



## **RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DES IMMUNOMODULATEURS BIOLOGIQUES OU « BIOTHÉRAPIES » DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES À MÉDIATION IMMUNITAIRE (IMID) – VERSION LONGUE**

### **1. INTRODUCTION**

#### **1.1. Motifs de la recommandation**

Au cours des dernières décennies, la recherche a élucidé certains processus immunopathologiques sous-jacents aux maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID). L'identification de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha et diverses interleukines comme cibles potentielles a permis le développement biotechnologique de principes actifs immunomodulateurs, regroupés communément sous le terme « biothérapies ». Il s'agit souvent d'anticorps monoclonaux produits par génie génétique.

Les biothérapies ont amélioré la prise en charge des patients atteints d'IMID invalidantes de l'appareil locomoteur (polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile idiopathique), de l'appareil digestif (maladie de Crohn, RCUH) et de la peau (psoriasis).

Associées ou non aux immunosuppresseurs synthétiques (p.ex. méthotrexate, azathioprine, léflunomide), ces biothérapies permettent à beaucoup de patients d'obtenir une rémission de leur maladie. Si l'efficacité de ces médicaments ne fait pas de doute, leur utilisation expose les patients à un certain nombre de risques, notamment infectieux.

En l'absence d'obstacles administratifs importants, l'accès à ces médicaments est plus facile au Luxembourg que dans les pays limitrophes. Aussi ces produits sont-ils souvent utilisés assez précocement dans la stratégie thérapeutique. Voilà pourquoi il a paru judicieux au Conseil scientifique d'élaborer une recommandation de bon usage pour ces médicaments, d'autant plus que le coût direct supporté par l'assurance-maladie est assez conséquent : il évolue actuellement dans une fourchette de 12000 à 14000 € par patient et par an.

Notons également que les brevets de certains produits arrivent à expiration ; les années à venir verront la commercialisation de plusieurs produits biosimilaires. Ces produits disposent tous d'une « autorisation de mise sur le marché (AMM) » européenne; ils sont en principe superposables aux produits de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Leurs voies d'administration et leurs posologies sont identiques à celles du produit de référence. Pour obtenir une AMM, un laboratoire pharmaceutique producteur de biosimilaires doit réaliser une seule étude comparative, dans une indication donnée, pour démontrer l'équivalence en termes d'efficacité et de sécurité. Ensuite, toutes les indications du médicament de référence sont applicables au produit biosimilaire. Notons qu'il peut exister des différences mineures entre « l'original » et la « copie », en raison de la diversité et de la complexité de leurs méthodes de production. Il appartient aux praticiens d'apprécier l'interchangeabilité des produits.



## 1.2. Périmètre de la recommandation

Même s'il existe beaucoup de similitudes entre les immunosuppresseurs synthétiques et les immunomodulateurs biologiques en ce qui concerne le bilan recommandé en phase pré-thérapeutique et la surveillance en cours de traitement, les présentes recommandations se limitent aux biothérapies seules et à leur emploi chez l'adulte.

Fin 2015, les biothérapies suivantes indiquées dans les IMID sont enregistrées au Luxembourg :

Principe actif	Nom commercial	Conditions de l'AMM <sup>1</sup>	Caractéristiques pharmacologiques
adalimumab	HUMIRA	C	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
etanercept	ENBREL	C	anti TNF-alpha (récepteur soluble)
certolizumab	CIMZIA	C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
golimumab	SIMPONI	C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
ustekinumab	STELARA	C/RMP	inhibiteur des interleukines IL12 et IL23
infliximab	REMICADE, INFLECTRA, REMZIMA	H/C/RMP	anti TNF-alpha (anticorps monoclonal)
rituximab	MABTHERA	H/C	anticorps monoclonal dirigé contre les molécules CD20 des lymphocytes B
tocilizumab	ROACTEMRA	C/RMP	inhibiteur de l'interleukine IL6
abatacept	ORENCIA	C	modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T
vedolizumab	ENTYVIO	H/C/RMP	anticorps de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale
sécukinumab	COSENTYX	C	anticorps monoclonal IgG neutralisant l'interleukine-17A (IL-17A)

Pour chaque biothérapie, les indications détaillées sont décrites dans le « résumé des caractéristiques du produit (RCP) » ou, autrement dit, sa notice scientifique.

Les versions actuelles des RCP sont librement accessibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament<sup>2</sup>, et ce dans toutes les langues de l'UE.

---

<sup>1</sup>AMM = autorisation de mise sur le marché ; H = médicament réservé à l'usage hospitalier ; C = médicament à prescription restreinte ; RMP : médicament soumis à des mesures spécifiques de minimisation des risques (Risk Minimisation Plan)

<sup>2</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/>



### 1.3. Rappel méthodologique : Classes de recommandation et niveaux d'évidence

- La classification des différentes recommandations
  - Classe I : Preuves scientifique / Consensus général qu'une procédure de diagnostic / traitement est bénéfique, utile et efficace.
  - Classe II : Preuves discordantes / Différences d'opinion sur l'utilité / efficacité d'une procédure de diagnostic / traitement.
    - Classe IIa : Le poids des preuves / du consensus penche en faveur d'une utilité / efficacité.
    - Classe IIb : Utilité / Efficacité moins bien établies par les preuves scientifiques / le consensus général.
  - Classe III : Preuves scientifique / Consensus général qu'une procédure de diagnostic / traitement n'est pas utile / efficace et peut même être dangereux.
- Le niveau de preuve scientifique
  - Niveau de preuve A : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses.
  - Niveau de preuve B : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées.
  - Niveau de preuve C : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.

Ainsi, le marquage Classe I/ niveau C signifie : recommandation de classe I, niveau de preuve C ; Classe I/ niveau A = recommandation de classe I, niveau de preuve A etc.

## 2. VOLET COMMUN AUX BIOTHÉRAPIES UTILISÉES DANS LES IMID

L'emploi des biothérapies expose les patients à un certain nombre de risques, notamment infectieux, qu'il faut minimiser par un bilan pré-thérapeutique exhaustif (interrogatoire, examen clinique, bilan biologique), des mesures préventives utiles (p.ex. vaccinations), une information cohérente des patients, une surveillance minutieuse des patients au cours du traitement et des règles d'arrêt claires en cas d'événement indésirable. Les aspects communs aux différentes biothérapies sont décrits dans ce volet général. Un deuxième volet reprend les données spécifiques aux divers champs d'application des biothérapies, notamment les indications.

### 2.1. Bilan pré-thérapeutique (1) (2) (3)

#### 2.1.1. Bilan infectieux

##### a) Généralités (4) (classe I / niveau A)

En comparaison avec la population générale, les patients atteints d'une IMID ont un risque infectieux augmenté (infections opportunistes, aggravation d'infections aiguës ou chroniques, réactivation d'infections latentes). Plusieurs facteurs sont en cause, dont les traitements immunomodulateurs ou –suppresseurs, l'âge (>65 ans), les comorbidités (p.ex. diabète), l'état nutritionnel.



La réalisation du bilan infectieux comporte les éléments suivants :

- Interrogatoire du patient en ce qui concerne
  - les antécédents infectieux, notamment ceux à haut risque (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse...)
  - la présence de prothèses (articulaires, valvulaires...),
  - les séjours dans des zones géographiques à risque,
  - les comorbidités et traitements médicamenteux prédisposant aux infections,
  - les comportements à risque,
  - le statut vaccinal.
- Examen clinique :
  - appréciation de l'état bucco-dentaire,
  - recherche d'infections cutanées (ulcères, mycoses...),
  - Recherche de signes des d'appel d'une infection systémique aiguë ou chronique (fièvre, toux, dyspnée, éruption cutanée, brûlures à la miction,...).
- Examens de laboratoire

L'identification d'un risque infectieux particulier et la présence d'une infection aiguë ou chronique lors du bilan pré-thérapeutique motivent une concertation avec un spécialiste.

Il est difficile d'attribuer un risque infectieux précis à un traitement immunomodulateur donné. Le risque augmente en fonction de la dose utilisée et en cas d'association de plusieurs médicaments immunosuppresseurs.

#### **b) Tuberculose (TB) (classe I / niveau A)**

Un dépistage s'impose chez tous les patients éligibles à une biothérapie. Une TB active constitue une contre-indication absolue à une biothérapie. Un accent particulier doit être mis sur le risque de réactivation d'une tuberculose latente (LTBI). En cas de suspicion d'une LTBI, un traitement antituberculeux préventif, conforme aux recommandations en vigueur, doit avoir été administré pendant un mois complet avant l'initiation de la biothérapie.

Il n'existe pas de méthode spécifique et sensible à 100% pour détecter une LTBI. Plusieurs démarches doivent être combinées et discutées dans le cadre d'un avis spécialisé.

- Interrogatoire détaillé sur le risque épidémiologique (patient ayant vécu ou voyagé récemment dans une zone endémique), les contacts éventuels avec une personne atteinte de TB active, les antécédents de TB, l'historique d'une vaccination BCG.
- Examen physique
- Radiographie du thorax
- Le test sanguin IGRA (interferon gamma release assays - QUANTIFERON<sup>®</sup>), plus spécifique et plus sensible que l'intradermoréaction (IDR). Concernant le test IGRA, il y a lieu de d'observer les recommandations élaborées par le Conseil supérieur des maladies infectieuses (5).



### **c) Infections virales**

La recherche systématique d'infections virales et de facteurs de risques (liés à l'occupation, au mode de vie, à d'éventuels voyages...) fait partie intégrante du bilan pré-thérapeutique.

D'une façon générale, en présence d'une infection virale, il est préférable de ne pas instaurer de biothérapie avant la guérison, sauf avis spécialisé contraire.

#### **(1) Hépatite B (classe I / niveau A)**

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation d'immunomodulateurs.

Par conséquent, avant le début du traitement, un test de dépistage (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-Hbc ainsi que HBDV-DNA si présence d'AgHBs) doit être effectué.

Les patients HBsAg-positifs (hépatite B chronique active ou inactive) doivent recevoir un traitement antiviral par analogues nucléotidiques/nucléosidiques au moins 2 semaines avant, pendant et au moins un an après la fin du traitement immunomodulateur. Un avis spécialisé (infectiologue/hépatologue) est indispensable.

Chez les patients séronégatifs, la vaccination HBV est recommandée. L'efficacité de la vaccination doit être contrôlée régulièrement par détermination des titres d'anti HBs. Des doses plus importantes de vaccin sont éventuellement nécessaires. Les patients AgHBs négatifs mais antiHbc positifs doivent être particulièrement bien surveillés. Un avis spécialisé est indispensable dans cette situation.

#### **(2) Hépatite C (classe I / niveau A)**

Malgré l'absence de consensus, il est recommandé de dépister l'hépatite C. Les immunomodulateurs ne sont pas contre-indiqués en présence d'une infection au virus de l'hépatite C. Le rôle du TNF-alpha dans la régulation et la réplication du VHC n'est pas clair.

Après concertation avec un infectiologue ou un hépatologue, les anti-TNF alpha peuvent en principe être utilisés. Une surveillance des transaminases et de la charge virale est généralement proposée.

#### **(3) VIH (classe I / niveau A)**

Le dépistage du VIH est recommandé. Une infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication formelle à une biothérapie, mais les implications sont nombreuses. Les biothérapies augmentent le risque d'infections opportunistes liées au VIH. On ne dispose pas de données satisfaisantes en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. Une concertation avec un infectiologue est indispensable.

#### **(4) Herpès simplex virus (HSV) (classe IIa / niveau B)**

Une infection latente au HSV n'est pas une contre-indication à une biothérapie. Un herpès labial ou génital récurrent peut être traité par un antiviral oral, les traitements locaux n'ayant pas démontré une efficacité suffisante.



(5) *Virus de la varicelle/zona (VZV) (classe IIa/ niveau A)*

Les biothérapies peuvent être utilisées chez les patients avec un antécédent d'infection à VZV. Elles favorisent cependant une réactivation.

Selon certaines recommandations, on peut proposer une vaccination aux patients immunocompétents non immunisés avant d'instaurer un traitement immunomodulateur. Comme il s'agit de vaccins vivants, un délai d'attente d'au moins 3 semaines doit être respecté (cf chapitre vaccination).

Un traitement immunomodulateur ne doit pas être débuté en cas de varicelle ou de zona aigus.

(6) *Virus Epstein-Barr (EBV) (classe IIb / niveau A)*

Le dépistage d'une infection latente ou subclinique au EBV n'est pas systématiquement recommandé mais peut être envisagé dans certaines situations. En effet, des cas de primo-infections sévères à EBV ont été rapportés chez des patients sous azathioprine au décours de l'association à un anti-TNF. Les guidelines ECCO recommandent une sérologie.

(7) *Cytomégalo virus (CMV) (classe IIa / niveau C)*

Une infection latente ou subclinique au CMV ne constitue pas une contre-indication aux biothérapies. Un dépistage systématique n'est donc pas requis.

(8) *Papillomavirus humain (HPV) (classe I / niveau C)*

Un suivi gynécologique régulier standard incluant un dépistage du cancer du col de l'utérus est recommandé pour toutes femmes atteintes d'une IMiD. Elles doivent être vaccinées conformément aux recommandations en vigueur. Une infection à HPV passée ou présente ne constitue pas une contre-indication pour une thérapie par les immunomodulateurs, mais des réactivations et des aggravations ont été rapportées.

(9) *Virus JC / leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (classe II/ niveau C)*

La LEMP est une affection démyélinisante rare du système nerveux central. Elle habituellement liée à une réactivation du virus JC chez des personnes immunodéprimées. Son incidence a augmenté depuis l'apparition du SIDA. En Europe, 60 à 80% des adultes sont des porteurs sains du virus JC. Plusieurs centaines de cas de LEMP ont été associées à la prise de certains médicaments immunomodulateurs, dont le rituximab (MABTHERA<sup>R</sup>) et l'infliximab (REMICADE<sup>R</sup>).

Dans l'état actuel des connaissances, aucune recommandation concernant un dépistage systématique du virus ne peut être émise. Cependant, une surveillance neurologique clinique rapprochée des patients est conseillée. L'apparition de symptômes neurologiques (p.ex. léthargie, changements de personnalité) motive un avis spécialisé urgent.

(10) *Influenza (classe I / niveau C)*

On estime que les biothérapies augmentent le risque d'infections dues au virus de la grippe. La vaccination annuelle à l'aide d'un vaccin antigrippal inactivé (non vivant) est donc recommandée.



**d) Infections parasitaires et fongiques (Histoplasmoses, aspergillose, candidose, coccidiomycose, blastomycose, pneumocytose) (classe I / niveau A)**

Des infections opportunistes parasitaires et fongiques systémiques sont rarement observées mais souvent très graves. Un dépistage systématique n'est en général pas nécessaire mais un interrogatoire sur les séjours prolongés en zone d'endémie constitue un risque et justifie un avis spécialisé.

Un traitement antifongique prophylactique primaire n'est pas indiqué.

Il n'y a pas d'approche consensuelle concernant la prévention des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. L'association de trois immunomodulateurs semble être associée à un risque accru et justifie une consultation spécialisée dans certaines situations. Un traitement préventif par co-trimoxazole est parfois proposé.

