Mensuel # 256 • Novembre 2016
Cahier 2

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

RESOPSO

SOIRÉE D'AUTOMNE

Jeudi 17 Novembre 2016

Compte rendu rédigé par le Dr S. Jacobelli

Édition réalisée avec le soutien de RESOPSO

RESOPSO – Soirée d'automne

Rédaction : Dr S. JACOBELLI

Cabinet libéral, MONTESSON
Attaché à l'hôpital Necker-Enfants malades, PARIS

La soirée d'automne de RESOPSO, qui a eu lieu le 17 novembre 2016, a été l'occasion de diversifier les thématiques abordées par le réseau.
La réponse immuno-inflammatoire, avec au centre le TNFα comme médiateur pathogène principal, a été illustrée, d'une part, dans le modèle de la maladie de Verneuil et les problèmes de prise en charge thérapeutique qui l'accompagnent et, d'autre part, par son rôle sur l'endothélium et sur le risque cardiovasculaire.
Cette réunion a aussi été l'occasion de parler des actualités thérapeutiques autour des biosimilaires, avec leurs enjeux cliniques et économiques, des anti-IL17 et des nouvelles molécules de synthèse.
Merci aux orateurs pour la qualité de leurs exposés, parfaitement illustrés et actualisés.
À l'initiative de RESOPSO, nous rapportons dans ce cahier spécial de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* les principaux points forts de cette soirée.

Maladie de Verneuil : prise en charge en 2016

D'après la communication du Dr Jean-Luc Perrot (CHU de Saint-Étienne)

La prise en charge de l'hidrosadénite suppurée (HS), ou maladie de Verneuil, est difficile car elle concerne souvent des patients en errance diagnostique et thérapeutique depuis des années. Il s'agit d'une pathologie inflammatoire chronique et récidivante dont l'impact social, professionnel et sexuel est majeur et source d'une nette altération de la qualité de vie.

La classification de Hurley est fréquemment utilisée pour définir la sévérité en 3 stades : abcès unique ou multiples non extensif(s) (stade I), abcès multiples-fistules-cicatrices avec ou sans intervalle de peau saine (stades II et III). La topographie axillaire et inguino-périnéale est classique. Les recommandations européennes de 2015 proposent une combinaison de thérapeutiques autour d'un pôle médico-chirurgical [1]. La prise en charge est cependant pluridisciplinaire, difficilement comparable et consensuelle, car adaptée aux comorbidités, à la localisation, à la sévérité, au retentissement et à la demande du patient.

Parmi les techniques chirurgicales, la référence est l'excision large, radicale, des lésions, seul traitement potentiellement définitif s'il est réalisé avec une marge de sécurité englobant tous les follicules pilosébacés (récidives 0-15 %). C'est une option agressive, réservée aux stades II-III étendus, source de cicatrices majeures, dont les complications doivent être prévenues, surtout en zone périnéale. Dans les stades II-III localisés, une excision limitée est indiquée, idéalement ciblée par l'imagerie (échographie ou IRM), avec un taux de récidive supérieur (42-70 %). Le "*deroofing*" est une technique chirurgicale moins accessible, qui vise à cathétériser les fistules puis à enlever les toits des lésions, avec un taux de récidive variable (17-27 %). L'incision-draînage doit rester un traitement d'urgence en cas d'abcès unique hyperalgique, car facilement réalisable et soulageant rapidement le patient. Elle expose au risque d'errance thérapeutique car le taux de récidive est supérieur à 50 %. Enfin, les modes de reconstruction dépendent de la technique et des localisations : suture ou cicatrisation dirigée, greffe, lambeaux, VAC.

Le traitement médical de 1re intention est l'antibiothérapie générale, avec dif-

férents protocoles non consensuels et étudiés dans des séries souvent rétrospectives et de faible effectif :
– cyclines par voie orale pendant 3 à 4 mois dans les stades I-II ;
– association clindamycine 600 mg/j-rifampicine 600 mg/j *per os* pendant 10 semaines dans les stades II-III ;
– triple antibiothérapie par rifampicine 10 mg/kg/j-moxifloxacine 400 mg/j-métronidazole 1,5 g/j pendant 12 semaines, puis rifampicine et moxifloxacine pendant plusieurs mois [2], sous surveillance de l'ECG (risque de QT long sous moxifloxacine). Ces protocoles puissants peuvent être indiqués préalablement à un acte chirurgical plus ou moins large selon les lésions résiduelles, si possible guidé par l'imagerie ;
– l'ertapénem à fortes doses IV (1 g/j pendant 6 semaines) est le dernier niveau d'antibiothérapie que l'on peut proposer dans les formes réfractaires ;
– enfin, il est déconseillé, y compris dans les formes mineures, d'utiliser la clindamycine topique en raison du risque de résistance bactérienne.

