

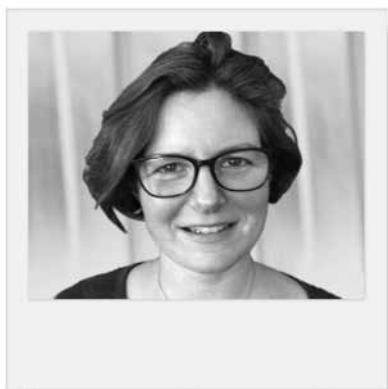
REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Quand arrêter une biothérapie au cours du psoriasis ?

RÉSUMÉ : Au cours des dix dernières années, les biothérapies sont devenues des molécules incontournables dans la prise en charge thérapeutique du psoriasis modéré à sévère. Les modalités de prescription de ces traitements sont maintenant bien connues des dermatologues. Nous avons à notre disposition les anti-TNF α (étanercept, adalimumab et infliximab), un anti-IL12/IL23 (ustékinumab) et prochainement un anti-IL17 (sécukinumab). De nombreuses études d'efficacité et de tolérance à court, moyen et long termes sont désormais disponibles. Leur efficacité globale est satisfaisante, même s'il existe un risque d'échappement secondaire, et les données de tolérance sont plutôt rassurantes.

Néanmoins, au décours du traitement, plusieurs situations peuvent aboutir à une décision d'arrêt de la biothérapie: il peut s'agir d'un problème d'inefficacité, de tolérance ou d'événement intercurrent. Mais on peut aussi se poser la question de la poursuite de la biothérapie après obtention d'une rémission d'un blanchiment durable.



→ L. MÉRY-BOSSARD
Service de Dermatologie,
CH François Quesnay,
MANTES-LA-JOLIE.

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge du psoriasis et sont indiquées chez les patients en échec et/ou intolérance de deux traitements systémiques. La mise en place de ces traitements, le bilan pré-thérapeutique et les modalités de suivi sont bien codifiés. Les biologiques sont des traitements au long cours, dont le parcours thérapeutique peut être émaillé d'arrêts lors de diverses situations cliniques.

Inefficacité

1. Primaire

Après l'introduction d'une biothérapie, son efficacité initiale est jugée entre la semaine 12 (étanercept) et la semaine 28 (ustékinumab). Les critères de jugement reposent sur les scores PASI (*Psoriasis area severity index*) et DLQI (*Dermatology life quality index*). Le consensus européen PPI (*Progressive Psoriasis Initiative*) (fig. 1) recommande

la modification du traitement en cas d'obtention d'un Δ PASI < 50 et/ou d'un DLQI restant > 5. Cette modification du traitement fait appel en premier lieu à l'optimisation de la biothérapie avec:

- augmentation de la dose;
- augmentation de la fréquence;
- ajout d'un traitement systémique ou topique.

En second lieu, si ces mesures ne sont pas satisfaisantes, il faudra alors arrêter la biothérapie et envisager, si nécessaire, un *switch* avec une autre biothérapie.

2. Secondaire

L'efficacité ainsi que la tolérance de la biothérapie sont contrôlées au décours du traitement. Dans la grande majorité des cas, les biothérapies présentent une efficacité primaire tout à fait satisfaisante. À moyen et long termes, une inefficacité secondaire (échappement) peut être observée. Les recommandations européennes quant à la conduite à tenir

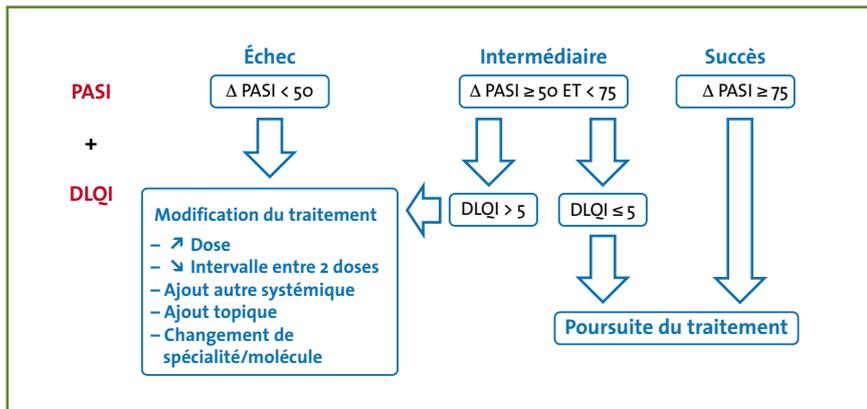


FIG. 1: Consensus européen PPI (19 experts de 19 pays, méthode DELPHI). Adaptation du traitement en fonction de la réponse après la phase d'induction et pendant la phase d'entretien. D'après [1].

