



Fumarate de diméthyle (Skilarence®)

Dimethyl fumarate (Skilarence®)

SCHNEBERT B.¹ et KRYGIER J.²

¹Service de Dermatologie, CHU Brugmann, Bruxelles

²Service de Dermatologie, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

RÉSUMÉ

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des plaques érythémato-squameuses parfois prurigineuses et invalidantes.

Depuis 2017, l'Agence européenne des Médicaments a autorisé l'utilisation d'un nouvel ester d'acide fumarique : le fumarate de diméthyle (DMF). Il est disponible sous le nom de Skilarence® et est remboursé en Belgique pour toutes les formes de psoriasis, y compris les formes mineures en cas d'altération significative de la qualité de vie du patient.

Il est facile d'utilisation car la majorité des effets secondaires sont d'intensité légère à modérée et un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, il a démontré une efficacité clinique modérée, avec 37,5 % des patients atteignant une réduction de 75 % du score PASI après 16 semaines. Par conséquent, dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, le DMF est moins efficace que les biothérapies récentes. Il peut alors être utilisé exclusivement en cas d'échec ou de contre-indication à ces dernières ou en cas de psoriasis mineur. Néanmoins, dans ces indications, l'apremilast ou le deucravacitinib offrent une meilleure efficacité et tolérance. Par conséquent, le DMF peine à trouver sa place dans le traitement du psoriasis et son utilisation est limitée des cas très spécifiques.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 650-653

Doi :10.30637/2024.24-067

Mots-clés : psoriasis, fumarate de diméthyle, PASI, biothérapies, apremilast, deucravacitinib

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by erythematous squamous plaques that can be itchy and disabling.

Since 2017, the European Medicines Agency has authorized the use of a new fumaric acid ester: dimethyl fumarate (DMF). It is available under the name Skilarence® and is reimbursed in Belgium for all forms of psoriasis, including minor forms in cases of significant impairment of the patient's quality of life.

It is easy to use, as most side effects are mild to moderate in intensity, and dosage adjustment is not necessary for patients with mild to moderate renal impairment. However, it has demonstrated moderate clinical efficacy, with 37.5% of patients achieving a 75% reduction in PASI score after 16 weeks. Consequently, in the treatment of moderate to severe psoriasis, DMF is less effective than recent biologics. It can therefore be used exclusively in cases of failure or contraindication to the latter, or in cases of minor psoriasis. However, in these indications, apremilast or deucravacitinib offer better efficacy and tolerability. As a result, DMF is struggling to find its place in the treatment of psoriasis, and its use is limited to very specific cases.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 650-653

Doi : 10.30637/2024.24-067

Key words : psoriasis, dimethyl fumarate, PASI, biologics, apremilast, deucravacitinib

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des plaques ou des gouttes érythémato-squameuses parfois prurigineuses et invalidantes. Cette pathologie touche environ 2 à 3 % de la population mondiale¹.

Les esters d'acide fumarique sont utilisés depuis plus

de vingt ans en Europe pour traiter les formes modérées à sévères. Depuis 2017, l'Agence européenne des Médicaments a autorisé l'utilisation d'une nouvelle formulation contenant uniquement le principe actif de ces esters : le fumarate de diméthyle (DMF). En Belgique, il est commercialisé sous le nom

de Skilarence® et a la particularité d'être remboursé même dans les formes mineures de psoriasis, dont le *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) est inférieur à 10 en cas d'altération significative de la qualité de vie.

PHARMACOCINÉTIQUE ET BIODISPONIBILITÉ

Le fumarate de diméthyle est un ester diméthylrique de l'acide fumarique. Après administration orale, il est principalement hydrolysé dans le tractus digestif en son métabolite actif, le monométhyl fumarate (MMF). Il atteint un pic de concentration plasmatique environ 2 à 2,5 heures après ingestion mais la prise alimentaire influence considérablement sa biodisponibilité et peut retarder son pic maximal de 3,5 à 9 heures. Néanmoins, il est conseillé de prendre le médicament pendant ou juste après un repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.

