



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



## THÉRAPEUTIQUE

# Gestion des traitements lourds. Adalimumab : Humira®

Onerous treatments. Adalimumab: Humira®

J. Levang, F. Aubin\*

*Service de dermatologie, CHU de Besançon, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France*

Disponible sur Internet le 14 septembre 2008

### Mécanisme d'action

L'adalimumab (Humira®, laboratoire Abbott) est un immunosuppresseur sélectif. Cet anticorps monoclonal est un antagoniste du TNF $\alpha$ . En effet, l'adalimumab se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface des cellules. La fixation du TNF à l'un des deux récepteurs active la protéine TNF *receptor-associated factor 2* (TRAF2), responsable en grande partie de la stimulation du facteur de transactivation NF $\kappa$ B. L'adalimumab permet une diminution du taux des marqueurs de l'inflammation (CRP) et des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6) et module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF [1].

Il s'agit du premier anti-TNF humain recombinant donc a priori faiblement immunogène. Il devrait permettre de limiter le risque de développer des anticorps anti-adalimumab limitant l'activité de la molécule et le risque d'hypersensibilité immédiate. Mais l'apparition d'anticorps anti-adalimumab est survenue chez 8,4% des 920 patients psoriasiques de la cohorte d'étude et 10% des 376 patients atteints d'un rhumatisme psoriasique. L'association avec le méthotrexate à faible dose permet de diminuer ce risque d'immunogénicité dans la prise en charge thérapeutique

de la polyarthrite rhumatoïde, mais ne le modifie pas pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante [2]. L'immunogénicité à long terme de l'adalimumab n'est pas connue et l'intérêt de son association au méthotrexate dans le traitement du psoriasis n'est encore pas évalué.

### Indications reconnues en dermatologie

#### Indications de l'AMM en dermatologie

En France, l'adalimumab a d'abord été indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique en 2005, avant d'obtenir en janvier 2008 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du psoriasis. L'obtention de l'AMM est principalement fondée sur les résultats de deux études cliniques multicentriques randomisées, comparatives avec placebo, réalisées chez des patients psoriasiques adultes [3–5].

#### Place dans l'arsenal thérapeutique

Humira® a obtenu une AMM dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, chez les patients adultes ne répondant pas à d'autres traitements systémiques, comme la ciclosporine, le méthotrexate, ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. Son instauration nécessite donc, d'une part, une atteinte modérée à sévère reflétée par une surface corporelle atteinte d'au moins 30% et/ou d'un retentissement psychosocial important sur la qualité de vie avec un score DLQI supérieur à 10,

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [francois.aubin@univ-fcomte.fr](mailto:francois.aubin@univ-fcomte.fr) (F. Aubin).

et d'autre part, un échec, une intolérance et/ou une contre-indication à au moins deux des trois traitements systémiques suscités [6].

L'étude Reveal [4] a évalué chez plus de 1200 patients américains et canadiens présentant un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère l'efficacité de l'adalimumab sur 52 semaines. Près de trois quarts des patients (71 %) inclus ont obtenu une réduction de 75 % de leurs symptômes (PASI 75) après 16 semaines de traitement et 20 % d'entre eux ont obtenu une disparition complète des signes et symptômes de la maladie (PASI 100).

L'étude Champion [5] a été la première étude comparant un médicament biologique au méthotrexate (12,5–25 mg/semaine), qui reste le traitement systémique de référence du psoriasis. Il s'agit d'une étude sur 16 semaines menée auprès de 271 patients atteints de psoriasis au Canada et dans huit pays européens. Près de 17 % des patients traités par Humira® ont atteint un score PASI 100 en semaine 16, contre seulement 7 % des patients traités par méthotrexate et 2 % des patients ayant reçu le placebo. En outre, une amélioration moyenne du score PASI de 57 % par rapport aux valeurs d'inclusion a été observée en semaine 4 chez les patients traités par Humira®. Toutefois, cette étude est troublante par la faible efficacité du méthotrexate sur les patients psoriasiques (obtention du PASI 75 à 16 semaines de 35,5 %), avec une efficacité à peine deux fois supérieure à celle du placebo (PASI 75 de 18,9 %) et plus de deux fois moindre par rapport au groupe Humira® (PASI 75 proche de 80 %).

## Autres indications avec AMM

Les autres indications avec l'AMM sont :

- polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active (en association ou non au méthotrexate) chez des patients en échec thérapeutique et même chez des patients naïfs de méthotrexate en cas de maladie sévère et évolutive ;
- spondylarthrite ankylosante sévère et active après échec du traitement conventionnel ;
- rhumatisme psoriasique actif et évolutif en échec thérapeutique ;
- maladie de Crohn active et sévère, chez les patients adultes ne répondant pas au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

## Contre-indications

Humira® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients ;
- tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou autres infections opportunistes ;
- insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III ou IV).

La notion d'antécédents personnels de tumeur maligne, de pathologies auto-immunes, d'antécédents personnels ou familial de pathologie démyélinisante ne sont pas des contre-indications formelles à l'instauration du traitement, mais elles nécessitent au préalable des précautions particulières et une concertation pluridisciplinaire.