en cas d'échappement sont identiques à celles qui prévalent en cas d'inefficacité primaire (**fig. 1**). L'arrêt de la biothérapie est justifié si, malgré l'optimisation, l'amélioration du PASI et/ou du DLQI n'est pas suffisante, tout comme dans la situation d'échec primaire.

Intolérance

De nombreuses manifestations d'intolérance systémique et réactions cutanées peuvent être observées lors d'un traitement par anti-TNF α .

Les réactions systémiques immédiates surviennent essentiellement sous infliximab. Lorsqu'il existe des critères de gravité, chez moins de 1 % des patients (bronchospasme, hypotension, état de choc), la poursuite du traitement par infliximab est alors formellement contre-indiquée.

En cas de survenue d'un effet indésirable, la poursuite ou non de la biothérapie se discute en fonction de la sévérité de celui-ci.

Les réactions cutanées au site d'injection ne nécessitent pas l'arrêt de la biothérapie. De simples mesures comme la mise à température ambiante avant injection, l'injection lente, l'application

de glace, la prise éventuelle d'antihistaminiques et/ou l'application de dermocorticoïdes permettent de limiter les réactions locales et donc de poursuivre le traitement.

La survenue d'un effet secondaire cutané paradoxal, comme un psoriasis pustuleux palmoplantaire, n'implique pas l'arrêt de la biothérapie; un traitement local et systémique peut être introduit et permettre l'amélioration, voire la guérison de la réaction paradoxale. En revanche, en cas de survenue d'une vascularite cutanée et/ou systémique, d'une pathologie démyélinisante, l'arrêt de la biothérapie s'impose d'autant plus qu'il existe un argument chronologique en faveur de l'anti-TNF.

Événements intercurrents

1. Grossesse

Actuellement, en l'absence de données suffisantes, les anti-TNF α et l'ustékinu-

mab ne sont pas recommandés au cours de la grossesse et une contraception est nécessaire lors de l'instauration du traitement. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) préconisent des temps d'arrêt avant conception selon la molécule reçue (**tableau I**).

Cependant, si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration d'un traitement par biothérapie le nécessite, on peut autoriser la poursuite du traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse. L'utilisation des anti-TNF α sera discutée au cas par cas au cours de la grossesse. Dans certaines indications mettant en péril la vie de la patiente en cas d'arrêt du traitement, celui-ci peut être maintenu même au cours du 3^e trimestre (Crohn sévère, arthropathie destructrice...). Si c'est le cas, le nouveau-né doit être considéré comme immunodéprimé et les vaccins vivants sont alors strictement contre-indiqués dans les 6 premiers mois de vie.

2. Infections intercurrentes

Les patients sous biothérapie ont un risque augmenté d'infection, c'est pourquoi un bilan infectieux exhaustif est réalisé avant la mise en route du traitement. Ainsi, le risque infectieux global doit être apprécié pour chaque patient. En cas d'apparition de signes infectieux sous traitement, et si une infection bactérienne ou opportuniste est suspectée, l'arrêt de la biothérapie s'impose. Le traitement doit être mentionné aux professionnels de santé prenant en charge le patient. En cas de signes généraux infectieux, le patient doit être hospitalisé en milieu spécialisé et une antibiothérapie adaptée doit être débutée si possible

	Durée d'arrêt des anti-TNF α avant conception
Infliximab	6 mois
Adalimumab	5 mois
Étanercept	Pas de recommandation

TABLEAU I: Durée d'arrêt des anti-TNF α (adalimumab, étanercept et infliximab) avant la conception (chez la femme et l'homme) selon les données des RCP.

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

après réalisation de prélèvements bactériologiques.