En cas d'échec, les anti-TNFα doivent être discutés. Il existe un rationnel physiopathologique pour leur utilisation dans l'HS, du fait de la présence de taux élevés de TNFα dans le sérum et les lésions cutanées. De plus, l'HS est volontiers associée à des maladies où cette cytokine joue un rôle majeur (Crohn, SPA) et dont le traitement par anti-TNFα améliore les lésions cutanées d'HS. De courtes séries et de petits essais contrôlés randomisés ont confirmé cette efficacité dans l'HS pour tous les anti-TNFα.

L'adalimumab (ADA) est le seul anti-TNFα à avoir été testé en double aveugle [3]. Les études PIONEER I et II ont en effet concerné des patients atteints d'HS, avec au moins des abcès-nodules dans deux zones distinctes, en échec d'au moins une antibiothérapie orale de 3 mois et à des doses d'ADA supérieures à celles utilisées dans le psoriasis. Le critère principal HiSCR (plus de 50 % de réduction du nombre d'abcès-nodules à S12) était atteint chez 42 % des sujets traités par ADA *vs* 26 % dans le groupe placebo ($p < 0,05$). Les critères secondaires (score de Sartorius, DLQI, douleurs) étaient également améliorés. L'efficacité persistait à S36, voire à S60 dans l'extension de l'étude PIONEER réalisée en ouvert. Aucun sur-risque infectieux ni tumoral (en particulier de carcinome épidermoïde cutané) n'a été rapporté.

Après échec de l'antibiothérapie, l'ADA peut être envisagé dans les formes modérées à sévères, pour lesquelles il a reçu une AMM européenne en juin 2015, selon le schéma posologique suivant : 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg/semaine. Sa prescription se heurte cependant au refus par la HAS du remboursement en France, au contraire de la majorité d'autres pays européens.

Les autres traitements médicaux adjuvants (zinc oral, rétinoïde, antiandrogènes, immunomodulateurs) n'ont fait l'objet que de publications de faible niveau de preuve.

En parallèle à ce pôle médico-chirurgical, **le traitement antalgique et la prévention des surinfections cutanées** sont essentielles. **La prise en charge des comorbidités** associées (obésité, tabagisme) est difficile chez ces patients en souffrance, car elle n'est pas garante d'une efficacité et peut être source de contraintes supplémentaires.

Bibliographie

1. Zouboulis CC *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *JEADV,* 2015;29:619-644.
2. Join-Lambert O *et al.* Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology,* 2011;222:49-58.
3. Kimball AB *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *NEJM,* 2016;375:422-434.

Biosimilaires : état des lieux en 2016

D'après la communication du Dr Pierre-André Bécherel (Hôpital privé d'Antony)

Un médicament biosimilaire est un médicament similaire à un biologique de référence, avec lequel il partage des propriétés physicochimiques et biologiques comparables, et une efficacité et un profil de sécurité équivalents. Il n'est pas strictement identique, car issu d'un processus complexe de fabrication difficilement reproductible. Il s'agit de molécules de grande taille, de structure tertiaire, produites par des cultures cellulaires dans lesquelles un gène codant a été inséré *via* un vecteur, et obtenues après filtration et purification [1]. Le médicament produit est ainsi unique par son procédé de synthèse, lui conférant des propriétés pharmacocinétiques et d'efficacité qui lui sont propres.

Il existe aujourd'hui 21 biosimilaires en Europe, surtout des facteurs de croissance. Trois sont ceux d'un anticorps (Ac) monoclonal (infliximab), dont deux

sont disponibles en France (Inflectra® et Remsima®). Ce nombre va augmenter rapidement en raison de l'expiration des brevets, autorisant un passage des molécules dans le domaine public. Leur prix est 20 à 30 % inférieur à celui des princeps et leur prescription en Europe est hétérogène. Ils sont issus de l'ingénierie inverse, qui consiste à remonter à l'ADN codant à partir de la séquence d'acides aminés de la molécule initiale. Des changements de propriétés sont possibles à différentes étapes de l'industrialisation : hétérogénéité du fonctionnement ribosomal, modifications post-traductionnelles, changement de structure tertiaire, technique de filtration, milieu de culture, lignées cellulaires [1, 2]. Le développement de biosimilaires d'Ac monoclonaux est particulièrement sensible car il pose le problème de différences d'immunogénicité (production d'Ac anti-médicament), notamment en raison de degrés de glycosylation variables, influençant la demi-vie.