Le dioxyde de carbone résultant de cette biotransformation est excrété par voie respiratoire et les petites quantités restantes de MMF et DMF sont éliminées par voie urinaire ou fécale. La demi-vie d'élimination terminale apparente du MMF est d'environ 2 heures².

MODE D'ACTION

Le DMF a des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires mais son mode d'action n'a pas été complètement élucidé.

Il a été démontré *in vitro* qu'une fois absorbé, le MMF, son métabolite actif, se lie au récepteur d'acide hydroxycarboxylique 2 (HCA2) à la surface des cellules. DMF et MMF réagissent également avec le glutathion intracellulaire, ce qui conduit à la modulation de plusieurs protéines de signalisation cellulaire, notamment le facteur nucléaire Nrf2, impliqué dans l'expression de gènes cytoprotecteurs et antioxydants. Il inhiberait le facteur de transcription NF-κB et modulerait ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-α)³.

En outre, le DMF et le MMF peuvent également moduler l'activité des kératinocytes et des cellules endothéliales, ce qui peut expliquer l'efficacité du DMF dans la réduction des lésions psoriasiques⁴.

EFFICACITÉ CLINIQUE

Son efficacité a été démontrée par l'étude BRIDGE, une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en double aveugle, qui a comparé son efficacité par rapport au placebo et aux esters d'acide fumarique (Fumaderm®)⁵. Un total de 704 patients a été réparti aléatoirement, avec 280 patients dans le groupe Skilarence®, 286 dans le groupe Fumaderm® et 138 dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 44,4 ans (avec un minimum de 18 ans et un maximum de 87 ans) et la majorité d'entre eux étaient des hommes (64,7 %). Le score PASI moyen était de 16,3.

Le Skilarence® a montré une supériorité par rapport au placebo, avec 37,5 % des patients atteignant une réduction de 75 % du PASI après 16 semaines, contre 15,3 % dans le groupe placebo. Cependant, le Skilarence® n'a pas démontré une non-infériorité par rapport au Fumaderm®, avec 37,5 % des patients atteignant une réduction de 75 % du PASI après 16 semaines, contre 40,3 % pour le groupe Fumaderm®.

EFFETS SECONDAIRES

La majorité des effets secondaires sont d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment signalés incluent des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhées, nausées et douleurs abdominales, ainsi que des bouffées vasomotrices. De plus, une fatigue, des céphalées et une augmentation des infections des voies respiratoires supérieures peuvent également survenir.

Sur le plan biologique, une leucopénie et une lymphopénie sont très couramment observées, accompagnées parfois d'une élévation des enzymes hépatiques.

CONTRE-INDICATIONS

Étant donné que l'élimination rénale joue un rôle mineur dans la clairance plasmatique du fumarate de diméthyle, un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Toutefois, il n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et certains cas de toxicité rénale ont été signalés lors de la surveillance post-commercialisation des esters d'acide fumarique. Par conséquent, il est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Il est conseillé d'évaluer la fonction rénale avant le début du traitement, puis tous les trois mois par la suite. Si une altération cliniquement significative de la fonction rénale est observée sans autre cause apparente, une réduction de la posologie ou une interruption du traitement doit être envisagée.

Il est également contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, en raison de l'absence de données spécifiques pour cette population. Il a toutefois été observé une élévation des enzymes hépatiques lors de l'étude BRIDGE de phase III⁵. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique avant de débuter le traitement, puis tous les trois mois par la suite. Si une altération cliniquement significative des paramètres hépatiques est détectée sans autre cause apparente, une réduction de la posologie ou une interruption du traitement doit être envisagée.

Il est déconseillé chez les patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves, en raison du risque élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux.

PRATIQUE RÉELLE

En Belgique, le fumarate de diméthyle est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques que l'atteinte soit modérée à sévère (PASI > 10) ou mineure (PASI < 10) si la qualité de vie est significativement altérée avec un DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) supérieur à 10. A l'égal des biothérapies, il est remboursé en cas d'échec ou contre-indication de la photothérapie, du méthotrexate et de la ciclosporine.