**e) Infections bactériennes (classe I / niveau A)**

Les patients sous immunomodulateurs ont un risque majoré de certaines infections bactériennes. Ce risque majoré motive les précautions suivantes à l'initiation du traitement :

- *Streptococcus pneumoniae* → vaccination (cf ci-dessous)
- *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes* → conseils diététiques : éviter les aliments à risque (œufs crus, lait non pasteurisé, viande crue etc.)
- *Clostridium difficile* → risque élevé surtout dans les IBD

**f) Vaccinations (6) (7) (8) (9) (classe I / niveau A)**

Avant l'instauration du traitement immunomodulateur, le statut vaccinal du patient doit être vérifié et mis à jour. De manière générale, les recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses<sup>3</sup> sont d'application. Il est recommandé que les vaccinations suivantes soient en règle :

- DiTePer
- Polio inactivé injectable
- Rougeole-oreillons-rubéole (ROR ; MMR)
- Grippe saisonnière (vaccin inactivé)
- Pneumocoque
- HPV
- Hépatite B (sujet à risque) et éventuellement hépatite A (risque à évaluer)

Idéalement, les vaccins doivent être administrés avant de débiter le traitement immunomodulateur, celui-ci étant susceptible de diminuer la réponse immunitaire.

En cas de nécessité de mise à jour du statut vaccinal, il y a lieu de prendre des précautions particulières pour les vaccins vivants, tels que BCG, ROR ou MMR, Varicelle, Fièvre jaune, Polio par voie buccale, ...

Le BCG, le vaccin polio par voie buccale et le vaccin vivant atténué (injectable ou nasal) contre la grippe saisonnière sont contre-indiqués.

Sur avis d'un spécialiste, certains de ces vaccins peuvent être faits avant l'instauration du traitement immunomodulateur, en respectant un intervalle de 3 semaines entre la vaccination et l'instauration du traitement. En cas de voyage

<sup>3</sup> <http://www.sante.public.lu/fr/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/>





prévu dans un pays soumis à des obligations vaccinales spécifiques (fièvre jaune, p. ex.), il peut être indiqué de procéder à la vaccination avant l'initiation du traitement. Un avis spécialisé est indispensable dans ce cas de figure.

Les proches des patients immunodéprimés peuvent en principe recevoir tous les vaccins recommandés pour leur âge hormis le vaccin polio oral.

### **2.1.2. Bilan cancérologique (10) (classe I / niveau A)**

Le bilan pré-thérapeutique doit comprendre la recherche d'antécédents oncologiques récents et lointains, ainsi qu'une évaluation du risque personnel et familial.

- En cas d'antécédents de cancer, l'avis d'un spécialiste (oncologue, hématologue) est indispensable.
  - Les tumeurs solides et hémopathies malignes de moins de 5 ans constituent une contre-indication absolue si elles présentent un caractère évolutif (p.ex. lymphomes et mélanomes). Une grande prudence est requise pour les cancers à fort risque de micro-métastases (p.ex. cancer mammaire, mélanome).
  - Si l'antécédent oncologique date de plus de 5 ans et qu'il ne comporte qu'un faible risque de récurrence (p.ex. tumeur solide bien délimitée, carcinomes baso- et spinocellulaires non muqueux), il ne doit en principe pas empêcher l'instauration d'une biothérapie.
- Dans tous les cas de figure, le bilan pré-thérapeutique devrait inclure un examen dermatologique pour exclure tout néoplasme cutané préexistant. Cet examen est d'autant plus important en cas d'antécédents de thérapie UV. A noter qu'un contrôle dermatologique annuel est également requis durant toute la durée du traitement par immunomodulateur.
- Chez les femmes, un bilan gynécologique n'est requis qu'en l'absence d'un suivi régulier par un gynécologue. Le suivi d'un traitement par immunomodulateur doit comporter un examen gynécologique annuel avec frottis cervical.
- La prudence est recommandée en cas de présence de lésions précancéreuses (p.ex. dysplasie cervicale). L'effet des biothérapies sur ces lésions est mal connu.
- D'autres examens peuvent se discuter au cas par cas, en fonction des facteurs de risque du patient :
  - Imagerie thoracique
  - Recherche de sang dans les selles +/- coloscopie
  - Examen ORL en cas d'éthylo-tabagisme prononcé
  - ...

Dans l'état actuel des connaissances, il semble qu'un traitement par anti-TNF en monothérapie n'augmente pas globalement la fréquence des cancers, mais s'accompagne d'un risque majoré spécifique notamment de carcinomes cutanés et éventuellement de syndromes lympho-prolifératifs.

Les données concernant l'abatacept, le tocilizumab, et l'ustekinumab et le vedolizumab sont insuffisantes pour émettre des recommandations. Pour le rituximab, l'expérience limitée de chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne semble suggérer aucune augmentation du risque de malignité. Cependant, un risque de développer des tumeurs solides ne peut être exclu.





### **2.1.3. Bilan neurologique (classe I / niveau A)**

En cas de maladies démyélinisantes, les anti-TNF sont proscrits.

### **2.1.4. Bilan cardiovasculaire (classe I / niveau A)**

#### **a) Insuffisance cardiaque**

En présence de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque, un avis cardiologique est nécessaire.

En effet, les anticorps monoclonaux anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) sont contre-indiqués en présence d'une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III et IV). Leur utilisation en cas d'une insuffisance cardiaque légère (classes I ou II) nécessite un suivi cardiologique régulier.

## **2.2. Suivi thérapeutique (1) (11) (12) (13) (14) (15) (16)**

Le suivi thérapeutique d'un patient sous immunomodulateur biologique doit être adapté au cas par cas. Il dépend de plusieurs variables, à savoir

- La pathologie visée
- L'immunomodulateur prescrit
- Les spécificités du patient (sexe, âge, antécédents, comorbidités...)
- Les traitements concomitants
- L'évolution de la pathologie
- Etc.

Le suivi thérapeutique comporte les volets suivants :

- L'évaluation de l'efficacité du traitement (détection de l'échappement thérapeutique)
- Le suivi de la tolérance (repérage d'effets indésirables)
- La survenue de nouvelles situations cliniques telles que
  - L'apparition de nouvelles pathologies concomitantes
  - L'instauration d'un nouveau médicament ou d'un nouveau traitement non médicamenteux
  - La programmation d'une intervention chirurgicale, de soins dentaires...
  - Le souhait d'une grossesse
  - L'entreprise d'un voyage à risque
  - La survenue d'un traumatisme
  - Etc.

Dans certaines situations, il peut s'avérer nécessaire de modifier, voire d'arrêter le traitement de façon temporaire ou définitive.

### **2.2.1. Evaluation de l'efficacité du traitement (Classe I / niveau A)**

L'évolution de la pathologie traitée reflète l'efficacité de la biothérapie. Elle est évaluée au moyen d'une surveillance clinique, biologique et, le cas échéant, par imagerie médicale. Le suivi est spécifique à la pathologie traitée. Il est dès lors discuté dans la partie III de la présente recommandation (Volet spécifique par IMID).



### **2.2.2. Suivi de la tolérance (classe I / niveau A)**

Pour le suivi de tolérance et l'attitude à adopter en présence d'effets indésirables ou d'une nouvelle situation clinique le Conseil scientifique propose aux praticiens d'utiliser les « fiches pratiques » du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI)<sup>4</sup>, une section spécialisée de la Société Française de Rhumatologie (SFR).

Ces fiches constituent des recommandations de bonne pratique établies sur base de preuves scientifiques ou, à défaut, sur base d'un consensus d'experts ; elles sont mises à jour régulièrement.

D'autre part, certains aspects du suivi de tolérance sont abordés dans la deuxième partie de la guideline, spécifique aux diverses IMID.

D'une façon générale, il est recommandé de procéder un fois par an à un examen dermatologique et, chez la femme, à un examen gynécologique.

De même, il y a lieu de rechercher à chaque consultation de suivi les symptômes d'appel d'effets indésirables.

#### **a) Effets indésirables au site d'injection**

Les biothérapies administrées par voie sous-cutanée provoquent souvent des effets indésirables au site d'injection : douleurs, tuméfaction, érythème, prurit... Les fréquences observées varient d'un produit à l'autre ; si elles sont faibles pour certains (moins de 1% pour l'ustékinumab), elles peuvent être importantes pour d'autres (plus de 20% pour l'éta nercept). Ces effets sont rarement assez graves que pour motiver un arrêt de traitement.

#### **b) Réactions d'intolérance systémiques ; réactions cutanées ; pathologies auto-immunes**

Les réactions d'intolérance systémiques immédiates ou retardées concernent essentiellement l'infliximab administré par voie IV en milieu hospitalier.

Parmi les réactions immédiates, citons la fièvre, les nausées et vomissements, les céphalées, un exanthème, les palpitations et rarement des réactions graves telles qu'un état de choc.

Les réactions retardées peuvent être des douleurs articulaires ou musculaires, de la fièvre, un œdème etc.

Les anti-TNF peuvent provoquer diverses dermatoses dont des réactions cutanées paradoxales (éruptions psoriasiformes) et des manifestations lupiques (rash malaire, éruptions discoïdes, engelures,...)

En cas de chevauchement IMID + pathologie auto-immune (p.ex. lupus, connectivite mixte), il y a lieu de réaliser un bilan auto-immun avec notamment la recherche d'anticorps anti-nucléaires. Le spécialiste concerné décide de la poursuite ou de l'arrêt du traitement.

En présence de signes neurologiques évocateurs d'une pathologie démyélinisante, il y a lieu d'arrêter le traitement immunomodulateur et de réaliser un bilan neurologique complet.

→ cf. fiches du CRI

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'intolérance systémique et de réactions cutanées ? » et

<sup>4</sup> <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNFa-et-suivi-de-tolerance>



« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie auto-immune (lupus induit, démyélinisation...) ? ».

### **c) Infections**

Etant le risque infectieux majoré lié aux immunomodulateurs biologiques (pneumonies, bronchites, cellulites, pyélonéphrites...) , il y a lieu de sensibiliser les patients aux signes d'appel d'une infection qui motivent dans tous les cas un avis médical, p.ex. fièvre, syndrome grippal, toux, dyspnée, signes digestifs, gynécologiques, cutanés, oculaires, urinaires etc. La découverte d'une infection justifie un avis spécialisé.

→ fiche CRI

« Que faire en cas d'infection virale aiguë ou chronique ? »

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactérienne, opportuniste ou fongique ? »

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une tuberculose ? »

### **d) Pathologies cardiovasculaires et pneumopathies**

Il y a lieu de surveiller l'apparition de signes évocateurs d'une pathologie cardiovasculaire, notamment de l'insuffisance cardiaque, ainsi que les signes d'une pneumopathie comme la BPCO ou les pathologies pulmonaires interstitielles. En présence de tels signes un avis spécialisé est justifié.

→ fiches CRI

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie pulmonaire de type broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO), dilatation des bronches (DDB) ou pathologie pulmonaire interstitielle ? » ;

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladie cardiovasculaire (hors insuffisance cardiaque) ? »

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'insuffisance cardiaque ? »

### **e) Pathologies néoplasiques**

En plus de faire un bilan dermatologique et gynécologique annuel, il y a lieu de pratiquer les examens de dépistage recommandés par les autorités sanitaires (coloscopie) et, de façon générale, de surveiller l'apparition de signes évocateurs d'un cancer solide ou hématologique (p.ex. amaigrissement, fièvre persistante, asthénie, infections récurrentes, hémorragies, adénopathies, spléno- et hépatomégalias etc.).

→ fiches CRI :

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une affection hématologique autre qu'un lymphome ? »

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'un lymphome ? »

« Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une néoplasie solide ? »

### **f) Réactions hématologiques**

Les anti-TNF provoquent rarement des cytopénies cliniquement significatives (leucopénies, thrombopénies, anémies) nécessitant un arrêt de traitement. Il y a lieu d'être vigilant face à des symptômes évocateurs tels qu'une fièvre persistante,



des saignements, des ecchymoses etc. Très rarement, des pancytopénies et des aplasies médullaires ont été observées.

### **2.2.3. Attitude en cas d'une nouvelle situation clinique**

#### **a) Interactions médicamenteuses (classe I / niveau A)**

Lorsqu'on envisage de prescrire un nouveau médicament à un patient sous immunomodulateur biologique, il faut penser aux éventuels effets indésirables additifs :

- Majoration de l'immunosuppression en cas d'association de plusieurs immunomodulateurs utilisés dans les IMiD (p.ex. anti-TNF + MTX). Il ne faut pas associer deux immunomodulateurs biologiques.
- Majoration de l'immunosuppression par l'utilisation conjointe d'autres classes thérapeutiques (corticostéroïdes, antimétabolites, etc.)
- Addition du risque d'agranulocytose des anti-TNF par l'utilisation concomitante de cytotoxiques, de certains antibiotiques, antifongiques et antipaludéens, d'autres immunosuppresseurs, de certains psychotropes, etc.
- Addition du risque de pneumopathie interstitielle (p.ex. avec l'amiodarone, les dérivés de l'ergot de seigle, des antiandrogènes non stéroïdiens, les cytotoxiques....)
- Additions des risques de névrite optique
- Etc.

#### **b) Chirurgie, soins dentaires, brûlures, traumatismes (classe IIb / niveau C)**

- Vu le risque infectieux augmenté auquel exposent les immunomodulateurs, ceux-ci doivent en principe être arrêtés avant une chirurgie programmée. Le délai d'arrêt dépend de la molécule prescrite (temps de demi-vie), du risque infectieux lié à la chirurgie et du risque infectieux propre au patient.
- Si une chirurgie doit être pratiquée en urgence, il y a lieu d'arrêter le traitement et d'envisager une antibiothérapie prophylactique.
- Dans tous les cas de figure, une surveillance rigoureuse post-chirurgicale est de mise.
- Le traitement immunomodulateur peut être repris après cicatrisation complète, en l'absence de tout signe infectieux.
- Les soins dentaires usuels (détartrage, caries) et la pose d'implants ne nécessite pas d'arrêt de traitement ; en cas de soins à risque infectieux (extraction, abcès), il faut arrêter la biothérapie et instaurer une antibiothérapie prophylactique.
- En cas de traumatismes importants avec risque infectieux (brûlures importantes, effractions de la peau, fractures nécessitant un geste chirurgical...), le traitement sera interrompu jusqu'à cicatrisation complète.

→ fiche CRI : « Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes. »

#### **c) Grossesse et allaitement (classe IIb / niveau C)**

En principe, tous immunomodulateurs biologiques doivent être évités en cas de grossesse et arrêtés suffisamment tôt en cas de désir de grossesse.



Pour certains anti-TNF alpha, on dispose de données rassurantes, permettant d'envisager un maintien du traitement pendant les deux premiers trimestres de la grossesse au cas par cas.

En l'absence de données suffisantes, les biothérapies doivent en principe être évitées pendant l'allaitement. A noter que la quantité d'anti-TNF secrétées dans le lait maternel semble être faible et qu'il est peu probable que l'administration orale produise des effets indésirables chez l'enfant (17).

→ fiche CRI : « Conduite à tenir en cas de grossesse »

**d) Âge avancé (classe I / niveau A)**

L'âge avancé ne doit pas empêcher l'instauration ou le maintien d'une biothérapie. Il peut cependant augmenter le risque de certains effets indésirables.

**e) Vaccination**

Cf. point II.A.1.f)

**f) Autres situations particulières: splénectomie, hémoglobinopathie, dialyse (classe IIa / niveau C)**

Si ces situations ne constituent pas des contre-indications absolues à une biothérapie, elles nécessitent néanmoins une réévaluation et une surveillance particulières.

→ fiche CRI : « Conduite à tenir en cas de situations particulières : dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie »

**g) Voyage (classe IIa / niveau C)**

En cas de voyage dans un pays soumis à des impératifs hygiéniques (vaccinations; prophylaxie de maladies parasitaires etc.), une consultation spécialisée est indispensable.

D'autre part, certaines biothérapies nécessitent des précautions particulières en ce qui concerne le transport et le stockage (maintien de la chaîne du froid).