Un biosimilaire est donc différent d'un générique, qui est la copie par chimie de synthèse d'une petite molécule produite par des procédés industriels standard et facilement reproductibles. Les génériques ont un temps de développement court, restreint à la phase I pour démontrer la bioéquivalence pharmacocinétique, et peuvent donner lieu à une substitution automatique. Au contraire, les biosimilaires doivent subir des études de phases I et III pour démontrer leur similarité avec le médicament de référence, allongeant ainsi le temps de développement. Celui-ci est néanmoins simplifié par rapport à la molécule princeps car les études peuvent ne concerner qu'une indication, les données d'efficacité et de tolérance étant alors extrapolées aux autres indications. L'obtention de l'AMM repose sur une équivalence des résultats pharmacologiques et cliniques, et se fait à des doses et schémas d'administration identiques à la molécule de référence. Le processus de substitution automatique ne peut s'appliquer comme pour un générique [3] (***tableau I***).

Le problème d'interchangeabilité des biosimilaires est soulevé par des sociétés savantes impliquées dans la prescription de biologiques, en particulier d'Ac monoclonaux. Elles recommandent de traiter avec la même spécialité, sans changement à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et donc par exemple de ne pas "switcher" d'infliximab par principe de précaution. Il en est de même dans le rapport ANSM de 2013 [4]. Le prescripteur reste cependant libre dans son choix entre produit de référence et biosimilaire lors de l'initiation, en l'absence de traitement antérieur. En 2016, le rapport ANSM a évolué car il ouvre la voie à l'interchangeabilité mais à trois conditions : une information avec consentement du patient, une surveillance accrue et une traçabilité des produits [4].

Pour la délivrance, le droit du pharmacien est encadré. En référence à la loi de financement de la Sécurité sociale 2013, le pharmacien peut substituer mais uniquement en initiation de traitement ou pour assurer la continuité d'un traitement déjà initié avec un biosimilaire, sauf si le prescripteur a apposé la mention expresse manuscrite

		Médicament biologique de référence	Biosimilaire
	Qualité de fabrication	X	X
	Données précliniques	X	X
	Phase I (pharmacocinétique/dynamie)	X	X
	Phase II (dose)	X	
	Phase III (efficacité, sécurité)	1 par indication	Au moins 1
	Temps moyen de développement	10-15 ans	Plus court
	Biosimilaire	**Générique**	
	Bioproduction par des **lignées cellulaires** **Sensible** aux changements dans le procédé de production Équipements de production lourds et spécialisés **Reproductibilité difficile à établir**	Production par **chimie de synthèse** **Peu sensible** aux changements dans le procédé de production **Reproductibilité facile à établir**	
Développement clinique	**Études cliniques de phases I et III** **Développement long**	**Souvent phase I uniquement** **Développement court**	
Réglementation	**Doit démontrer sa similarité avec le médicament biologique de référence** **Pas de substitution automatique autorisée**	**Doit démontrer sa bioéquivalence avec le produit de référence** **Substitution automatique autorisée**	

Tableau I.

"non substituable" sur l'ordonnance. La substitution peut être effectuée avec un médicament du même groupe biologique similaire que celui prescrit, en l'indiquant sur l'ordonnance et après en avoir informé le prescripteur.

La pharmacovigilance est très importante pour ces biosimilaires. Le plan de gestion des risques est identique à celui des biologiques. La traçabilité post-AMM de ces molécules pourrait dépister des profils d'immunogénicité différents sur une population plus importante de patients.

Dans les années à venir, la communauté médicale va devoir se familiariser avec de nombreux biosimilaires nouveaux et anticiper les enjeux cliniques, pharmaceutiques et économiques essentiels qui en résulteront.

Bibliographie

1. Kuhlmann M *et al.* The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant,* 2006;21:4-8.
2. Girault D *et al.* Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapie,* 2015;70:37-46.
3. ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. Décembre 2012.
4. ANSM. Les médicaments biosimilaires, état des lieux. Septembre 2013 et mai 2016.

