée, se renseigner sur l'arrêt éventuel d'une biothérapie.

CONCLUSION

Le psoriasis est une maladie caractérisée par une inflammation chronique cutanée et systémique. Lorsqu'il est modéré à sévère, il est associé à un plus grand nombre de comorbidités notamment articulaires et cardiovasculaires, responsables d'une diminution de l'espérance de vie. Il est essentiel d'évaluer l'intensité du psoriasis par différents scores (PASI, BSA, DLQI) afin de proposer un traitement systémique adéquat, dans l'optique de contrôler à la fois l'inflammation cutanée et systémique. Lorsque les traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine) s'avèrent inefficaces ou sont associés à une intolérance ou une contre-indication, une biothérapie peut être envisagée. Le développement de ces nouvelles molécules a révolutionné la prise en charge du psoriasis et a permis de redéfinir les objectifs thérapeutiques. Bien que les biothérapies soient devenues incontournables dans le traitement du psoriasis et que leur tolérance soit globalement excellente, elles sont associées à des contre-indications et précautions d'usage qu'il est impératif de connaître. Par ailleurs, un dépistage et un bilan complets avant l'instauration du traitement ainsi qu'un suivi régulier et attentif restent indispensables.

Conflits d'intérêt : Les Drs X.-L. Lam Hoai, E. Steels et F. Willaert ont été conférenciers pour les firmes Pfizer, AbbVie, Janssen, Novartis, LEO Pharma, Celgene et Lilly. Le Dr Richert a également été conférencier pour les firmes AbbVie et Janssen.

BIBLIOGRAPHIE

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*. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10 Suppl 2:S1-95.
4. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016;22(8 Suppl):s216-24.

5. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):628-36.
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826-50.
7. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):274-303.
8. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2014-22.
9. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):261-73.
10. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN *et al.* Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1963-70.
11. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H *et al.* Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.
12. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.
13. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.
14. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R *et al.* Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):429-36.
15. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol.* 2018;53:49-63.
16. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665-74.
17. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF *et al.* Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
18. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
19. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60-69.e9.
20. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-14.
21. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A *et al.* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-51.
22. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French Le *et al.* Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014-23.
23. 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.
24. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):95-102.
25. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):103-13.
26. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
27. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ *et al.* Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):504-12.
28. 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.

Correspondance :

B. RICHERT
 CHU Brugmann
 Service de Dermatologie
 Place Van Gehuchten, 4
 1020 Bruxelles.
 E-mail : bertrand.richert@chu-brugmann.be

Travail reçu le 17 avril 2018 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} juin 2018.