Dans les paragraphes suivants, nous allons comparer le fumarate de diméthyle aux autres options disponibles en cas d'échec des traitements conventionnels mentionnés précédemment.

Pour les atteintes modérées à sévères, il peine à trouver sa place. En effet, les biothérapies ont démontré une supériorité notable par rapport au diméthylfumarate, notamment en termes d'efficacité à court et long terme. Selon Armstrong *et al.*, les biothérapies telles que le risankizumab, le brodalumab, l'ixékizumab et le guselkumab ont atteint les taux de réponse les plus élevés en termes de réduction PASI de 90 % tant à court terme (10 à 16 semaines) qu'à long terme (44 à 60 semaines). Ces résultats surpassent ceux obtenus avec le fumarate de diméthyle, soulignant ainsi l'avantage des biothérapies dans la gestion du psoriasis modéré

à sévère⁶.

Lorsqu'il existe des contre-indications aux biothérapies ou en cas d'atteinte mineure, les options incluent le fumarate de diméthyle, l'aprémilast (un inhibiteur de la phosphodiesterase 4) et, depuis mars 2023, le deucravacitinib (un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2). Récemment, Armstrong *et al.* ont également mis en évidence une meilleure efficacité et sécurité du deucravacitinib, qui montre une réduction plus rapide de l'atteinte et de la sévérité des plaques. Il présente, en plus, un profil de tolérance supérieur, avec moins d'effets secondaires gastro-intestinaux et hépatiques, couramment associés au fumarate de diméthyle et à l'aprémilast⁷.

En cas de contre-indication au deucravacitinib, le choix se tourne vers le fumarate de diméthyle ou l'aprémilast. Bien qu'il n'existe pas d'études comparatives directes entre ces deux traitements, une méta-analyse de comparaison indirecte réalisée par la Haute Autorité de Santé française indique une efficacité supérieure de l'aprémilast, avec une meilleure probabilité d'atteindre une réduction de 75 % du PASI après 16 semaines⁸.

Pour finir, l'aprémilast peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, contrairement au fumarate de diméthyle.

CONCLUSION

Il est difficile de définir précisément la place du fumarate de diméthyle dans le traitement du psoriasis en plaques. En effet, son efficacité est inférieure à celle des autres options thérapeutiques, quel que soit le degré d'atteinte. Cependant, grâce à son mécanisme d'action distinct et à un profil de sécurité satisfaisant, il constitue une alternative pour les patients ayant besoin d'un traitement systémique par voie orale, en cas d'infection active ou d'effets indésirables liés à l'aprémilast.

Conflits d'intérêt : néant



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Alicandro G, McGonagle D, Guo C, Dellavalle R, Grada A, Wong P *et al.* The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:743180.
2. Mrowietz U, Morrison PJ, Suhrkamp I, Kumanova M, Clement B. The Pharmacokinetics of Fumaric Acid Esters Reveal Their In Vivo Effects. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39(1):1-12.
3. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(6):611-24.
4. McGuire VA, Ruiz-Zorrilla Diez T, Emmerich CH, Strickson S, Ritorto MS, Sutavani RV *et al.* Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation. *Sci Rep*. 2016;6:31159.
5. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, *et al.* Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol*. 2017;176(3):615-23.
6. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J *et al.* Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-69.
7. Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y, Zhuo J, Cichewicz A, Kadambi A *et al.* Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(11):2839-57.
8. HAS (Haute Autorité de Santé). Fumarate de diméthyle [Internet]. [cité 17 juillet 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17552_SKILARENCE_PIC_INS_Avis3_CT17552.pdf

Travail reçu le 2 septembre 2024 ; accepté dans sa version définitive le 3 septembre 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

B. SCHNEBERT
CHU Brugmann
Service de Dermatologie
Place Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles
E-mail : benjaminschnebert@hotmail.fr