Psoriasis : un arsenal thérapeutique en progrès : quelle place pour chaque molécule ?

D'après la communication du Dr Édouard Begon (CH de Pontoise)

L'arsenal thérapeutique dans le psoriasis est en pleine expansion avec le développement de nouvelles classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux anti-IL17 et les petites molécules de synthèse non biologiques (aprémilast APM, tofacitinib).

>>> Parmi les anti-IL17, seul le sécukinumab (SCK) est commercialisé à ce jour, avec une AMM obtenue en juillet 2016 dans le psoriasis cutané et rhumatismal. L'ixekizumab devrait être prochainement commercialisé alors que le brodalumab voit son développement freiné par des données de tolérance. L'AMM de ces nouveaux médicaments concerne les psoriasis modérés et surtout sévères, en cas d'échec/contre-indication à au moins deux traitements parmi le méthotrexate (MTX), l'acitrétine (ACT), la ciclosporine et la photothérapie. Enfin, en mai 2016, la HAS préconisait le SCK en deuxième intention dans le rhumatisme psoriasique.

Les données d'efficacité de phase III, non comparatives, montrent, pour tous les anti-IL17, un PASI 75 à 3 mois de 82 %, supérieur à celui de l'ustékinumab (UST) (67 %) et de l'étanercept (ETN) (49 %), proche de celui de l'adalimumab (ADA) (79 %) et inférieur à celui de l'infliximab (IFX) (88 %). Cependant, le score PASI 90 des anti-IL17 (59 % pour le SCK) est supérieur à celui de toutes les autres molécules [1].

Dans des études comparatives, les PASI 75 et PASI 90 sont supérieurs pour les anti-IL17 (SCK et ixekizumab) *vs* ETN et *vs* UST à S12 et S16 [2]. Le blanchiment complet (PASI 100) est obtenu à 1 an dans 46 % des cas sous SCK *vs* 36 % sous UST. Enfin, le maintien de l'efficacité dans le temps semble se confirmer jusqu'à 4 ans dans une petite étude. Dans le rhumatisme psoriasique, le SCK permet l'obtention à S24 d'un ACR 20 de 51 %, un peu inférieur à l'ACR 20 obtenu sous anti-TNFα (études *vs* placebo, non comparatives).

Les données de tolérance des anti-IL17 montrent une augmentation d'incidence des candidoses orales et œsophagiennes (2-4 %), événement déjà rapporté sous UST. Le risque d'induction d'une maladie de Crohn invite à un interrogatoire préalable sur l'existence de troubles digestifs (0,05 à 0,7 pour 100 patients-année sous SCK). Quelques neutropénies ont également été décrites (0,5 %). Enfin, il n'y a pas de signal fort d'alerte pour des effets indésirables cardiovasculaires sous anti-IL17, avec 0,35 à 0,42 événements pour 100 patients-année [3].

Les anti-IL17 sont donc intéressants dans les psoriasis sévères nécessitant un blanchiment rapide, les psoriasis multiréfractaires aux anti-TNFα/UST ou les psoriasis paradoxaux sous anti-TNFα. Les données de tolérance en vie réelle restent cependant à préciser.

>>> Parmi les molécules de synthèse, seul l'aprémilast (APM), inhibiteur de la phosphodiestérase 4, a une AMM depuis octobre 2016 dans le psoriasis cutané et rhumatismal. Elle concerne les formes modérées à sévères, en échec/contre-indication d'au moins 1 systémique (hors ACT). La HAS positionne ce médicament avant la mise sous biothérapie.

L'efficacité de l'APM est nettement moindre en termes de PASI 75 (28-33 % à 4 mois), mais les études concernent 2/3 de patients non naïfs, donc antérieu-

rement traités par systémiques ou biologiques [4]. Des PASI 75 supérieurs sont retrouvés dans des zones difficiles à traiter comme le psoriasis palmoplantaire, le psoriasis unguéal ou le psoriasis du cuir chevelu. L'aprémilast pourrait être efficace dans d'autres dermatoses inflammatoires comme cela a été rapporté dans quelques petites séries ouvertes. Cette efficacité moyenne, le rapprochant de l'ACT, contraste avec une tolérance satisfaisante, la molécule impacte peu l'immunité anti-infectieuse, ne nécessite aucun suivi biologique et peut être prescrite en ville. Elle peut donc trouver sa place pour le traitement de certains psoriasis légers à modérés, mais à fort retentissement sur la qualité de vie ou associés à des comorbidités, en 2e intention, avant la mise sous biologique. L'APM reste cependant peu concurrentiel avec le MTX en termes d'efficacité, de tolérance, de facilité d'utilisation et de coût.