### **3. VOLET SPECIFIQUE PAR IMID**

#### **3.1. Aspects spécifiques aux affections rhumatismales**

##### **3.1.1. Arthrite rhumatoïde**

La prise en charge précoce et agressive de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a fortement changé les dernières décennies, entraînant une amélioration considérable du pronostic vital et fonctionnel au long cours de cette maladie destructrice (18) (19). L'avènement des biothérapies fin des années 1990 nous a permis d'atteindre des taux importants de rémissions ou d'activité très basse de la maladie en cas d'échec aux DMARDs conventionnels, avec un impact fonctionnel positif majeur (20).

L'amélioration clinique va de pair avec une réduction des destructions articulaires, fait qui impose l'introduction rapide des thérapies adéquates.

Le nombre constamment croissant de molécules disponibles rend parfois difficile le choix du moment d'introduction et du médicament précis, ceci d'autant plus que les indications, contre-indications et résultats thérapeutiques sont similaires pour la



majorité des spécialités. La décision sera donc plus *eminence-qu'evidence-based* lors d'un premier choix. L'expérience personnelle, les modalités d'administration et les préférences des patients vont influencer la prescription.

L'apport des registres en termes de « *real world medicine* » est inestimable puisque les résultats des études cliniques prospectives restent biaisés par des critères d'inclusion et d'exclusion qui ne correspondent pas toujours aux conditions rencontrées avec nos patients au quotidien (21). Les résultats de ces registres nous permettront de réajuster les recommandations tant en terme d'indication que sécurité dans les années à venir.

Les éléments-clés dans l'utilisation des biothérapies en PR sont les suivants :

- Les nouveaux critères de classification de l'arthrite rhumatoïde de 2010 (22) permettent d'introduire plus rapidement une thérapie adaptée.
- Le but visé de contrôle rapide de la maladie en 3 à 6 mois facilite les changements et modifications à court terme (23).
- Un suivi optimal rapproché peut être assuré au moyen des outils suivants :
  - Les paramètres individuels (articulations gonflées et douloureuses, échelles visuelles analogues patient-clinicien, biologie inflammatoire VS et CRP)
  - Les paramètres composites (HAQ, SF36, DAS28, SDAI, CDAI)
- La révision internationale des critères de rémission de la PR constitue une avancée considérable dans l'évaluation des résultats thérapeutiques (24).

**a) Questions essentielles pour l'initiation et l'adaptation des biothérapies en PR :**

- Quand peut-on ou doit-on introduire une biothérapie ?
  - En cas d'échec d'un traitement par DMARD synthétique (méthotrexate ou, par défaut, léflunomide ou salazopyrine) après 3 à 6 mois de thérapie (*classe I / niveau A*)
  - En première intention dans le cas d'une PR à mauvais pronostic (forme très agressive précocement destructrice) en association avec un DMARD synthétique (17) (18) (*classe I / niveau A*)
  - Investigations en cours pour apprécier l'indication des biothérapies dans les formes très précoces avec éventuel arrêt à moyen terme de la biothérapie (19)
- Quel est ou devrait être le premier choix en biothérapie ?
  - Cf tableau de comparaison des indications
  - En pratique courante les anti-TNF en premier lieu (*classe I / niveau C*)
  - Abatacept en cas d'antécédents de néoplasie cutanée ou de risque infectieux majoré (*classe I / niveau C*)
  - Tocilizumab en cas de profil très inflammatoire (CRP très élevée) (*classe I / niveau C*)
  - Pas de marqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique actuellement disponibles (des sondes génétiques de probable non-réponse aux anti-TNF sont en élaboration)
- Quelles sont les associations proposées ? (*classe I / niveau A*)
  - Monothérapie possible pour etanercept, adalimumab, certolizumab et tocilizumab



- Association requise avec méthotrexate (ou leflunomide) pour golimumab, infliximab, abatacept et rituximab
- Pas d'associations recommandables entre biothérapies
- Pas d'associations recommandables entre biothérapies et salazopyrine ou azathioprine
- Quand considère-t-on qu'une biothérapie est inefficace et qu'il faut switcher ? (classe I / niveau B)
  - Pour certolizumab en cas de réponse insuffisante après 3mois (ACR 50 ou plus)
  - Pour les autres anti-TNF après 3-6mois
  - Pour abatacept après 6 mois (réponse thérapeutique parfois retardée)
  - Pour rituximab après un 2<sup>ème</sup> cycle thérapeutique
- Quel biologique choisir en cas de non-réponse au premier choix ? (classe I / niveau B)
  - Un 2<sup>ème</sup> (voir 3<sup>ème</sup> ?) anti-TNF est possible
  - Abatacept ou tocilizumab après échec d'un premier anti-TNF
  - Rituximab en cas de PR séropositive
  - Importance de l'expérience du clinicien et des préférences d'administration du patient (voie parentérale ou sous-cutanée, compliance, surveillance plus régulière en cas de traitement IV ambulatoire hospitalier)
- Est-ce que nous avons des données d'études comparatives ?
  - Une seule étude head-to-head adalimumab-tocilizumab avec résultats légèrement en faveur du tocilizumab
  - Sinon pas de différences significatives en terme de résultats thérapeutiques (ACR70 et rémission), d'échappement thérapeutique voir d'arrêt pour effets indésirables dans les registres publiés.
- Peut-on réduire voir arrêter une biothérapie en cas de rémission prolongée ? (classe IIa / niveau B)
  - Pas de guidelines officielles connues (20).
  - Possibilité d'arrêt thérapeutique en cas de traitement précoce lors de la « fenêtre d'opportunité » avant l'installation de dégâts structuraux (21), mais pas de différences avec les groupes traités précocement par DMARDs synthétiques (22).
  - Sevrage progressif avec arrêt possible après rémission prolongée de plus d'1 an sous infliximab (23) (24).
  - Arrêt possible d'adalimumab après rémission prolongée (25)
  - Couverture à maintenir par méthotrexate dans la majorité des essais.
  - Résultats controversés après arrêt d'etanercept, maintien de rémission prolongée sous thérapie à dose réduite (26).
  - Peu ou pas de données prospectives avec les autres biothérapies.

**b) Situations particulières sous biothérapies dans la PR**

- Que faire en cas de chirurgie orthopédique ou viscérale programmable ? (classe IIb/ niveau C)
  - Selon les recommandations du CRI, un wash-out thérapeutique doit être fait de 2 à 3 T<sub>1/2</sub>-vies pour les risques faibles ou moyens d'infection, de 4 à 5 T<sub>1/2</sub>-vies pour les risques élevés et très élevés d'infection





- Exemples de T  $\frac{1}{2}$ -vies : etanercept 3j, infliximab 10j, abatacept-certolizumab-golimumab 15j
- Règles controversées selon un récent travail pour la chirurgie prothétique (27).
- Risques de néoplasie secondaire sous biothérapies ? (classe I / niveau A)
  - Pas d'augmentation du risque de tumeurs solides selon différentes meta-analyses de RCT et de registres (28) (29).
  - Risque relatif x 2 pour les cancers cutanés non mélanomateux (spinocellulaire et basocellulaire) sous a-TNF; risque relatif x 1.8 pour le mélanome malin pour les PR sous anti-TNF dans une seule étude suédoise (30). Pas d'augmentation documentée du risque néoplasique cutané avec les autres biothérapies.
  - Pronostic identique des néoplasies observées sous biothérapies par rapport aux PR sous DMARDS synthétiques (registre suédois ARTIS) (31).
  - En cas de néoplasie déclarée pendant la biothérapie, un arrêt thérapeutique est proposé pendant 5 ans, à revoir au cas par cas avec les oncologues. Les biologiques restent a priori permis en cas de MGUS, sont controversés dans les LLC et le myélome multiple (CRI)
- Biothérapies en cas de grossesse ou d'allaitement (classe IIb / niveau C)
  - Les recommandations sont valables pour les anti-TNF, il n'y a pas de signal négatif ou de données suffisantes actuelles pour les autres biothérapies
  - Les anti-TNF peuvent être maintenus pendant la grossesse, l'arrêt est proposé selon l'état clinique, devrait être fait en début du 3<sup>ème</sup> trimestre pour éviter une immunodéficience acquise du nouveau-né
  - La reprise thérapeutique est possible dès l'accouchement malgré l'allaitement (recommandation de la BSR, controversée par le CRI)
- Biothérapies chez les patients âgés (classe I / niveau A)
  - Les recommandations générales sont indépendantes de l'âge, les schémas thérapeutiques restent les mêmes (CRI)

### 3.1.2. Arthrite psoriasique

Les modalités de traitement de l'arthrite psoriasique sont beaucoup moins bien cadrées du fait de l'hétérogénéité du phénotype. Nous distinguons entre formes oligo- et polyarticulaires périphériques, formes surtout axiales, formes à présentation extra-articulaire (enthésites, dactylites, prédominance cutanée).

Peu de travaux prospectifs randomisés sont disponibles avec les DMARDS synthétiques (32).

Le méthotrexate reste (par analogie à la PR) un golden standard dans les formes périphériques (33) avec rechange possible au leflunomide (34). Aucun travail prospectif n'a permis de démontrer un effet sur l'évolution destructrice radiologique.

Les formes axiales sont traitées par défaut par AINS et salazopyrine (par analogie à la spondylarthrite ankylosante) avec très peu de résultats objectifs publiés (35) (36).



Les critères d'évaluation et de suivi sont appliqués en fonction du phénotype :

- Paramètres individuels (articulations douloureuses et gonflées, échelles visuelles analogues patient-clinicien, biologie inflammatoire VS et CRP, PASI pour l'évaluation dermatologique)
- Paramètres composites
  - DAS28 pour les formes polyarticulaires périphériques. Ceci ne tient pas compte des atteintes très fréquentes et parfois prédominantes des membres inférieurs et des localisations extra-articulaires
  - BASDAI pour les formes axiales
  - PsARC
  - HAQ
- Les critères de rémission sont adaptés au phénotype (37).

**a) Questions essentielles pour l'utilisation des biothérapies dans l'arthrite psoriasique :**

- Quand introduire une biothérapie ? (classe I / niveau A)
  - EULAR a publié des recommandations en 2012 (38). Dans les formes périphériques utilisation après échec d'un DMARD (méthotrexate, leflunomide, salazopyrine ou cyclosporine A).
  - Dans les formes axiales et /ou surtout extra-articulaires utilisation possible des biothérapies en première intention.
  - Dans les formes à mauvais pronostic (polyarticulaires très inflammatoires, destructions structurales, paramètres biologiques inflammatoires) utilisation possible des biothérapies en première intention.
- Quel est le premier choix de biothérapie ? (classe I / niveau A)
  - Les anti-TNF, sans préférence particulière (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab).
  - Des effets sur la destruction articulaire sont démontrés avec tous les produits.
  - Le taux de maintenance est de plus de 70% après 3ans.
  - Les études en cours avec les autres biothérapies (abatacept, tocilizumab) sont prometteuses.
- Quelle alternative biologique en cas de non-réponse au premier choix ? (classe IIa / niveau B-C)
  - 2<sup>ème</sup>, voir 3<sup>ème</sup> anti-TNF.
  - Association avec un DMARD synthétique ?
- Est-ce qu'il faut associer DMARD et biothérapies ? (classe I / niveau B)
  - Contrairement à la PR les monothérapies biologiques sont efficaces
  - Méthotrexate peut être utile sans être obligatoire (registres BIOBASDER, DANBIO, BSRBR).
- Est-ce qu'il y a des études comparatives ?
  - Pas de données publiées actuellement.
- Peut-on arrêter la biothérapie ? (classe IIa / niveau B)
  - Jusqu'à 40% des rhumatismes psoriasiques peuvent être sevrés après 3-4 ans de rémission ou contrôle majeur.



**b) Situations particulières sous biothérapies dans l'arthrite psoriasique :**

Devant l'absence de données suffisamment importantes spécifiques, les recommandations restent identiques à celles formulées pour la PR. (classe I / niveau C)

**3.1.3. La spondylarthrite ankylosante**

La spondylarthrite ankylosante (SAA) est la forme de référence des spondyloarthropathies axiales.

Définie selon les critères modifiés de New York (39), le pronostic fonctionnel de la maladie a été révolutionné par l'avènement des biothérapies. Malgré ceci, il n'y a pas de données scientifiques permettant d'affirmer un impact sur l'évolution péjorative structurale.

L'évaluation de la maladie et de l'impact thérapeutique est faite par des paramètres composites : BASDAI, BASFI, BASMI.

Les recommandations EULAR de 2010 (40) constituent une mise à jour des propositions de 2004.

**a) Questions essentielles pour l'utilisation des biothérapies dans la SAA :**

■ Quand introduire une biothérapie dans la SAA ? (classe I / niveau A-B)

- Dans les formes axiales pures, en cas d'échec aux AINS avec persistance d'une maladie active (BASDAI  $\geq$  4/10). Le recours à un DMARD (salazopyrine) n'est pas requis.
- Dans les formes à atteinte articulaire périphérique résistantes aux AINS et après un traitement (non obligatoire) par salazopyrine en échec après maximum 4mois.
- Dans les formes extra-articulaires (enthésite, dactylite, uvéite, psoriasis et IBD) en consensus avec les autres spécialités.
- Meilleurs résultats en introduction précoce avant 1 an d'évolution (41).

■ Quelle biothérapie est recommandée? (classe I / niveau A-B)

- Les anti-TNF (etanercept, adalimumab, golimumab et infliximab)
- Sans différence de résultats suivant les essais cliniques
- Préférence uniquement pour les anticorps monoclonaux en cas de IBD associée
- Pas de résultats concluants pour les autres biothérapies (abatacept (42) et rituximab (42)).

■ Est-ce qu'on peut switcher ? (classe IIa / niveau B-C)

- Un 2<sup>ème</sup> anti-TNF est surtout indiqué en cas d'échappement thérapeutique après bonne réponse initiale
- Pas de données disponibles sur un 3<sup>ème</sup> anti-TNF

■ Est-ce que les biothérapies influencent l'évolution structurale de la maladie ? (classe I / niv. A)

L'inflammation axiale objectivée par IRM est diminuée d'une façon très significative (43) mais la progression radiologique (ossification) n'est pas bloquée (44)

**b) Situations particulières sous biothérapies dans la SAA**

- Idem PR



### **3.1.4. Les spondyloarthropathies axiales**

Les critères ASAS de classification pour les spondyloarthropathies axiales (SpA) ont été publiées en 2009 (45) et permettent surtout de traiter précocement les atteintes axiales ne répondant pas encore aux critères modifiés de New York de 1984 pour la SAA. Entre 11 et 25% des SpA vont évoluer vers une SAA définie dans les 2 ans.

Une mise à jour des recommandations pour l'utilisation des anti-TNF dans les SpA date de 2011 (46). Points essentiels (*classe I / niveau A-B*):

- Toutes formes confondues, l'absence de réponse à 2 AINS pris pendant  $\geq 4$  semaines (BASDAI  $\geq 4/10$ ) permet d'introduire un anti-TNF
- Pas de nécessité de passer par un DMARD dans les formes axiales pures
- Essai recommandé par un DMARD (de préférence salazopyrine) dans les formes avec arthrites périphériques et passage à un anti-TNF en cas d'échec à 3 mois
- Dans les formes à enthésites, utilisation d'un anti-TNF en cas d'échec des thérapies locales (infiltrations aux stéroïdes)
- Évaluation de la réponse thérapeutique à faire après maximum 12 semaines
- Amélioration requise de 50% au BASDAI et avis d'expert en faveur du maintien thérapeutique
- Données publiées uniquement pour les anti-TNFs
- Pour les SpA secondaires aux MICI les recommandations sont celles des pathologies intestinales

## **3.2. Aspects spécifiques aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (54) (55) (56) (57) (58)**

Les considérations ci-dessous se limitent aux anti-TNF enregistrés pour le traitement des MICI au Luxembourg, à savoir l'adalimumab (HUMIRA®), le golimumab (SIMPONI®) et l'infliximab (REMICADE®) ainsi qu'à l'anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$  vedolizumab (ENTYVIO®).