## Toxicité et effets indésirables

Le recul est d'une dizaine d'années, les premières études cliniques portant sur l'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde datant de 1997.

La toxicité et les effets indésirables sont similaires à ceux observés pour les autres anti-TNF (infliximab, étanercept).

## Effets indésirables fréquents

Les réactions locales au site d'injection sont l'effet secondaire le plus fréquent, notées chez 14 % des patients : douleur, tuméfaction, érythème, prurit, saignement. Le réchauffement préalable à l'injection pourrait diminuer le risque d'intolérance locale.

Les autres événements indésirables les plus fréquents rapportés dans le cadre des études cliniques d'Humira® dans le psoriasis étaient les suivants : infections bactériennes, virales et fongiques (en particulier les infections des voies respiratoires hautes et basses) ; céphalées et vertiges ; toux ; troubles digestifs et ulcérations buccales ; éruptions cutanées non spécifiques et prurit ; augmentation modérée, transitoire et asymptomatique des enzymes hépatiques ; douleurs musculosquelettiques et asthénie.

Les éruptions cutanées survenant sous Humira® sont polymorphes, eczématiformes, urticariennes, purpuriques, ou même psoriasiformes. Comme avec les autres anti-TNF, de véritables psoriasis peuvent même parfois être induits ou aggravés par l'Humira®.

La survenue d'auto-anticorps en particulier de type lupique est décrite, mais la plupart des cas observés restent de nature biologique.

## Effets indésirables graves

### Infections sévères

L'adalimumab, comme les autres anti-TNF, est associé à un risque accru d'infections sévères très diverses, comme la tuberculose, une pneumonie à *Pneumocystis carinii* ou une réactivation virale d'hépatite B.

La plupart des cas de tuberculose sous Humira® étaient extrapulmonaires et disséminés, et sont survenus dans les huit premiers mois de traitement, ce qui souligne la nécessité d'un bilan préthérapeutique par l'interrogatoire, l'intradermoréaction à cinq unités de tuberculine (Tubertest®) et la radiographie pulmonaire. Le développement de nouvelles méthodes diagnostiques sériques d'infection par *Mycobacterium tuberculosis* (Quantiferon®) semblent plus sensibles et surtout plus spécifiques, mais les recommandations actuelles de l'Afssaps ne les préconisent pas.

### Réactions immuno-allergiques sévères

Des réactions anaphylactiques graves ont été rarement rapportées. Le capuchon de la seringue est en caoutchouc naturel et contient du latex, ce qui doit amener à rechercher une allergie connue au latex avant la prescription

d'Humira®. La nouvelle présentation en stylo prérempli ne contient plus de latex. Des cas de cytopénies sévères, voire d'aplasie ont été rarement décrits, mais ils ne justifient pas d'une surveillance biologique systématique.

## Événements neurologiques

Les antagonistes du TNF, dont Humira®, ont été associés dans de rares cas à une exacerbation des symptômes cliniques et/ou à des signes radiologiques de maladie démyélinisante. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Humira® les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central, préexistante ou de survenue récente.

## Cancers et lymphomes

Le risque de développer une pathologie maligne est augmenté sous anti-TNF, et nécessite une surveillance adaptée régulière, même si les données issues des essais cliniques et du passé thérapeutique en rhumatologie sont rassurantes. Le patient psoriasique est particulièrement exposé, en raison des antécédents de traitement par immunosuppresseur et photothérapie : le risque de développer un cancer cutané devra plus particulièrement être évalué et surveillé.

Dans de rares cas, une forme spécifique sévère de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T a été rapportée chez des patients traités par adalimumab. Deux des trois patients étaient des hommes jeunes recevant également de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine pour le traitement d'une maladie de Crohn [6]. Le diagnostic doit être évoqué en cas de signes d'orientation, notamment une hépatosplénomégalie ou une lymphocytose périphérique significative.

## Modalités pratiques d'utilisation

### Formes et présentations. Remboursement. Dispensation. Conservation

Code ATC L04AA17 (immunosuppresseur sélectif).

#### Formes

Boîte contenant deux seringues préremplies de 0,8 ml contenant chacune une solution injectable à 40 mg, à usage unique, conditionnées dans une plaquette thermoformée avec deux tampons d'alcool, et munie d'un bouchon en latex avec un sertissage en aluminium et scellé par une capsule de type *flip-off*.

Boîte de deux stylos de 40 mg préremplis à usage unique, avec l'aiguille inapparente (depuis le 16/06/08).

#### Remboursement

Non remboursable dans l'indication psoriasis à la date du 07/07/2008, prise en charge en sus de la T2A.

#### Coût du traitement

Le coût du traitement est à 1149,90 euros (boîte de deux seringues ou deux stylos).

## Dispensation

Médicament de liste 1, sur prescription initiale hospitalière annuelle et sur ordonnance d'exception ; prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et chirurgie digestive, dermatologie, ou médecine interne. Elle peut donc être rédigée par un médecin hospitalier ou un médecin libéral attaché à une structure hospitalière. Le renouvellement mensuel peut être assuré par le spécialiste en ville pendant 12 mois. L'Humira® est disponible en officine de ville pour les indications rhumatologiques.