Dans une lettre de novembre 2016, le laboratoire Celgène pointe un risque psychiatrique de l'APM. Les études de phase III montraient déjà un risque de dépression de 1,3 % *vs* 0,4 % placebo. Les données *postmarketing* font état, sur 105 000 patients traités aux États-Unis et en Allemagne, de 60 événements psychiatriques (4 tentatives et 56 idées/comportements suicidaires), à rapprocher du taux de suicide en France qui est de 16,2/100 000. Il n'y a pas de rationnel physiopathologique évident à ce constat. Les autorités de santé ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de l'APM, mais des données complémentaires de pharmacovigilance sont nécessaires pour apprécier ce risque et établir des mesures préventives.

À côté de ces nouvelles molécules, l'arsenal thérapeutique existant dans le psoriasis est en perpétuel mouvement grâce aux extensions d'AMM (ADA et UST) et à l'optimisation de posologies pour l'ADA. Enfin, l'aspect économique est à considérer dans la décision thérapeutique : pour le SCK, le coût est proche de 17 000 € la 1re année (dose de charge) *vs* 9-10 000 € pour l'ADA et l'ETN. Pour l'APM, il est de 7 000 €/an et se rapproche de certains biologiques, notamment des biosimilaires.

Bibliographie

1. Papp KA *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*, 2013; 168:412-421.
2. Thaçi D *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis : CLEAR, a randomized controlled trial. *JAAD,* 2015;73:400-409.
3. Van de Kerkhof PC *et al.* Secukinumab long-term safety experience : A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAAD,* 2016;75:83-98.
4. Rich P *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis : Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *JAAD,* 2016;74:134-142.

Biothérapies et risque cardiovasculaire

D'après la communication du Pr Hafid Ait-Oufella (Centre de recherche cardiovasculaire, INSERM U970, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris)

Les études de prévalence montrent que les patients atteints de psoriasis ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires (CV) (obésité, dyslipidémie, HTA) regroupées sous le terme de syndrome métabolique. Plus le psoriasis est sévère, plus cette prévalence est élevée (40 % *vs* 26 % des témoins, OR = 2), faisant évoquer un lien physiopathologique fort et non un *habitus* associé [1]. La relation entre psoriasis et événement CV est également bien établie, le risque relatif d'accident athéro-thrombotique aigu étant d'autant plus élevé que le psoriasis est sévère et le sujet jeune. Le lien est probablement la réponse immuno-inflammatoire systémique qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie du psoriasis et de l'athérosclérose.

L'athérosclérose commence tôt dans la vie par le passage, dans l'espace sous-intimal, de lipides qui s'oxydent puis activent l'endothélium. Les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines chémo-attractantes relarguées vont recruter, vers l'espace sous-intimal, des monocytes circulants qui vont maturer en macrophages. Après phagocytose des lipides oxydés, les macrophages se transforment en cellules spumeuses. Les coupes immunohistochimiques montrent d'ailleurs que la plaque d'athérosclérose est constituée d'un infiltrat macrophagique très important, surtout dans les plaques instables. Enfin, des modèles animaux d'invalidation du M-CSF, facteur de maturation monocytaire, montrent une réduction majeure des plaques, validant le rôle de l'immunité innée dans l'athérosclérose. L'immunité adaptative est également impliquée, comme le prouve l'infiltration lymphocytaire T observée en immunohistochimie dans les plaques athéroscléreuses chez la souris et l'homme. Des souris immunodéficientes apoE$^{-/-}$/Scid, qui ont moins de plaques athéroscléreuses, voient celles-ci se reconstituer après transfert de lympho-

cytes T à un niveau lésionnel identique à celui des souris immunocompétentes.

Toutes ces cellules immunitaires interagissent entre elles par des cytokines et activent les cellules endothéliales, favorisant le développement de la plaque et sa rupture potentielle à l'origine de l'événement thrombotique aigu.