Au vu des résultats des études « pivot » et en l'absence d'études comparatives directes, on peut admettre que ces molécules ont une efficacité ainsi qu'un profil de sécurité similaires.

Le choix de prescription de l'une ou de l'autre de ces molécules dépend de la préférence individuelle du prescripteur respectivement du patient, concernant le produit, la voie et le rythme d'administration choisis.

### **3.2.1. Molécules disponibles en gastroentérologie (classe I / niveau A)**

On rappelle ici les schémas d'administration usuels en pathologie digestive, valables aussi bien pour la maladie de Crohn que pour la RCUH, pour ces médicaments :

- Adalimumab

Traitement d'induction par injection sous-cutanée de 160 mg à J1, puis 80 mg à J14. Pour les répondeurs : traitement d'entretien par 40 mg toutes les 2 semaines

- Golimumab

Traitement d'induction par injection sous-cutanée de 200 mg à J1, puis 200 mg à J15, puis 100 mg (patients > 80 kg) ou 50 mg (patients < 80 kg) toutes les 4 semaines



■ **Infliximab**

Traitement d'induction par perfusion intraveineuse en milieu hospitalier de 5 mg/kg à J1, à J14, puis à J45. Pour les répondeurs: traitement d'entretien par 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

■ **Vedolizumab**

Traitement d'induction par injection intraveineuse en milieu hospitalier de 300 mg à J1, à J 15 puis à J45. Pour les répondeurs : traitement d'entretien par 300 mg IV toutes les 8 semaines.

DCI	Nom commercial	Posologie habituelle	Induction	Indication
Infliximab	REMICADE®	5 mg/kg IV tous les 2 mois	1 <sup>ère</sup> dose J1, 2 <sup>e</sup> dose J14, 3 <sup>e</sup> dose J45	Crohn RCUH
Adalimumab	HUMIRA®	40 mg sous-cutané toutes les 2 semaines	160 mg J1, 80 mg J14	Crohn RCUH
Golimumab	SIMPONI®	50-100 mg sous-cutané toutes les 4 semaines	200mg J1, 200 mg J15	RCUH
Vedolizumab	ENTYVIO®	300 mg IV toutes les 8 semaines	300 mg J1 300 mg J15 300 mg J45	Crohn RCUH

### 3.2.2. Indications reconnues

#### a) **Maladie de Crohn (47) (classe I / niveau A)**

L'efficacité des anti-TNF est surtout nette en présence de facteurs de mauvais pronostic ou de manifestations inflammatoires extra-digestives qui peuvent donc faire discuter leur utilisation précoce (stratégie top-down). (48)

On reconnaît comme facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic: jeune âge au début de la maladie (< 40 ans), maladie étendue, nécessité d'une corticothérapie initiale, maladie périanale dès le diagnostic (49). D'autres facteurs de progression péjorative avec nécessité de chirurgie ou apparition de sténoses et de fistules ont été isolés dans une étude de population norvégienne : patients de < 40 ans, atteinte de l'intestin grêle, phénotype sténosant ou fistulisant dès le diagnostic, présence d'anticorps ASCA (50). Ces patients justifient d'un traitement immunomodulateur précoce.

■ Maladie luminale active, modérée ou sévère, avec une des caractéristiques suivantes :

- Corticorésistance
- Corticodépendance
- intolérance aux corticoïdes

- intolérance aux immunosuppresseurs

Indépendamment de la prise conjointe ou antérieure d'immunosuppresseurs

→cortico-résistance = maladie active malgré prise de prednisolone 0,75 mg/kg/jour > 4 semaines



→cortico-dépendance = impossibilité de réduire la dose de prednisolone < 10 mg/jour endéans 3 mois sans poussée ou rechute avant 3 mois d'intervalle sans corticoïdes

Les molécules enregistrées dans cette indication sont l'infliximab, l'adalimumab et le vedolizumab. Le bénéfice est prouvé dans les localisations iléo-coliques, coliques, jéjuno-iléales, gastroduodénales et œsophagiennes (51) (52) (53) (54).

■ Maladie fistulisante périanale ou non-périanale

Bénéfice prouvé des anti-TNF sur le taux de fermeture des fistules (47). Néanmoins on sait que le trajet fistuleux ne disparaît pas. On propose à l'heure actuelle des schémas thérapeutiques combinés anti-TNF et chirurgie de drainage, respectivement d'occlusion des fistules, parfois en plusieurs temps opératoires. Un avis spécialisé est indispensable dans cette situation.

Il n'existe aucune donnée concernant le vedolizumab dans la maladie de Crohn fistulisante.

**b) RCUH (58) (classe I / niveau A)**

Par analogie à la maladie de Crohn, on a pu isoler des facteurs de mauvais pronostic dans la RCUH, qui pourraient justifier un recours précoce aux immunomodulateurs.

Les patients âgés de < 40 ans au diagnostic, une atteinte initiale étendue, une poussée sévère inaugurale, un syndrome inflammatoire sévère augmentent le risque de colectomie (55). Une RCUH active durant les 3 premières années et l'absence de cicatrisation muqueuse ont un risque évolutif plus sévère (55). L'existence d'atteintes extradiigestives est également reconnue comme facteur de risque évolutif péjoratif (colectomie, cancer).

■ Colite aiguë sévère résistante aux corticoïdes

L'infliximab (5 mg/kg) est reconnu comme traitement efficace de la colite aiguë grave (quelle qu'en soit l'étendue) ne répondant pas à 3 jours de corticothérapie intensive par voie intra-veineuse, en alternative à la cyclosporine IV, avant une colectomie en urgence (56). Celle-ci sera à envisager en cas de non-amélioration après un délai de 3 jours supplémentaires sous anti-TNF, respectivement en cas d'aggravation rapide du patient.

■ Colite cortico-résistante ou cortico-dépendante

L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le vedolizumab sont reconnus comme traitement de la RCUH (quelle qu'en soit l'étendue) résistante ou dépendante à une corticothérapie par voie orale (57) (58).

■ Colite résistante aux immunosuppresseurs

L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le vedolizumab sont reconnus comme traitement de la RCUH (quelle qu'en soit l'étendue) résistante à un traitement immunosuppresseur conventionnel (azathioprine/6-mercaptopurine ou méthotrexate) (57) (58).

**c) Colites microscopiques (classe IIb / niveau C)**

Pas d'indication reconnue, mais il existe des études rétrospectives positives en cas de cortico-résistance.





### 3.2.3. Monothérapie ou traitement combiné ? (classe I / niveau B-C)

D'après certaines études pharmacologiques, la prescription conjointe d'un immunosuppresseur conventionnel (azathioprine ou méthotrexate) pourrait avoir l'avantage de diminuer l'immunogénicité du médicament anti-TNF (59) (60). En réduisant ainsi l'apparition d'anticorps anti-anti TNF, on pourrait augmenter l'efficacité du traitement.

- Dans la maladie de Crohn : une étude randomisée (61) a permis de démontrer que l'utilisation combinée d'infliximab avec l'azathioprine durant 6 mois au moins obtient significativement plus de réponses cliniques et de rémissions qu'une monothérapie de l'un ou l'autre des 2 médicaments. De même, la cicatrisation muqueuse est significativement meilleure sous traitement combiné. A remarquer qu'il s'agit d'une population de patients très sélectionnée, car naïve à tout traitement préalable. Les analyses post hoc des premières études prospectives utilisant l'infliximab allaient dans le même sens, mais elles sont contredites par une étude de cohorte (62). On recommande de peser soigneusement dans chaque cas particulier (notamment chez les sujets jeunes de sexe masculin) les risques potentiels d'une double immunosuppression avant une prescription combinée prolongée (> 6 mois) (cf plus loin situations spéciales – oncologie). Une étude récente indique que le méthotrexate en combinaison avec l'infliximab n'apporte probablement que peu de bénéfice par rapport à la monothérapie dans la maladie de Crohn (63).
- Dans la RCUH, une étude similaire a permis de constater qu'une bithérapie infliximab-azathioprine a induit plus de réponses et rémissions cliniques à 16 semaines, ainsi que plus de cicatrisations muqueuses qu'une des 2 molécules utilisée seule (64).
- Concernant l'adalimumab, la monothérapie est considérée comme traitement standard, conformément aux analyses post hoc des premières études prospectives. Notons l'absence d'études prospectives randomisées ayant spécifiquement étudié une monothérapie versus une thérapie combinée. Une étude rétrospective montre qu'une thérapie combinée permet de diminuer le nombre de patients ayant besoin d'une intensification du traitement en cas d'échec de la posologie standard (59). Il est néanmoins permis de penser qu'un traitement combiné est plus efficace qu'une monothérapie (60).
- Concernant le vedolizumab, on recommande une utilisation en monothérapie, en l'absence de données concernant d'éventuels traitements combinés.

Données de la littérature concernant l'impact d'un traitement combiné anti-TNF avec immunosuppresseurs en 2015 (60)

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab
Pharmacocinétique	COMBO	COMBO	COMBO
Induction réponse	COMBO	COMBO	Incertain
Maintien réponse	COMBO	Incertain	Incertain
Nécessité escalation de dose	Incertain	Incertain	Pas de données
Nécessité de chirurgie	Incertain	Incertain	Pas de données

- Risques spécifiques d'un traitement combiné

Selon certaines études, le risque d'infection sévère pourrait être légèrement accru par l'adjonction d'un immunosuppresseur à l'anti-TNF (60); néanmoins





le sur-risque très notable dû à une cortico-thérapie conjointe est potentiellement réduit par l'effet d'épargne en corticoïdes autorisé par l'immunothérapie.

La peur de la lymphogénèse représente un écueil fréquent en pratique courante. Malgré la rareté absolue de cette éventualité, il faut reconnaître que le sur-risque de développement d'un lymphome est accru par rapport à la population générale (d'un facteur 2-10 selon les études), mais le traitement combiné n'est pas plus dangereux qu'une monothérapie par immunosuppresseurs seuls (60), surtout en ce qui concerne les thiopurines. La seule exception est représentée par les lymphomes hépato-spléniques (cf plus loin) (65) (60) (66). Rappelons qu'une monothérapie par anti-TNF seuls n'induit pas plus de lymphomes (cf partie commune).

En pratique, on peut donc recommander une bithérapie, durant les 6 premiers mois du traitement au moins, aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCUH, au vu d'une diminution de l'immunogénicité ainsi que de l'amélioration de l'efficacité thérapeutique. Cette recommandation est basée sur des preuves scientifiques concernant l'infliximab, paraît également licite pour l'adalimumab et le golimumab en 2015, malgré l'absence de preuve scientifique évidente (60). Le meilleur immunosuppresseur semble être l'azathioprine, alors que le méthotrexate pourrait être favorisé chez les patients masculins jeunes, en raison du risque de lymphome hépato-splénique. La poursuite du traitement combiné se discutera ensuite selon le terrain et la réponse au traitement (60).

Par contre, le traitement par vedolizumab est recommandé en monothérapie en 2015.

Il n'y a aucune donnée concernant une éventuelle association de deux biothérapies dans les MICI en 2015.

### **3.2.4. Suivi durant le traitement**

On recommande un suivi particulièrement intensif des patients traités par immunosuppresseurs et biothérapies.

#### **a) Suivi clinique (classe I / niveau A)**

On insiste sur le suivi régulier spécifique aux situations de MICI, à savoir symptomatologie digestive, qualité de vie, survenue d'effets secondaires, risques carcinologiques digestifs et extra-digestifs (examen dermatologique et gynécologique annuel).

#### **b) Investigations spécifiques (classe IIa / niveau C)**

Un suivi biologique régulier est conseillé, comportant NFS, CRP et paramètres nutritionnels, tests hépatiques tous les 3 à 4 mois. Un dosage régulier de la calprotectine fécale est conseillé, même en l'absence d'efficacité clinique prouvée. Une élévation de la calprotectine fécale préfigure en général une poussée clinique.

Le rythme du suivi radiologique et endoscopique est laissé à l'appréciation du spécialiste. Une coloscopie régulière haute définition avec chromoendoscopie systématique et biopsies dirigées est recommandée de façon annuelle pour les patients souffrant de RCUH ou de maladie de Crohn du côlon après 10 ans d'évolution de la maladie, respectivement plus tôt en fonction de l'anamnèse familiale ou de la présence de lésions pré-cancéreuses (47) (57).



### c) Scores

On recommande vivement l'utilisation de scores cliniques/endoscopiques simples permettant de suivre plus objectivement l'évolution des MICI.

- Maladie de Crohn
  - Score de Harvey Bradshaw (clinique)
  - Score endoscopique CDEIS
  - Score endoscopique de Rutgeerts (situations post-opératoires)
- RCUH
  - Score de Mayo (clinique et endoscopique)
  - Score endoscopique UCEIS

### d) Rémission (classe IIa / niveau C)

Le but ultime du traitement par biothérapie est la cicatrisation muqueuse. On a pu démontrer que le pronostic de la maladie est meilleur dans ce cas de figure (47) (57). La définition en est l'appréciation endoscopique. Il n'existe pas de critères anatomo-pathologiques stricts pour ce paramètre. On valide à l'heure actuelle des scores composites (cliniques, radiologiques et endoscopiques) tels que le score de Lémann (pour la maladie de Crohn) qui permettront de mieux suivre les patients.

## 3.2.5. Situations spéciales

### a) Maladie de Crohn

#### ■ Situation péri-opératoire (classe IIb / niveau C)

Aucune étude prospective n'est disponible.

Les résultats d'études cas-témoins rétrospectives, respectivement de plusieurs méta-analyses, concernant dans la grande majorité des patients traités en préopératoire par l'infliximab, sont parfois contradictoires. Dans la maladie de Crohn, il existe possiblement un risque modérément plus élevé (RR de 1.5 à 2) de complications post-chirurgicales infectieuses, surtout à distance du site opératoire (67; 68).

Le risque est donc nettement moins important que rapporté dans les séries de patients orthopédiques.

Il n'existe que très peu de données concernant l'utilisation de l'adalimumab et encore moins du vedolizumab en préopératoire. Les résultats rapportés sont similaires aux données rapportées avec l'infliximab.

Même si le sur-risque semble donc faible, la prudence fait recommander un intervalle sans anti-TNF de 4 à 5 demi-vies (en moyenne de 4 semaines) avant ou après chirurgie. En tout cas il n'y a aucune contre-indication formelle de chirurgie en cas d'utilisation préalable d'un anti-TNF (67).

Il existe un risque très élevé de récurrence inflammatoire après résection chirurgicale en cas de maladie de Crohn. L'identification de patients à risque (essentiellement tabagisme, maladie pénétrante, nécessité de résections antérieures) doit faire proposer un traitement préventif efficace. Plusieurs études ont ainsi démontré que les anti-TNF sont de loin les thérapies les plus puissantes dans cette situation, comparativement à l'azathioprine respectivement les antibiotiques et les dérivés 5-ASA. (69)



■ Grossesse et allaitement (classe IIb/ niveau C)

Les anti-TNF sont classés par la FDA en catégorie B de risque durant la grossesse et l'allaitement et ne sont donc pas contre-indiqués durant la grossesse en cas de MICI. On recommande par contre un arrêt au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pour éviter une immunosuppression profonde du nouveau-né.