## Précaution de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), conserver la seringue dans l'emballage extérieur, ne pas congeler le médicament, durée de conservation : 18 mois.

## Interaction médicamenteuse

Anakinra (Kineret®). L'association avec l'anakinra, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine, n'est pas recommandée en raison du risque d'effets secondaires graves constatés en association avec l'éta nercept (Enbrel®, laboratoire Wyeth).

## Initiation pratique du traitement

### Bilan préthérapeutique

Il est commun à tous les anti-TNF.

Examen clinique, en particulier à la recherche de contre-indications, d'infections latentes (tuberculose, état dentaire ...) et de pathologies tumorales (examen gynécologique avec frottis cervical, palpation des seins, examen cutané...).

Examens biologiques : numération globulaire plaquettes ; bilan hépatique et inflammatoire ; anticorps antinucléaires ; sérologies virales HIV, HBV, HCV.

Tubertest® et radiographie pulmonaire : une intradermo-réaction supérieure à 5 mm nécessite un traitement par Rifinah® pendant trois mois, en l'absence de signes de tuberculose évolutive et d'attendre un mois de traitement antituberculeux avant de débiter l'adalimumab.

### Posologie dans le psoriasis

À l'initiation du traitement : 80 mg par voie sous-cutanée.

La semaine suivante : 40 mg en SC, puis 40 mg en SC toutes les deux semaines.

La posologie est la même quels que soient le poids et l'âge (chez l'adulte).

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatocellulaire, le traitement est à adapter au cas par cas en l'absence d'études et de recommandations par le laboratoire.

## Modalité de surveillance

Si les patients ont une réponse satisfaisante à la douzième semaine, ce traitement peut être poursuivi au long cours. La surveillance est essentiellement clinique, en particulier pour le dépistage des infections (y compris la tuberculose) et des pathologies malignes. La réalisation d'examens complémentaires sera guidée par la clinique.

En cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'Humira® doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

## Modalités d'arrêt

La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. L'adalimumab doit être arrêté en cas d'apparition d'un effet secondaire grave directement imputable à l'utilisation du produit.

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre en cas d'arrêt du traitement.

Environ 30% des patients vont récidiver dans les cinq mois suivant l'arrêt du traitement [4] confirmant la nécessité d'un traitement continu. Il n'y a pas d'effet rebond lors de l'arrêt de l'adalimumab.

En cas de vaccinations par des vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons et rubéole, fièvre jaune, varicelle, polio buvable) ou de chirurgie programmée à risque septique, le traitement devra être interrompu au moins deux semaines avant le geste (idéalement cinq demi-vies), en raison de sa longue demi-vie.

Une contraception est conseillée au patiente en âge de procréer bénéficiant du traitement jusqu'à cinq mois après son arrêt, même si les études cliniques chez l'homme et l'animal n'ont montré aucune toxicité ou tératogénicité. La survenue d'une grossesse sous adalimumab ne justifie en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse. L'allaitement est interdit pendant au moins cinq mois après la dernière administration.

Fiche pratique – Adalimumab : Humira®

### Bilan préthérapeutique

#### Examen clinique

Recherche d'une hypersensibilité au latex (capuchon aiguille).

Vaccination récente par vaccin vivant (fièvre jaune).

Désir de grossesse.

Infections latentes (tuberculose, infection dentaire, herpès...).

Insuffisance cardiaque évolutive non stabilisée.

Antécédents de pathologies malignes (examen gynécologique avec frottis cervical), auto-immunes ou démyélinisantes.

#### Examens biologiques

Numération formule sanguine plaquettes.

Enzymes hépatiques. Bilan inflammatoire (CRP et électrophorèse des protéines sanguines).

Sérologies virales VIH, HBV, HCV.  
Tubertest® et radiographie pulmonaire.

### Posologie et mode d'administration

Prescription initiale hospitalière.

Sur ordonnance d'exception.

Par voie sous-cutanée.

80 mg la première semaine,

puis 40 mg la deuxième semaine,

puis 40 mg toutes les deux semaines en traitement continu.

Pas d'adaptation posologique liée au poids ou à l'âge.

Apprentissage à l'auto-injection

Conservation au réfrigérateur

Réchauffer à température ambiante quelques minutes avant l'injection.

### Surveillance

Uniquement clinique.

Avec réalisation d'examens complémentaires en fonction des signes d'appel cliniques.

Éducation thérapeutique (désir de grossesse, vaccins vivants, etc.).

Évaluation thérapeutique à trois mois.

## Références

- [1] Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:241–8.
- [2] Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004;18:121–39.
- [3] Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598–606.
- [4] Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106–15.
- [5] Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al., CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558–66.
- [6] Résumé des caractéristiques du produit : Humira®, Adalimumab [En ligne] afssaps 2008 [consulté le 22/07/08], disponible sur <http://www.afssaps.sante.gouv.fr>.