>>> Parmi les cytokines, **le TNFα** a été identifié comme pro-athérogène dans des études animales et humaines. Il est mis en évidence par hydridation *in situ* dans les plaques athéroscléreuses. Chez la souris, l'invalidation génique du TNFα réduit l'athérosclérose et, chez l'homme, un taux plasmatique élevé de TNFα est corrélé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, même après ajustement sur d'éventuels cofacteurs de risque cardiovasculaire [2].

Des études rétro- et prospectives montrent un effet bénéfique du blocage du TNFα : dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'incidence du 1er évènement CV pour 1 000 patients-année est près des 50 % inférieure sous anti-TNFα que sous traitement non biologique [3]. Les bons répondeurs aux anti-TNFα dans la PR ont d'ailleurs un risque CV diminué qui rejoint pratiquement celui de la population indemne de PR alors que les mauvais répondeurs gardent un risque élevé [4].

>>> À l'opposé du TNFα, **l'IL10** apparaît protectrice. En effet, les souris qui surexpriment l'IL10 développent moins d'athérosclérose et, chez l'homme, un taux élevé d'IL10 sérique serait protecteur vis-à-vis du risque CV.

>>> **Concernant le rôle de l'IL17** dans la physiopathologie de l'athérosclérose, les résultats expérimentaux sont plus contrastés avec certaines études qui rapportent un rôle pathogène et d'autres plutôt un rôle protecteur. *Ex vivo*, la supplémentation en IL17 bloque l'adhésion monocytaire sur l'endothélium vasculaire en diminuant l'expression de molécules d'adhérence et, *in vivo*, la supplémentation en IL17 réduit l'expression endothéliale de VCAM, réduit l'infiltration lymphocytaire dans les plaques d'athérosclérose et *in fine* réduit le développement de la maladie vasculaire. Chez l'homme, une étude sur une cohorte de 1 000 patients coronariens a montré qu'un taux d'IL17 plasmatique bas était un facteur de risque indépendant de mortalité ou de récidive ischémique. Ces données physiopathologiques suggèrent que le blocage de l'axe Th17 pourrait, dans certains contextes, augmenter le risque CV. Des événements CV sévères (MACE) ont d'ailleurs été décrits sous sécukinumab, anticorps monoclonal anti-IL17, dans le rhumatisme psoriasique (4 AVC, 2 infarctus du myocarde) *vs* 0 sous placebo. Quelques événements CV ont également été rapportés sous anti-IL17 dans la spondylarthrite ankylosante.

>>> Un surrisque CV se pose également avec les **anticorps anti-IL12/23**, car cette cytokine maintient l'homéostasie du *pool* de lymphocytes T de type Th17. Les anticorps anti-IL12/23 ont donc une activité anti-IL17. Les essais thérapeutiques évaluant le briakinumab dans le psoriasis ont été suspendus en raison du nombre de MACE observés (27/2 520 patients traités). Dans une méta-analyse de 9 études randomisées, 10 MACE sont survenus chez des patients sous anti-IL12/23 *vs* 0 dans les groupes placebo (OR = 4). Dans une autre méta-analyse de grande puissance (22 études, 10 000 patients), des groupes de patients psoriasiques traités par biologiques vs placebo ont été comparés : le nombre de MACE observé était de 1 pour le placebo, de 1 pour les anti-TNFα et de 10 pour les anti-IL12/23 [5].

Ces études montrent que certains médiateurs de l'immunité peuvent être pathogènes pour la peau et l'endothélium vasculaire (TNFα), et que d'autres peuvent l'être pour la peau mais bénéfiques pour l'endothélium (IL17, axe IL12/23). Ainsi donc, si l'utilisation de biothérapie ciblant ces cytokines peut indéniablement améliorer la maladie cutanée, elle peut, pour certaines molécules, aggraver le risque cardiovasculaire.

Bibliographie

1. Langan SM *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*, 2012;132:556-562.
2. Ridker PM *et al.* Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation,* 2000;101:2149-2153.
3. Jacobsson LT *et al.* Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol,* 2005;32:1213-1218.
4. Ljung L *et al.* Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatol Dis,* 2016;75:2087-2094.
5. Ryan C *et al.* Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA,* 2011;306:864-871.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie n°256 – Cahier 2 – Novembre 2016
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0117 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la publication : Dr Richard Niddam
Tél. : 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – E-mail : info@performances-medicales.com
Imprimerie Trulli – Vence