Il n'existe que très peu de données concernant l'utilisation du vedolizumab durant la grossesse. De ce fait, on déconseille son utilisation sauf en cas de nécessité absolue. En cas de traitement par anti-TNF durant toute la grossesse, des vaccins vivants sont formellement contre-indiqués chez le nouveau-né durant 6 mois.

On signale un cas de BCGite disséminée mortelle survenue chez un nouveau-né de 3 mois après vaccination par BCG alors que sa mère était traitée durant toute la grossesse par infliximab (70).

■ Situations oncologiques (classe IIb / niveau A)

Des études de registres de population ainsi que plusieurs méta-analyses n'ont pas permis de détecter une incidence globale plus élevée de cancers à moyenne échéance chez les patients souffrant de MICI et traités par anti-TNF (65) (60) (71).

Il est néanmoins prouvé que les traitements anti-TNF augmentent le risque d'apparition des cancers de la peau non-mélanomiques en cas d'utilisation conjointe aux immunosuppresseurs classiques.

Alors que le risque de survenue de lymphomes non-hodgkiniens est notablement plus élevé avec l'utilisation de thiopurines seules (RR de 3 à 5), ce risque n'est pas plus important que dans la population MICI générale en cas de prescription d'anti-TNF en monothérapie. Par contre il a été décrit un risque plus important chez de jeunes patients (<35 ans) de sexe masculin de survenue de lymphomes hépato-spléniques (pathologie exceptionnelle mais gravissime) en cas de prescription conjointe de thiopurines et d'anti-TNF.

On discute actuellement une incidence légèrement plus élevée de mélanomes, de cancers urothéliaux et de cancers du col de l'utérus en cas d'utilisation des anti-TNF (seuls ou en combinaison). Aucune étude prospective fiable n'est cependant disponible.

En cas de survenue d'un cancer sous traitement par anti-TNF, on recommande actuellement d'interrompre ce traitement pour une durée qui reste à définir selon le cas particulier du patient, du type de cancer et de l'avis du spécialiste oncologue (65) (71).

En cas d'antécédent de cancer, on recommande en général un délai de carence de 5 ans avant de pouvoir débuter une biothérapie. Cette attitude est néanmoins à discuter au cas par cas selon l'avis du médecin oncologue (65) (71).

**b) RCUH**

■ Situation péri-opératoire (classe IIb / niveau C)

Aucune étude prospective n'est disponible.

Les résultats d'études cas-témoins rétrospectives, respectivement de plusieurs méta-analyses, concernant dans la grande majorité des patients



traités en préopératoire par l'infliximab, sont contradictoires. Il ne semble pas exister de sur-risque infectieux en cas d'exposition aux anti-TNF avant une intervention chirurgicale pour RCUH (colectomie totale). Il existe possiblement un risque modérément plus élevé de complications post-chirurgicales précoces d'ordre général (67) (72).

On recommande par précaution de favoriser un intervalle sans anti-TNF de 4 semaines avant ou après chirurgie. En tout cas il n'y a pas de contre-indication chirurgicale en cas d'utilisation préalable d'un anti-TNF (67)

- Grossesse : cf. maladie de Crohn
- Situations oncologiques : cf. maladie de Crohn

### **3.2.6. Que faire en cas d'échec thérapeutique ?**

#### **a) Non-réponse primaire (classe IIa / niveau C)**

Définie arbitrairement après un délai fixé à environ 4 demi-vies du médicament concerné. En pratique, on peut admettre un délai de 12 semaines environ. Cette situation concerne environ un tiers des patients.

Elle doit surtout faire rechercher des lésions anatomiques irréversibles (sténoses, cancer), des infections (abcès ; surinfection par CMV ou clostridium), respectivement une erreur de diagnostic.

En principe on devrait recommander de choisir un traitement de mécanisme d'action différent ; à savoir utilisation du vedolizumab (anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ) à la place d'un anti-TNF ou vice-versa. Il paraît néanmoins aussi licite de procéder d'abord à une augmentation de dose ou l'essai d'un 2<sup>e</sup> anti-TNF (« switch »), voire l'ajoute d'un immunosuppresseur (azathioprine), mais aucune préférence n'est documentée de façon évidente pour l'une ou l'autre de ces deux solutions.

#### **b) Perte de réponse ou non-réponse secondaire (classe IIa / niv. C)**

Elle concerne 15 à 30 % des patients sur un an (73) (74).

Elle doit faire réévaluer l'activité de la maladie, la compliance au traitement, faire rechercher des complications (sténose, cancer ou abcès) avec éventuelle indication de traitement chirurgical.

On peut dans cette situation rechercher des anticorps anti-anti TNF et de procéder à un dosage du taux résiduel de médicaments (« trough level ») (75). Ces dosages sont disponibles pour l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab. En cas de taux résiduel trop faible, on propose d'optimiser le traitement, à savoir en premier lieu de diminuer l'intervalle d'administration (administration hebdomadaire d'adalimumab respectivement toutes les 6 à 4 semaines pour l'infliximab ou toutes 4 semaines pour le vedolizumab) ou en 2<sup>e</sup> option d'augmenter la dose de médicament. En cas de présence d'anticorps anti-médicament, il semble par contre plus logique de « switcher » vers un autre anti-TNF (chances de réponse entre 30 et 50 %) respectivement de changer de classe de médicament. Une alternative pourrait être la rajoute d'un immunosuppresseur classique (azathioprine) (75). Aucune étude prospective ne permet à l'heure actuelle de valider l'une ou l'autre approche dans ces situations.



Proposition d'algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous anti-TNF en fonction des dosages de médicaments et d'anticorps anti-médicament de la molécule (d'après Roblin et al.)

	Anticorps anti-médicament négatifs	Anticorps anti-médicament positifs
Taux résiduels élevés	Changer de classe	Contrôler - si positif : Changer de classe
Taux bas ou indétectables	Optimiser	Changer d'anti-TNF ou ajouter un immunosuppresseur

**c) Intolérance (classe IIa / niveau C)**

Un switch vers une autre classe thérapeutique semble logique.

En cas d'intolérance d'un anti-TNF, un switch vers 2<sup>e</sup> anti-TNF est possible, malgré un risque élevé de voir apparaître des effets secondaires identiques.

**d) Désescalade et arrêt de l'anti-TNF (classe IIa / niveau C)**

Il existe une seule étude concernant l'arrêt de l'anti-TNF (infliximab) dans la maladie de Crohn traitée par bithérapie (76). En cas d'arrêt de l'anti-TNF, une rechute survient dans quasiment 50 % des cas à 1 an. Certains facteurs pronostiques de non-rechute ont pu être identifiés. Un redémarrage du traitement par infliximab reste possible.

Dans la RCUH, aucune étude de retrait de l'anti-TNF n'est disponible.

Un taux résiduel élevé d'anti-TNF associé à une rémission clinique stable peut faire discuter une désescalade ciblée sur les taux résiduels notamment chez les sujets ayant un traitement optimisé (77)

### 3.3. Aspects spécifiques au psoriasis cutané (85) (86) (87) (88) (89)

#### 3.3.1. Indication des biothérapies dans le psoriasis cutané (classe I/niv. A)

Nous nous restreindrons aux indications chez le sujet adulte.

Pour information, il existe une indication pédiatrique pour l'étaanercept chez l'enfant à partir de 6 ans présentant un psoriasis en plaque sévère chronique.

L'indication d'une biothérapie est réservée aux formes de psoriasis en plaque modéré à sévère, chronique, en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques, parmi lesquels la ciclosporine, le méthotrexate (MTX), l'acitrétine ou l'isotrétinoïne, la photothérapie. L'acide fumarique (Fumaderm®) n'est pas cité dans la liste des traitements systémiques, probablement en raison de son utilisation presque exclusive à l'Allemagne. Ce traitement pourrait être ajouté à la liste, sachant qu'il est disponible au Luxembourg sur base d'un avis dermatologique motivé.

L'échec est défini par l'absence de réponse clinique :

- MTX à la dose de 15mg/s pendant 3 mois
- ciclosporine 2,5 à 5 mg/kg/j pendant 2 mois
- acitrétine à la dose maximale tolérée (chéillite nette mais supportable) pendant 3 mois (90)



- acide fumarique (Fumaderm®) à la dose maximale tolérée (de 120mg à 720mg / jour) pendant 4 mois

Le 1er décembre 2015, un anticorps monoclonal neutralisant l'interleukine-17A (IL-17A) entièrement humanisé, le secukinumab (Cosentyx), vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché au Luxembourg. Son indication diffère singulièrement des autres biothérapies puisqu'il pourra être proposé aux patients présentant un psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Il se situe donc au même niveau que le MTX, la ciclosporine, l'acitrétine et l'acide fumarique. En raison de sa nouveauté, il apparaît difficile de préciser sa place dans l'arbre décisionnel par rapport aux autres traitements systémiques. Cependant, compte tenu des données des 5 études de phase III (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE et SCULPTURE) qui indiquent, pour la dose retenue de 300mg, à la 12<sup>ème</sup> semaine un PASI 75 et 90 respectivement à 75% et 57% et à la semaine 52 un PASI 75 et 90 à 76% et 62,5%, le secukinumab est amené à changer nos habitudes de prescription. Il est important de noter que ces chiffres ne semblent pas différer si le patient a été traité au préalable par un autre traitement systémique ou une autre biothérapie.

L'évaluation de la sévérité relative de la forme de psoriasis est basée sur :

- PASI  $\geq$  10 ou BSA  $\geq$  10% si PASI non applicable
- DLQI > 10. Score subjectif permettant néanmoins de mieux évaluer l'impact des localisations acrales (paumes-plantes-visage-cuir chevelu-génitale-inguinale et périanale-unguéale) sur la qualité de vie des patients. D'autant plus que ces formes cliniques répondent souvent mal aux traitements conventionnels.
- formes à contrôler rapidement/formes instables.

Il n'y a pas de formes cliniques de psoriasis qui répondent électivement aux biothérapies ou qui justifient la prescription d'une biothérapie en première ligne comme c'est le cas pour le psoriasis pustuleux généralisé et l'acitrétine (91).

### **3.3.2. Intérêt particulier des biothérapies dans le psoriasis cutané**

- chez les patients ayant des histoires médicales compliquées et prenant de multiples médications car les biothérapies n'induisent en général pas d'interaction médicamenteuse.
- facilité d'administration.

### **3.3.3. Risques**

- modification en partie de nos règles de prescription basées sur la rotation entre les différents traitements systémiques disponibles afin de limiter l'accumulation des effets secondaires propres de chaque molécule. D'autant plus que le patient apprécie la relative simplicité des modalités d'administration des biothérapies, exception faite de l'infliximab.
- effets secondaires en cours d'évaluation avec un recul insuffisant et des populations de sujets traités différentes d'une spécialité à l'autre rendant l'interprétation des données de la littérature dermatologique, gastroentérologique et rhumatologique difficilement comparable.

Le psoriasis est certes une pathologie bénigne mais avec un retentissement psycho-social important justifiant une escalade thérapeutique dont le prescripteur





doit évaluer le rapport bénéfice/risque et a le devoir d'information auprès du patient.

#### **3.3.4. Choix d'un traitement biologique (classe I / niveau A)**

- **Etanercept :**

Protéine de fusion, récepteur soluble p75 du facteur de nécrose tumoral exerçant une inhibition compétitive, respectueuse de la fonction physiologique du TNF.

- **Adalimumab et Infliximab :**

Anticorps monoclonaux anti TNF alpha se liant de façon irréversible au TNF, expliquant une inhibition plus puissante mais perturbant les fonctions physiologiques du TNF, notamment responsable de la formation des granulomes, barrière de protection contre les infections intracellulaires.

- **Ustekinumab :**

anticorps monoclonal humain ciblant la sous unité protéine 40 commune des interleukines 12 et 23

- De nouvelles thérapies biologiques sont actuellement en cours d'évaluation (phase II et III) inhibant soit l'interleukine 23/p19 (guselkumab, tildrakizumab) soit l'interleukine 17 (brodalumab, ixekizumab et secukinumab).

Le **secukinumab** est un anticorps monoclonal IgG1/k entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise.

L'étanercept et l'adalimumab sont des molécules constituées de fragments protéiques exclusivement humains. En théorie pour l'adalimumab et en pratique pour l'étanercept, on peut proposer des pauses thérapeutiques (arrêt et reprise du traitement) chez un patient traité au long cours avec ces 2 molécules.

L'infliximab comporte des fragments d'origine murine. Le schéma intermittent avec arrêt et reprise n'est pas recommandé. Il favoriserait les accidents d'intolérance et les immunisations contre la molécule avec une perte d'efficacité. (78) (79) (80) (81) (82)

Pour l'ustekinumab et le secukinumab, un traitement continu est recommandé.

#### **Efficacité attendue :**

Il est bien établi que les traitements biologiques ont modifié la prise en charge du psoriasis cutané permettant des rémissions temporaires rapportées dans 50 à 90% des cas (83).

- Etanercept =(50mg) 1 à 2 injections sous-cutanées par semaine les trois premiers mois, puis une injection par semaine en traitement d'entretien. Chez certains patients, il peut être nécessaire de maintenir la dose de 50mg deux fois par semaine en entretien après échec de la réduction de posologie
  - Schéma intermittent de 6 mois ou continu
  - résultat « retardé »
  - obtention d'une amélioration du PASI de 75% dans 49% des cas (schéma 50mgx2/semaine pdt 3 mois)
  - délai de récurrence (perte de 50% de l'amélioration du PASI) entre 70 et 90 jours après l'arrêt en cas de cure intermittente, sans rebond.





- Adalimumab =(40mg) 2 injections sous-cutanées à S0 puis, 1 injection à S1 et ensuite 1 injection toutes les deux semaines en continue.
  - Schéma continu bien qu'une interruption soit possible
  - Résultat plutôt rapide
  - Obtention d'une amélioration du PASI de 75% dans 71% des cas à 16 semaines
  - 30% de récurrence 5 mois après l'arrêt
- Infliximab = 5mg / kg en perfusion intraveineuse d'une durée de deux heures, en milieu hospitalier avec présence d'un équipement d'urgence permettant de traiter des réactions anaphylactiques. Trois perfusions aux semaines 0, 2 et 6, puis une perfusion toutes les huit semaines.
  - Schéma continu
  - Résultat rapide dès la deuxième semaine
  - Obtention d'une amélioration du PASI de 75% dans 80% des cas
  - Perte d'efficacité en partie corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab (19% des patients à 1 an)
- Ustekinumab = (45mg et 90mg) 1 injection sous-cutanée de 45mg à la semaine 0, 1 à la semaine 4 puis, 1 injection toutes les 12 semaines. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100kg, la dose par injection sous-cutanée est de 90mg suivant le même schéma de fréquence.
  - Schéma continu
  - Résultat « retardé »
  - Obtention d'une amélioration du PASI de 75% dans 72% des cas à 12 semaines
  - Le délai médian de rechute à l'arrêt est de 15 semaines.
- Sekukinumab 300mg en injection sous-cutanée administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 puis, tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine. Chaque dose de 300mg est administrée en deux injections de 150 mg.
  - Schéma continu
  - Résultat rapide (diminution de 50% du score PASI dès la 3<sup>ème</sup> semaine)
  - Obtention d'une amélioration du PASI de 75% et 100% respectivement dans 81,6% et 28,6% à 12 semaines. Le PASI 100 augmente à 41,6% à la 16<sup>ème</sup> semaine et semble se maintenir (39,2%) à la 52<sup>ème</sup> semaine.
  - Arrêt non recommandé dans l'état actuel des données de l'étude SCULPTURE.