En cas d'infection virale banale (gastro-entérite, syndrome grippal), la biothérapie doit être arrêtée s'il existe des symptômes sévères.

En cas d'infection virale répliquative responsable de lésions viscérales (hépatites B, C sévère et HIV), la biothérapie doit être arrêtée. Elle peut être reprise à condition que l'infection virale chronique soit stabilisée par un traitement antiviral.

Les infections sévères doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

3. Vaccination

En cas de nécessité de vaccination par un vaccin vivant (vaccination anti-amarile, ROR, BCG), il est absolument indispensable d'arrêter la biothérapie au moins 3 mois avant (en tout cas, au minimum 5 demi-vies avant). On ne reprendra la biothérapie que 3 semaines après la réalisation de la vaccination.

4. Chirurgie

Le risque infectieux chez des patients sous anti-TNF α qui se font opérer est accru. En cas de chirurgie programmée, l'étanercept doit être arrêté au moins 2 semaines avant la chirurgie, l'adalimumab et l'infliximab au moins 4 semaines avant en dehors de circonstances à risque.

Si la chirurgie présente un risque infectieux élevé (chirurgie dite "septique": sigmoïdite, pose de prothèse, par exemple) ou si le patient présente un terrain à risque (antécédents infectieux, diabète, prise concomitante d'immunosuppresseurs), alors le délai d'arrêt avant la chirurgie doit être de 4 à 5 demi-vies.

En cas de chirurgie urgente, l'arrêt de la biothérapie s'impose. Une antibiothéra-

POINTS FORTS

- ➔ Les vaccinations par virus vivant doivent être réalisées 3 mois après l'arrêt de la biothérapie ou au moins 3 semaines avant son initiation.
- ➔ La biothérapie peut être maintenue jusqu'à la confirmation de la grossesse.
- ➔ La survenue d'une infection (hors infections banales) nécessite l'arrêt de la biothérapie.
- ➔ La survenue d'un cancer sous biothérapie impose son arrêt, et ce pendant au moins 5 ans, sauf exceptions.

pie de couverture doit être discutée en cas de chirurgie à risque septique. Une surveillance postopératoire rigoureuse doit être suivie.

Dans tous les cas, la reprise de la biothérapie peut être envisagée après cicatrisation complète et absence d'infection.

Cancer

La question d'un possible surrisque de cancer sous anti-TNF α n'est pas formellement résolue. À ce jour, on retrouve un surrisque de carcinomes cutanés et un doute sur celui du mélanome en ce qui concerne les anti-TNF. Il n'y a pas de données à long terme concernant les anti-IL17 qui vont être disponibles très prochainement (sécukinumab).

En cas d'apparition d'un cancer sous traitement, il convient:

- d'arrêter la biothérapie;
- de réajuster le traitement de fond du psoriasis en discutant éventuellement l'arrêt des immunomodulateurs, au moins pendant la durée du traitement anti-cancéreux;
- de réaliser une déclaration à la pharmacovigilance.

La reprise du traitement par biothérapie est en théorie contre-indiquée au

moins dans les 5 ans qui suivent le traitement radical du cancer. Ce délai peut être raccourci après discussion avec les oncologues en réunion de concertation pluridisciplinaire si la tumeur initiale est localisée et sans argument en faveur d'une dissémination locale ou métastatique.

Et après obtention d'un blanchiment durable ?

Alors que la sécurité à court et moyen termes et la tolérance aux anti-TNF sont généralement très bonnes, la crainte de complications à long terme est souvent la raison pour laquelle patients et médecins aimeraient arrêter ce type de médicament une fois que la maladie a été complètement stabilisée. Les biothérapies permettent d'obtenir un blanchiment complet et durable dans un certain nombre de cas. L'obtention d'un PASI 90 à la semaine 24 va de 20 à 50 % selon les molécules.

Les données à long terme du registre danois Dermbio montrent que la durée médiane de traitement est de 3 à 5 ans pour les anti-TNF selon les molécules (30 mois pour l'étanercept, 60 mois pour l'infliximab et l'adalimumab). Elle n'est pas encore atteinte pour l'anti-IL12/IL23 ustékinumab. Dans 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par biothérapie