### **3.3.5. Facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement**

#### **a) Les différentes formes de psoriasis (classe I / niveau C)**

En cas de psoriasis instable et rapidement évolutif, le choix se portera sur les molécules ayant une plus grande rapidité d'action : l'adalimumab, l'infliximab ou le sekukinumab.

En cas de rhumatisme psoriasique associé à des lésions cutanées actives, le choix se fera entre l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab. Pour le sekukinumab, des études de phase II suggèrent son efficacité dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.



**b) Les comorbidités (classe I / niveau C)**

Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre les différents agents biologiques en cas de comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires.

De plus, les biothérapies interagissent peu avec les autres molécules. Une baisse significative des leucocytes a été rapportée avec la prise concomitante de l'étanercept et de la sulfasalazine. Sur le plan psychiatrique, l'étanercept et l'ustekinumab ont une efficacité démontrée sur l'anxiété et la dépression associée au psoriasis modéré à sévère chez certains patients.

**c) Risques infectieux: (classe I / niveau C)**

En cas d'antécédent personnel de tuberculose et même après réalisation d'un traitement prophylactique de tuberculose latente réalisé selon les recommandations officielles, l'utilisation des anti-TNF alpha devra se faire avec prudence en privilégiant les inhibiteurs du récepteur soluble du TNF alpha c'est à dire l'étanercept par rapport aux anticorps car il est associé à un risque moins élevé de réactivation de la tuberculose. Le même choix doit s'appliquer en cas de voyages fréquents en zones d'endémies.

En cas d'administration de vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons et rubéole, fièvre jaune, varicelle) il est recommandé d'arrêter la biothérapie 5 demi-vies avant.

Les demi-vies d'élimination respectives sont:

- Pour l'étanercept : 3 jours
- Pour l'adalimumab : 9 jours
- Pour l'infliximab : 14 jours
- Pour l'ustekinumab : 21 jours
- Pour le sekukinumab : 27 jours

**d) Chirurgie (classe IIb / niveau C)**

Il est recommandé d'arrêter la biothérapie en cas de chirurgie

- avec risque septique sévère : 5 demi-vies
- sans risque septique sévère : 2 demi-vies

avant l'intervention.

**e) Patients et patientes en âge de procréer (Grossesse/allaitement) : (classe IIb / niveau C)**

La poursuite d'une biothérapie peut être discutée en fonction de la sévérité du psoriasis et en l'absence d'autres options thérapeutiques disponibles.

Les données de pharmacovigilance sont plutôt rassurante (catégorie B selon la FDA)

Des malformations principalement cardiaques (VACTREL syndrome) sous infliximab et étanercept ont été décrites mais ne justifiant en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse.

Pas de différence significative par rapport à l'allaitement et au passage dans le lait maternel. L'infliximab est indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées.

La conception est autorisée pour les hommes traités par anti-TNF alpha.



**f) Age avancé, insuffisance rénale, insuffisance hépatique (classe I / niveau A)**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

**g) Surcharge pondérale : (classe I / niveau A)**

En cas d'obésité significative (BMI>30), une moindre efficacité est parfois observée (98).

L'ajustement de la dose en fonction du poids peut alors devenir un avantage. C'est le cas pour l'infliximab et l'ustekinumab alors que l'éta nercept et l'adalimumab ont été étudiés à dose fixe indépendante du poids des patients.

**h) Profil de sécurité : (classe I / niveau C)**

Les données actuelles reposent principalement sur la pharmacovigilance réalisée par les firmes pharmaceutiques. Un recueil plus objectif des données relatives aux effets secondaires des biothérapies serait souhaitable notamment par la mise en place d'un registre national.

Ces données ne semblent pas montrer de différences majeurs entre les différentes molécules à l'exception du risque de tuberculose (cf risques infectieux).

Le choix de première intention se portera donc sur les molécules disponibles depuis le plus longtemps sur le marché (adalimumab, éta nercept et infliximab).

La possibilité d'administrer l'éta nercept de façon intermittente réduit sa toxicité cumulative à double titre en permettant également d'intégrer cette biothérapie dans la « rotation thérapeutique » avec les autres traitements systémiques non biologiques.

Pour le sekukinumab, les risques identifiés au cours des études de phase III sont les infections des voies respiratoires hautes et cutanéomuqueuses non graves à candida, l'hypersensibilité et une neutropénie de grade 2. Lorsque le sekukinumab est prescrit chez des patients ayant une maladie de Crohn, une exacerbation parfois graves de la maladie de Crohn a été observée et justifie une étroite surveillance chez ces patients.

**3.3.6. Comment débiter un traitement biologique après un traitement systémique conventionnel (classe IIa / niveau C)**

Arrêter le traitement systémique conventionnel 4 semaines avant l'introduction d'un traitement biologique (essentiellement pour la ciclosporine), à l'exception du méthotrexate.

L'intérêt est de minimiser le risque infectieux et de pouvoir évaluer l'activité basale du psoriasis.

La période d'arrêt de 4 semaines reste une recommandation, mais le traitement systémique conventionnel peut être maintenu dans certains cas si un risque d'atteinte sévère ou de maladie non contrôlée existe. L'arrêt du traitement systémique est alors réalisé lorsque l'efficacité de la biothérapie est établie.

**3.3.7. Echec d'une biothérapie (99) (100) (101)**

Il s'agit de la première cause d'arrêt d'une biothérapie.

Il existe deux types d'échecs :



- échec primaire correspondant à une réponse insuffisante après introduction du traitement
- échec secondaire correspondant à une perte d'efficacité avec le temps

#### **a) Echec primaire (classe I / niveau C)**

L'échec primaire est évalué à 20% des cas. L'échappement thérapeutique secondaire est plus difficile à évaluer et varie d'une molécule à l'autre.

Le délai moyen du maintien de la première ligne de biothérapie en dermatologie semble plus court qu'en rhumatologie. Il pourrait suggérer un profil de résistance secondaire plus marqué chez les patients « dermatologiques ».

Il est recommandé dans tous les cas d'échec ou de réponse thérapeutique insuffisante de rechercher une autre cause (syndrome dépressif sous-jacent, alcoolisme, infection intercurrente, ...) avant d'envisager une modification du traitement biologique.

L'évaluation de l'efficacité d'une biothérapie est à réaliser entre le 3ème et le 4ème mois, basée sur le PASI, le DLQI et si nécessaire sur le NAPSI pour l'atteinte unguéale et l'EVA pour le prurit.

Respectivement :

- adalimumab = 16 semaines
- etanercept = 12 semaines
- infliximab = 10 à 14 semaines
- ustékinumab = 16 à 28 semaines.
- sekukinumab = 16 semaines

L'objectif thérapeutique est l'obtention d'un PASI  $\geq 75$ .

En cas de PASI  $\geq 50$  et  $< 75$ , l'évaluation de la qualité de vie par le DLQI permet de guider le clinicien :

- DLQI  $\leq 5$  : continuer le traitement à l'identique.
- DLQI  $> 5$  : modifier le traitement en cours soit en augmentant la dose, soit en réduisant l'intervalle entre les doses, soit en ajoutant un traitement local, soit en changeant vers une autre molécule. L'adjonction d'un autre traitement systémique au traitement biologique en cours n'a pas été étudiée dans le psoriasis en plaque. Il est possible avec le MTX et semble envisageable avec les rétinoïdes. Il n'est pas recommandé avec la ciclosporine. Une durée courte de cette association et des doses plus faibles du traitement systémique sont à privilégier, « pour passer un cap ».

En cas de PASI  $< 50$ , l'attitude thérapeutique est la même que celle avec PASI  $\geq 50$  et  $< 75$  et DLQI  $> 5$ .

#### **b) Echec secondaire (classe II/ niveau C)**

Les auto-anticorps anti médicaments (ADAs) sont potentiellement observés avec tous les traitements biologiques du psoriasis et contribuent à limiter leur utilisation. Divers facteurs influençant l'immunogénicité expliquent que ces ADAs ne soient pas présents chez tous les patients et leur fréquence varie d'une molécule à l'autre (84).



La présence d'ADAs peut être associée à une perte d'efficacité le plus souvent secondaire pour les anticorps monoclonaux anti TNF-alpha et l'ustékinumab mais pas pour l'etanercept (85) (86).

Cependant, la seule présence d'ADAs dans le sérum des patients n'est pas toujours en rapport avec une perte de réponse clinique tant qu'elle n'est pas associée à une diminution de la fraction active du médicament en dessous du seuil thérapeutique (taux résiduel) (87) (88) (89).

Il est important de noter que dans certains cas les ADAs sont transitoires (89) (90).

Le principal élément déterminant l'apparition de ces ADAs est la structure propre de la molécule. L'adalimumab et l'ustékinumab complètement humanisés sont moins immunogènes que l'infliximab qui est chimérique. Les autres facteurs susceptibles d'influencer le risque de sensibilisation sont une dose faible et un schéma d'administration discontinu (91) (92).

Actuellement, la détection des ADAs n'est pas réalisée en routine mais est proposée par les firmes pharmaceutiques. Une évaluation objective de ces données corrélée aux données cliniques est nécessaire afin de démontrer l'intérêt de tel dosage dans la gestion des patients sous biothérapie. Le dosage du taux résiduel des médicaments reste le seul facteur prédictif de réponse clinique et pourrait permettre d'optimiser la dose thérapeutique comme cela a été proposé dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde (93) (94) (95).

Pour l'infliximab, la perte de réponse clinique est principalement liée au développement d'anticorps neutralisants anti-infliximab, encore appelés anticorps humains anti chimériques (HACAs). La Food and Drug Administration approuve un ajustement de la dose jusqu'à 10mg/kg et une périodicité des perfusions réduite à 4 semaines pour maintenir la réponse thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur tel que le MTX permet de diminuer la détection des HACAs dans le sérum des patients psoriasiques ce qui théoriquement allonge la durée de la réponse thérapeutique (96).

Peu d'études rapportent l'intérêt d'une telle attitude chez les patients présentant un psoriasis en plaques (97) (98) (99) et les données actuelles ne permettent pas de recommander systématiquement l'utilisation concomitante du MTX avec un traitement biologique dans le psoriasis (89) (84) (100).

Cependant, il semble raisonnable de proposer l'adjonction de MTX chez des patients présentant un psoriasis particulièrement difficile à contrôler, notamment après échec de plusieurs médicaments systémiques (biothérapies y compris) surtout si l'infliximab reste la seule option.

L'alternative serait de doser les HACAs en cas de perte de réponse secondaire et d'introduire le MTX si leur taux est très élevé. Si le taux est faible ou nul, la décroissance initialement de l'intervalle entre les perfusions d'infliximab (de 8 à 4 semaines) suivi secondairement de l'augmentation de la dose d'infliximab (de 5 à 10mg/kg) semble permettre de prolonger plus longtemps la durée du traitement que l'inverse (101).

Pour l'adalimumab, la discussion sur la perte d'efficacité secondaire repose sur les mêmes arguments notamment immunogénétiques que pour l'infliximab. L'adjonction de MTX est possible en cas de perte d'efficacité clinique mais n'est pas recommandée notamment pour limiter l'apparition des HACAs. Une réduction de l'intervalle entre les injections d'adalimumab de 2 à 1 semaine est possible mais les données concernent essentiellement la polyarthrite rhumatoïde.



Pour l'ustékinumab, une perte d'efficacité clinique est parfois observée quelques jours ou quelques semaines avant la prochaine injection. Un effet de « fin de dose » est l'explication la plus souvent avancée. Il est possible de réduire l'intervalle entre les injections à 8 semaines. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à augmenter la dose de 45mg à 90mg sauf dans les cas où le poids du patient est inférieur mais proche de 100kg. L'adjonction de MTX en cas de présence de d'HACAs associée à une perte d'efficacité clinique n'a pas été étudiée.

Pour l'etanercept, il n'y ne semble pas y avoir de bénéfice à modifier la fréquence ou la dose des injections au-delà de 50mg X 2 / semaine. L'adjonction de MTX en cas de perte d'efficacité secondaire n'a pas été étudiée.

Pour le sekukinumab, moins de 1% des patients a développé des anticorps dirigés contre le sekukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. La moitié de ces anticorps étaient neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques.

### **3.3.8. Passage d'un traitement biologique à un autre (classe IIb / niveau C)**

La période d'interruption entre deux traitements biologiques correspond à 4 demi-vies de la molécule arrêtée afin de ne pas associer deux traitements biologiques chez un même patient. Cependant, il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour recommander formellement ces modalités plutôt que d'autres. Chez un malade en non réponse thérapeutique, avec un psoriasis évolutif, on peut être amené à instaurer la biothérapie dans des délais plus courts.

La réponse clinique en cas de « switch » d'un anti TNF-alpha vers un autre semble dépendre de la raison pour laquelle le premier a été stoppé (120) (121).

Le second anti TNF-alpha pourrait être plus efficace si la cause d'arrêt du premier est une perte de réponse secondaire ou un effet secondaire. L'immunogénicité pourrait être l'une des explications ; un switch vers l'etanercept chez un patient ayant développé des ADAs sous adalimumab ou sous infliximab est associé à une meilleure réponse que sans (122) (123).

Si la cause de l'arrêt de l'anti TNF-alpha est un échec primaire, il serait prédictif d'une moins bonne réponse thérapeutique d'un « switch » vers un deuxième anti TNF-alpha (124). Le choix de seconde intention pourrait alors se porter plutôt sur l'ustékinumab.

### **3.3.9. Combinaison d'un traitement systémique conventionnel et d'un traitement biologique (classe IIa / niveau C)**

Il existe plusieurs arguments pour envisager de telles associations (102).

Historiquement, la combinaison des agents biologiques avec le MTX a montré ses intérêts multiples dans le rhumatisme psoriasique (synergie, réduction de la toxicité, réduction de l'immunogénicité...) (103) (104).

D'autres études suggèrent une réduction du risque cardiovasculaire chez les patients traités par MTX ou anti TNF –alpha pour un psoriasis (105).

Les traitements biologiques augmentent le risque de carcinomes cutanés non mélanocytaires sachant que les rétinoïdes oraux diminuent ce risque (106) (107) (108).

Récemment, une conférence de consensus européenne a recommandé de discuter l'intérêt d'une thérapie combinée chez certains patients à risque d'effet « rebond » lors d'un changement de traitement systémique (109).





Pour le MTX, quelques études suggèrent l'efficacité et la bonne tolérance d'une telle association avec l'etanercept, l'infliximab, l'ustekinumab et l'adalimumab dans le psoriasis (106) (110) (111) (112) (113) (114).

Cependant, ces études, portant souvent sur de petites cohortes de patients, ne permettent pas de recommander en pratique de telles associations. Elles suggèrent leur intérêt pour certains cas particuliers.

Pour les rétinoïdes oraux, quelques publications rapportent l'utilisation d'une telle association avec l'etanercept, l'ustekinumab et l'adalimumab pour le psoriasis. Il ne s'agit que de cas cliniques ou d'étude portant sur un effectif de patient limité (106) (115) (116) (117).

Cette association pourrait être envisagée dans certains cas particuliers chez des patients ayant été exposé à des doses importantes d'UV Thérapie afin de réduire la carcinogénèse cutanée.

Pour la ciclosporine, quelques études portant sur de petits effectifs sont rapportées (106) (118).

Cependant, cette association ne semble pas être à envisager en raison de l'effet immunosuppresseur de la ciclosporine et de sa toxicité cumulée.

Pour la photothérapie, cette association est rapportée notamment avec l'etanercept mais les résultats sont souvent grevés par le manque d'observance thérapeutique des patients (119) (120).

De plus, l'aggravation du risque de carcinogénèse cutanée par la photothérapie ne plaide pas en faveur de cette association.

### **3.3.10. Combinaison de deux traitements biologiques (classe III / niveau C)**

La combinaison de deux agents biologiques n'a pas été actuellement étudiée. Seuls quelques cas cliniques sont rapportés (106).

Les données actuelles ne sont pas en faveur d'une telle association induisant une augmentation de la toxicité sans gain d'efficacité et cela même en réduisant les doses des traitements biologiques.

### **3.3.11. Arrêt d'un traitement biologique (classe I / niveau C)**

Le psoriasis est une maladie chronique multifactorielle ayant un potentiel de rémission spontanée. Il est donc toujours possible d'interrompre un traitement biologique après une période de rémission prolongée ou si le patient le désire. Le principal risque est l'immunisation et la perte de réponse en cas de réintroduction du traitement biologique, exception faite de l'etanercept.

L'infliximab est le traitement qui expose le plus le patient à ce risque et justifie donc d'être prescrit de façon continue. L'information doit être donnée au patient avant de débiter ce traitement. L'adalimumab et l'ustekinumab exposent le patient au même effet mais dans une moindre proportion. Il est donc possible d'interrompre ces traitements et de les reprendre ensuite en retrouvant la même efficacité.

Il est important de prévenir le patient d'un possible phénomène de « rebond » à l'arrêt du traitement biologique quelle qu'il soit. La fréquence de cet incident est faible mais justifie la surveillance clinique du patient.





### **3.3.12. Manifestations cutanées paradoxales des anti TNF-alpha (144) (145) (classe I / niveau C)**

Il s'agit principalement de lésions psoriasiformes « de novo » correspondant le plus souvent à une kératodermie ou une pustulose palmo-palmaire, une éruption psoriasiforme en petites ou grandes plaques principalement localisée au niveau des plis (périnée et plis inguinaux) ou du cuir chevelu.

Les femmes atteintes de rhumatisme inflammatoire (PR>SPA) sans antécédent personnel ou familial de psoriasis semblent plus exposées à ce type de réactions.

Une exacerbation d'un psoriasis ancien est également possible mais souvent de morphologie et de localisation différente.

Ces complications peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Les 3 anti TNF-alpha sont impliqués avec un risque statistiquement plus élevé chez les patients sous adalimumab. Le risque de développer un psoriasis « de novo » serait plus important avec les anticorps bloquant le TNF-alpha (adalimumab et infliximab), tandis que le risque aggravation d'un psoriasis ancien serait plus important avec l'etanercept.

Les thérapeutiques associées, tels que le MTX, ne semblent pas avoir d'effet préventif sur l'apparition de ces lésions.

Dans plus de 2/3 des cas, le traitement anti TNF-alpha peut être poursuivi et l'atteinte cutanée psoriasiforme peut être contrôlée par des traitements locaux ou systémiques. En cas d'atteinte cutanée sévère, l'évaluation de la nécessité de maintenir ou non l'anti TNF-alpha pour la pathologie sous-jacente traitée est primordiale :

- en cas d'alternative possible, l'anti TNF-alpha est stoppé et remplacé par un autre traitement immunosuppresseur.
- en l'absence d'alternative, un « switch » des anticorps monoclonaux vers le récepteur soluble ou inversement est réalisé en première intention.
- en seconde intention, le « switch » se fera entre les deux anticorps monoclonaux.

Quand l'antiTNF-alpha est arrêté, une rémission complète est obtenue dans presque tous les cas.

Les autres manifestations paradoxales cutanées sont les vasculites cutanées et les dermatoses granulomateuses (sarcoïdose, granulome annulaire et dermatite interstitielle granulomateuse).

## **4. BIBLIOGRAPHIE**

1. **Mariette, Xavier, Pham, Thao et Sibilia, Jean.** Les fiches pratiques du CRI. *Club Rhumatismes et Inflammation*. [En ligne] [Citation : 28 July 2015.] <http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index.asp>.

2. *Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment.* **al, Nordgaard-Lassen et.** 2012, Dan Med J, Vol. 59(7), p. C4480.



3. *Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations.* **Goëb V, et al.** 2013, Revue du rhumatisme. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.08.004>.
4. *European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.* **Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al.** 2009, Journal of Crohn's and Colitis , Vol. 3, pp. 47-91.
5. **supérieur d'hygiène, Conseil.** Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente par les tests de détection de la production d'interféron gamma. [En ligne] 2011.  
<http://www.sante.public.lu/fr/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/tuberculose/2011-diagnostic-infection-tuberculose/2011-tuberculose-tests-detection.pdf>.
6. *EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases.* **Heijstek et al.** 3 Aug 2011, Ann Rheum Dis.
7. *EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.* **van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al.** 2011, Ann Rheum Dis, Vol. 70(3), pp. 414-22.
8. *Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases.* **Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A et al.** 2010, Rheumatology, Vol. 49, pp. 1815-1827.
9. **publique, Haut Conseil de la santé.** Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. [En ligne] Février 2012.  
[http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspr20120712\\_vaccinationimmunodeprime.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspr20120712_vaccinationimmunodeprime.pdf).
10. *Observational Studies on the Risk of Cancer Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. A Review of Their Methodologies and Results.* **Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A.** 2012, Arthritis Rheum, Vol. 64, pp. 21-32.
11. *The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization : Safety.* **Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR et al.** 2011, Am J Gastroenterol , Vol. 106, pp. 1594-1602.
12. *A pooled analysis of Infections, Malignancy, and Mortality in Infliximab- and Immunomodulator-Treated Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease.* **Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ et al.** 2012, Am J Gastroenterol, Vol. 107, pp. 1051-1063.
13. *The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization : Pregnancy and Pediatrics.* **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS et al.** 2011, Am J Gastroenterol , Vol. 106, pp. 2014-223.
14. *Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in IBD : a review .* **Subramanian KMPH, D'Rozario J, Pavli P.** 2012, J Gastroenterol Hepatol.



15. *Review article : Chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease.* **Shale MJ, Seow CH, Coffin CS et al.** 2010, *Aliment Pharmacol Ther*, Vol. 31, pp. 20-34.
16. *Immunosuppression in inflammatory bowel disease : how much is too much ?* **Cohen BL, Torres J, Colombel JF.** 2012, *Curr Opin Gastroenterol*, Vol. 28, pp. 341-348.
17. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.* **Smolen JS, et al.** 2010, *Ann Rheum Dis.*, Vol. 69(6), pp. 964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532..
18. *2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA).* **Singh J, et al.** 2012, *Arthritis Care & Research*, Vol. 64(5). doi: 10.1002/acr.21641.
19. *Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early ( $\leq 4$  months) versus early rheumatoid arthritis ( $> 4$  months and  $< 2$  years): Post hoc analyses from the COMET study.* **P, Emery, et al.** 2012, *Annals Rheum Dis*, Vol. 71 (6), pp. 989-92.
20. *Impact of dosing on treatment with TNF inhibitors: managing dose adjustment.* **B, Combe.** 2010, *Clin Exp Rheum*, Vol. 28 (suppl 59), pp. 13-17.
21. —. **Saleem B, et al.** 2010, *Ann Rheum Dis*, Vol. 69, pp. 1636-42. doi:10.1136/ard.2009.117341.
22. *Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.* **van der Kooij SM, et al.** 2009, *Ann Rheum Dis*, Vol. 68, pp. 914-921.
23. *Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study.* **van den Bemt BJF, et al.** 2008, *Ann Rheum Dis*, Vol. 67, pp. 1697-1701. doi:10.1136/ard.2007.083683.
24. *Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study.* **Tanaka Y, et al.** 2010, *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/ard.2009.121491 .
25. *Discontinuation of adalimumab without functional and structural progress after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis (an interim report of HONOR study).* **Tanaka Y, et al.** 2011, *Arthritis Rheum*, Vol. 63, p. S962.
26. *Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised*



*controlled trial.* **Smolen JA, et al.** 2013, Lancet, Vol. 381(9870), pp. 918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.

27. **American College of Rheumatology.** Abstract 466. 2014.

28. *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data.* **Askling J, et al.** 2, 2011, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol. 20, pp. 119-130. DOI: 10.1002/pds.2046.

29. *Malignancy risks with biologic therapies.* **Cush JJ, Dao KH.** 2012, Rheum Dis Clin North Am, Vol. 38(4), pp. 761-70. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.006.

30. *Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden.* **Raaschou P, et al.** 2013, BMJ, Vol. 346, p. f1939.

31. *Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents.* **Raaschou P, et al.** 2011, Arthritis Rheum, Vol. 63(7), pp. 1812-22. doi: 10.1002/art.30247..

32. *Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review.* **Soriano ER, McHugh NJ.** Jul 2006, J Rheumatol, Vol. 33(7), pp. 1422-30.

33. *Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis.* **Lie E, et al.** 2010, Ann Rheum Dis, Vol. 69, pp. 671-676. doi:10.1136/ard.2009.113308.

34. *Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.* **Kaltwasser JP, et al.** 2004, Arthritis Rheum, Vol. 50(6), pp. 1939-50.

35. *Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial.* **Gupta AK, et al.** 1995, J Rheumatol, Vol. 22, p. 894.

36. *Comparison of Sulfasalazine and Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study.* **Clegg DO, et al.** 1996, Arthritis Rheum, Vol. 39, pp. 2013-20.

37. *Remission in psoriatic arthritis.* **Gladan DD, et al.** 2001, J Rheumatol, Vol. 28(5), pp. 1045-8.

38. *European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies.* **Gossec L, et al.** 2012, Ann Rheum Dis, Vol. 71, pp. 4-12.



39. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.* **van der Linden S, et al.** 1984, Arthritis Rheum, Vol. 27(4), pp. 364-8.
40. *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.* **Braun J, et al.** 2011, Ann Rheum Dis, Vol. 70, pp. 896-904.
41. *Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis.* **Barkham N, et al.** Arthritis rheum, Vol. 62(10), pp. 946-54.
42. *30th European Workshop for Rheumatology Research.* **Song IH, et al.** 2010, Ann Rheum Dis, Vol. 69(Suppl 2), pp. 1-87.
43. *Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study.* **Braun J, et al.** 2006, Arthritis Rheum, Vol. 54(5), pp. 1646-52.
44. *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept.* **van der Heijde D, et al.** 2008, Arthritis Rheum, Vol. 58(5), pp. 1324-31.
45. *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.* **Rudalweit M, et al.** 2009, Ann Rheum Dis, Vol. 68, pp. 777-783.
46. *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis.* **van der Heijde D, et al.** 2011, Ann Rheum Dis, Vol. 70, pp. 905-908. doi:10.1136/ard.2011.151563 .
47. *Second European Evidence-Bases Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease.* **Dignass, et al.** 2010, J Crohn's Colitis, Vol. 4, pp. 28-101.
48. *The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response.* **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al.** 2011, Am J Gastroenterol, Vol. 106(2), pp. 199-212.
49. *Predictors of Crohn's disease.* **Beaugerie L, et al.** 2006, Gastroenterology, Vol. 130(3), pp. 650-6.
50. *Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's disease (the IBSEN study).* **Solberg IC, et al.** 2014, Inflamm Bowel Disease, Vol. 20, pp. 60-68.



51. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.* **Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al.** 2011, Gut, Vol. 60(5), pp. 571-607.
52. *An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease.* **Talley NJ, Abreu MT, Achkar J-P, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al.** 2011, Am J Gastroenterol, Vol. 106(S1), pp. 2-25.
53. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich (Germany).* **(WGO), World Gastroenterology Organisation.** 2009.
54. *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease.* **Sandborn WJ, et al.** 2013, New Engl J Med, Vol. 369, pp. 711-721.
55. *Clinical course and prognosis in ulcerative colitis : results from population-based and observational studies.* **Monstad I, et al.** 2014, Ann Gastroenterol, Vol. 27, pp. 95-104.
56. *Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis : a randomised placebo-controlled trial.* **Järnerot I, et al.** 2005, Gastroenterology, Vol. 128, pp. 1805-1811.
57. *Second European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis.* **Dignass, et al.** 2012, J Crohn's Colitis, Vol. 27, pp. 991-1030.
58. *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.* **Feagan GB, et al.** 2013, New Engl J med, Vol. 369, pp. 699-711.
59. *Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab?* **Reenaers c, et al.** 2012, Aliment Pharmacol Ther, Vol. 36(11-12), pp. 1040-8. doi: 10.1111/apt.12076.
60. *Systematic review : monotherapy with antitumour necrosis factor  $\alpha$  agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD.* **Dulai PS, et al.** 2014, Gut, Vol. 63, pp. 1843-1853.
61. *Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease.* **Colombel JF, et al.** 2010, N Eng J Med, Vol. 362, pp. 1383-1395. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492.
62. *Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial.* **Van Assche G, et al.** 2008, Gastroenterology, Vol. 134(7), pp. 1861-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004.
63. *Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease.* **Feagan BG, et al.** 2014, Gastroenterology, Vol. 146, pp. 681-688.
64. *Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis.* **Panaccione R, et al.** 2, 2014, Gastroenterology, Vol. 146, pp. 392-400.





65. *Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease.* **Nyboe Andersen N, et al.** 2014, JAMA, Vol. 311(23), pp. 2406-13. doi: 10.1001/jama.2014.5613..
66. *The risk of malignancy associated with the use of biological agents in patients with inflammatory bowel disease.* **Dulai PS, Siegel CA.** 2014, Gastroenterol Clin North Am, Vol. 43, pp. 525-541.
67. *Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel disease. A meta-analysis.* **Billioud, V et al.** 2013, J Crohn's Colitis, Vol. 7, pp. 853-867.
68. *Pre-operative use of anti-TNF agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease – a nationwide cohort study.* **Norgard, BM et al.** 2013, Aliment Pharmacol Ther, Vol. 37, pp. 214-224.
69. *Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease.* **Vaughn BP, Moss AC.** 2014, World J Gastroenterol, Vol. 20(5), pp. 1147-1154. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1147.
70. *Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease.* **Cheent K, et al.** 2010, J Crohns Colitis, Vol. 4(5), pp. 603-5. doi: 10.1016/j.crohns.2010.05.001..
71. *The risk of malignancy associated with the use of biological agents in patients with inflammatory bowel disease.* **Dulai, PS et Siegel, CA.** 2014, Gastroenterol Clin North Am, Vol. 43, pp. 525-541.
72. *Pre-operative use of anti-TNF agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis – a nationwide cohort study.* **Norgard, BM et al.** 2012, Aliment Pharmacol Ther 2012, Vol. 35, pp. 1301-1309.
73. *Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease : a systematic review.* **Billioud, V et al.** 2011, Am J Gastroenterol, Vol. 106, pp. 674-684.
74. *Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease : a review.* **Gisbert, JP et al.** 2009, Am J Gastroenterol, Vol. 104, pp. 760-767.
75. *Dosages pharmacologiques des anti-TNF dans les MICI : Quand les proposer ? Comment analyser les résultats ?* **Roblin, X et al.** 2015, Hepato-Gastro, pp. 311-318.
76. *Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped.* **Louis E, et al.** 1, 2011, Gastroenterology, Vol. 142, pp. 63-70.
77. *Individualized infliximab treatment using therapeutic drug monitoring : a prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial.* **al, Vande Casteele et.** 2012, J Crohn's Colitis, Vol. 6: S6.



78. *Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response.* **B. Haraoui, L. Cameron, M. Ouellet, B. White.** 2006, J Rheumatol, Vol. 33, pp. 31-36.
79. *Formation, distribution, and elimination of infliximab and anti-infliximab immune complexes in cynomolgus monkeys.* **J.R. Rojas, R.P. Taylor, M.R. Cunningham, T.J. Rutkoski, J. Vennarini, H. Jang, et al.** 2005, J Pharmacol Exp Ther, Vol. 313, pp. 578-585.
80. *Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases.* **Y. Matsumoto, T. Maeda, R. Tsuboi, Y. Okubo.** J Dermatol 2013, Vol. 40, pp. 1-4.
81. *Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients.* **N. Cassano, A. Puglisi Guerra, C. Malara, F. Loconsole, A. Galluccio, M. Pezza, et al.** 2007, Int J Immunopathol Pharmacol, Vol. 20, pp. 647-650.
82. *The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis.* **S. Garcês, J. Demengeot, E. Benito-Garcia.** 2013, Ann Rheum Dis, Vol. 72, pp. 1947-1955.
83. *Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* **A.K. Brimhall, L.N. King, J.C. Licciardone, H. Jacobe, A. Menter.** 2008, Br J Dermatol, Vol. 159, pp. 274-285.
84. *Anti-drug antibodies in psoriasis: a systematic review.* **Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW.** 2014, Br J Dermatol, Vol. 170, pp. 261-73.
85. *Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response.* **Hsu L, Armstrong AW.** 2013, Expert Rev Clin Immunol, Vol. 9, pp. 949-958.
86. *Immunogenicity of anti-TNF- $\alpha$  agents in autoimmune diseases.* **Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C et al.** 2010, Clin Rev Allergy Immunol, Vol. 32, pp. 82-89.
87. *Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis.* **van Schouwenburg PA, et al.** 2013, Nat Rev Rheumatol, Vol. 9(3), pp. 164-72.
88. *Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis.* **Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, et al.** 2013, J Dermatol, Vol. 40, pp. 39-42.
89. *Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up.* **Menting SP, van Lümig PP, de Vries AC, et al.** 2014, JAMA Dermatol, Vol. 150, pp. 130-136.



90. *Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis.* **Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al.** 2007, Arch Dermatol, Vol. 143, pp. 719-726.
91. **FDA.** Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. [En ligne] 2013.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>.
92. *New FDA draft guidance on immunogenicity.* **Parenky A, Myler H, Amaravadi L, et al.** 2014, AAPS J, Vol. 16.
93. *Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review.* **Cassinotti A, Travis S.** 2009, Inflamm Bowel Dis, Vol. 15, pp. 1264-1275.
94. *Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis.* **Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al.** 17 january 2014, Ann Rheum Dis.
95. *Immunogenicity of Biotherapy Used in Psoriasis: The Science Behind the Scenes.* **Jullien D, et al.** 2015, Journal of Investigative Dermatology, Vol. 135, pp. 31-38.
96. *Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases.* **Matsumoto Y, et al.** 2013, J Dermatol, Vol. 40, pp. 1-4.
97. *Dose-creep of infliximab during psoriasis treatment: an observational study.* **Mehren CR, et al.** 2012, Acta Derm Venerol, Vol. 92, pp. 355-357.
98. *Therapeutic hotline: re-induction may be useful to manage psoriasis relapse during long-term maintenance treatment with infliximab; a retrospective analysis.* **Vena G, et al.** 2010, Dermatol Ther, Vol. 23, pp. 199-202.
99. *Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial.* **Chaudhari U, et al.** 2001, Lancet, Vol. 357, pp. 1842-1847.
100. *The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases.* **Jani M, et al.** 2014, Rheumatology, Vol. 53, pp. 213-222.
101. *Long-term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis.* **Luber Aj, et al.** 3, 2014, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 70, pp. 525-532.
102. *Use of Biologic Agents in Combination with Other Therapies for the Treatment of Psoriasis.* **Cather JC, Crowley JJ.** 2014, Am J Clin Dermatol, Vol. 15(6), pp. 467-478.
103. *Review Combination systemic therapies in psoriatic arthritis.* **Daly M, et al.** 2011, J Dermatol Treat, Vol. 22(5), pp. 276-284.



104. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics.* **Gottlieb A, et al.** 2008, J Am Acad Dermatol, Vol. 58(5), pp. 851-64.
105. *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies.* **Hugh J, et al.** J Am Acad Dermatol, Vol. 70, pp. 168-177.
106. *Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center.* **Heinecke GM, et al.** 2013, J Drugs Dermatol, Vol. 12, pp. 1098-1102.
107. *Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects.* **Otley CC, et al.** 2006, Dermatol Surg, Vol. 32(4), pp. 562-8.
108. *Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies.* **Pouplard C, et al.** 2013, J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 27 suppl 3, pp. 36-46.
109. *A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis.* **Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, Reich K, Schmitt J, Warren RB.** 2014, J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 28(4), pp. 438-53.
110. *The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy.* **Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, Johannesson A, Claréus B, Skov L, Mørk G, Walker S, Qvitzau S.** 2008, Acta Derm Venereol, Vol. 88(5), pp. 495-501.
111. *Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis.* **Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM.** 2008, Br J Dermatol, Vol. 159, pp. 460-463.
112. *Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort.* **Dalaker M, Bonesrønning JH.** 2009, J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 23(3), pp. 277-82.
113. *Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre.* **Wee JS, Petrof G, Jackson K, Barker JN, Smith CH.** 2012, Br J Dermatol, Vol. 167(2), pp. 411-6.
114. *Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice.* **van den Reek JM, van Lümig PP, Kievit W, Zweegers J, van de Kerkhof PC, Seyger MM, de Jong EM.** 2013, J Dermatolog Treat, Vol. 24(5), pp. 361-8.



115. *Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial.* **Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G.** 2008, Br J Dermatol, Vol. 158(6), pp. 1345-9.
116. *Etanercept for the treatment of psoriasis: combination therapy with other modalities.* **Strober BE, Clarke S.** 2004, J Drugs Dermatol, Vol. 3, pp. 270-272.
117. *Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin.* **Gallo E, et al.** 2013, Int J Dermatol, Vol. 52(12), pp. 1610-1.
118. *A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis.* **Lee EJ, Shin MK, Kim NI.** 2010, Ann Dermatol, Vol. 22, pp. 138-142.
119. *A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept.* **Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R.** 2012, J Dermatolog Treat, Vol. 23(4), pp. 261-7.
120. *A randomized, 'head-to-head' pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients.* **Park KK, Wu JJ, Koo J.** 2013, J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 27, pp. 899-906.
121. *Benzodiazepine Use Possibly Increases Cancer Risk: a population-based retrospective cohort study in Taiwan.* **Kao CH, Sun LM, Su KP et al.** 4, 2012, J Clin Psychiatry, Vol. 73, pp. e555-560.
122. *Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study.* **Kripke DF, Langer RD, Kline LE.** 2012, BMJ Open, Vol. 2:e000850. doi:10.1136/bmjopen-2012-000850.
123. *Association of Hypnotics With Stroke Risk: A Population-Based Case-Control Study.* **Ching-Chih Lee.** 2, 27 march 2014, The Primary Care Companion for CNS Disorders, Vol. 16. doi:10.4088/PCC.13m01583.
124. *Insomnia. Dynamed.* [En ligne] EBSCOhost. [Citation : 18 07 2014.] <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/>.
125. *Hypnotika – Stand der Forschung.* Nissen, C; Frase, L; Hajak, G; Wetter, TC. 85, s.l. : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 19 12 2013, Nervenarzt, pp. 67-76. DOI 10.1007/s00115-013-3893-6.
126. *Insomnia Pharmacotherapy.* Roehrs, Timothy et Roth, Thomas. 9, 2012, Neurotherapeutics, pp. 728-738. DOI 10.1007/s13311-012-0148-3.
127. *Fiche de transparence - Prise en charge de l'insomnie. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.* [En ligne] octobre 2010. [Citation : 17 july 2014.] [www.cbip.be](http://www.cbip.be).



128. *BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies.* Ding, Tina et al. 11, Oxford : s.n., Nov 2010, Rheumatology, Vol. 49, pp. 2217-9.  
doi:10.1093/rheumatology/keq249b.
129. *Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985.* Pincus, T., Sokka, T. and Kautiainen, H. 4, 2005, Arthritis & Rheumatism, Vol. 52, pp. 1009-1019.  
doi:10.1002/art.20941.
130. *Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Five-year experience from the FIN-RACo trial.* Puolakka, K., Kautiainen, H., Möttönen, T., Hannonen, P., Korpela, M., Hakala, M., Järvinen, P., Ahonen, J., Forsberg, S. and Leirisalo-Repo, M. 2005, Arthritis & Rheumatism, Vol. 52, pp. 63-41. doi: 10.1002/art.20716.
131. *Association between Baseline Radiographic Damage and Improvement in Physical Function after Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis.” 64.1 (2005): 52–55. PMC. Web. 24 Apr. 2015.* Breedveld, F et al. 2005, Annals of the Rheumatic Diseases, Vol. 64(1), pp. 52-55. doi: 10.1136/ard.2003.017160.
132. *EULAR Points to Consider When Establishing, Analysing and Reporting Safety Data of Biologics Registers in Rheumatology.* Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR. 2010, Annals of Rheumatic Diseases, Vol. 69:9, pp. 1596-1602. doi: 10.1136/ard.2009.125526.
133. *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Aletaha D., et al. 2010, Annals of Rheumatic Diseases, Vol. 69(10), p. 1892. doi: 10.1136/ard.2010.138461..
134. *American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.* Felson DT, et al. 2011, Ann Rheum Dis, Vol. 70(3), pp. 404-13. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials..
135. *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.* Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. 5, 2008, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 58, pp. 826-50.
136. *Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh 2010 : s.n., SIGN Publication No 121.





- 137. *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.* Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. 2009, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, Vol. 23, pp. 1-70.**
- 138. *British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009.* Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. 5, 2009, British Journal of Dermatology, Vol. 161, pp. 987-1019.**
- 139. *S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2012.* Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. 2012, J Dtsch Dermatol Ges, Vol. 10 suppl 2, pp. 1-95.**
- 140. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 12, déc 2011, Vol. 138, pp. 829-832.**
- 141. *British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology.* A.D. Ormerod, E. Campalani, M.J. Goodfield. 2010, Br J Dermatol, Vol. 162, pp. 952-963.**
- 142. *Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial.* K. Reich, F.O. Nestle, K. Papp, J.P. Ortonne, R. Evans, C. Guzzo, et al. 2005, Lancet, Vol. 366, pp. 1367-1374.**
- 143. *A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.* A. Menter, S.R. Feldman, G.D. Weinstein, K. Papp, R. Evans, C. Guzzo, et al. 2007, J Am Acad Dermatol, Vol. 56, pp. 31.e1-34.e15.**
- 144. *Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris.* R. Gniadecki, K. Kragballe, T.N. Dam, L. Skov. 2011, Br J Dermatol, Vol. 164, pp. 1091-1096.**
- 145. *al.Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumor necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE.* Ortonne JP, et al. 2011, J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 25, pp. 1012-1020.**
- 146. *Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept.* Van Lümig PP, et al. 2010, Br J Dermatol, Vol. 163, pp. 838-843.**
- 147. *Survival rate of anti-TNF alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study.* Esposito M, Gisoni P, Cassano N et al. 2013, Br J Dermatol, Vol. 169, pp. 666-672.**
- 148. *The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept.* Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. 2011, Ann Rheum Dis, p. 284\*288.**



**149. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. Piaserico S, et al. 2, 2014, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 70, pp. 257-262.**

**150. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. Song IH, et al. 2010, Arthritis Rheum, Vol. 62(5), pp. 1290-7.**

**151. Lebwohl, Dr. Dose optimization augments benefits of biologics for psoriasis . [En ligne] 01 11 2012. dose optimization augments benefits of biologics for psoriasis.**

**152. Systematic review : monotherapy with antitumour necrosis factor  $\alpha$  agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. Dulai PS, et al. Gut, Vol. 63, pp. 1843-1853 2014.**

**153. Evenements cutanéomuqueux au cours des traitements par anti-TNF alpha: étude observationnelle de 41 cas. Viguier, M. 1, janvier 2010, Ann. dermatol., Vol. 137, pp. 64-71.**

**154. Survenue d'un psoriasis sous anti-TNF alpha. Bonnet, N. 139, mai 2011, Reflexions rhumatologiques, Vol. 15.**

*Groupe de travail*

Dr Françoise Berthet	membre du Conseil scientifique, Direction de la Santé et responsable du présent groupe de travail
M. Yves Bruch	membre du Conseil scientifique, Contrôle médical de la sécurité sociale et chargé de la rédaction de la partie générale de la présente recommandation
Dr Marco Hirsch	médecin spécialiste en rhumatologie, chargé de la rédaction de la partie sur la rhumatologie
Dr Paul Pescatore	médecin spécialiste en gastroentérologie, chargé de la rédaction de la partie sur la gastroentérologie
Dr Jean-François Poulain	médecin spécialiste en dermatologie, chargé de la rédaction de la partie sur la dermatologie

Les membres ne déclarent pas de conflits d'intérêts.



## Annexe 1 :

### Liste des abréviations

Abréviation	Signification
ACR 20/50/70	American College of Rheumatology scoring system
ADA	Anti-drug antibodies
AMM	Autorisation de mise sur le marché d'un médicament
ASCA	Anticorps anti-saccharomyces cervisiae
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSA	Body Surface Area
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CMV	Cytomegalovirus
CRI	Club Rhumatismes et Inflammation
DAS28	Disease Activity Score 28
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
EBV	Ebstein-Barr Virus
EULAR	European League Against Rheumatism
HACA	Human anti-chimeric <i>antibody</i>
HAQ	Health Assessment Questionnaire (indice fonctionnel)
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
IBD	Inflammatory Bowel Disease



IDR	intradermoréaction
IGRA	interferon gamma release assays
IL	Interleukine
IMID	Maladies inflammatoires à médiation immunitaire
LEMP	leucoencéphalopathie multifocale progressive
LTBI	Latent Tuberculose Infection
MICI	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
MTX	Méthotrexate
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PR / PAR	Polyarthrite rhumatoïde
PsARC	Psoriatic Rheumatism Response Criteria
RCUH	Rectocolite ulcéro-hémorragique
SDAI	Simple Disease Activity Index
SF36	Medical Outcome Study Short Form 36 (Mos-SF-36)
SFR	Société Française de Rhumatologie
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
UC-DAI	Ulcerative colitis Disease Activity Index (Mayo-score)
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
VZV	Virus varicelle / zona



## Annexe 2

**Indices et scores** (pour les télécharger cliquez sur l'abréviation correspondante)

- Affections rhumatismales**

*Sources : Société française de rhumatologie, American College of Rheumatology, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation, Ankylosing Spondylitis International Federation*

Abréviation	Désignation
<a href="#">BASDAI</a>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<a href="#">BASFI</a>	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
<a href="#">BASMI</a>	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
<a href="#">CDAI</a>	Clinical Disease Activity Index
<a href="#">DAS28</a>	Disease Activity Score 28
<a href="#">HAQ</a>	Health Assessment Questionnaire
<a href="#">PsARC</a>	Psoriatic arthritis response criteria
<a href="#">SDAI</a>	Simple Disease Activity Index
<a href="#">SF36</a>	Medical Outcome Study Short Form 36 (Mos-SF-36)

- MICI**

*Source: Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*

Abréviation	Désignation
<a href="#">CDEIS</a>	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
<a href="#">UCEIS</a>	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
	<a href="#">Indice de Rutgeerts</a>
	<a href="#">Score de Harvey-Bradshaw</a>
<a href="#">UC-DAI</a>	Ulcerative colitis Disease Activity Index (Mayo-score)



- **Psoriasis**

*Source : Société française de dermatologie*

Abréviation	Désignation
<a href="#">DLQI</a>	Dermatology Life Quality Index
<a href="#">PASI</a>	Psoriasis Area Severity Index