




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Les biothérapies du psoriasis : quelle attitude après la suspension de commercialisation du Raptiva® ?

Biotherapies for psoriasis: Options following the suspension of Raptiva®?

Le 19 février 2009, l'Agence européenne du médicament (EMA) annonçait la suspension de commercialisation en Europe du Raptiva® (Efalizumab) suite à la survenue de quatre cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection virale grave du système nerveux [1]. Ces cas de LEMP ont été diagnostiqués aux États-Unis (trois cas) et en Allemagne (un cas) chez des patients âgés de plus de 70 ans dans trois cas et de 47 ans dans un cas, tous traités par Raptiva® pendant plus de trois ans. Cette nouvelle a suscité beaucoup d'inquiétude parmi les médecins et les patients. À la date du 24 mars 2009, aucun cas n'a été observé en France. Environ 500 à 600 patients suivaient un traitement par Raptiva® au 1^{er} janvier 2009 en France et le nombre total de patients traités depuis 2004 est estimé à 1500. Dans le monde, environ 46 000 patients ont été traités par Raptiva® depuis sa commercialisation en 2004 jusqu'en novembre 2008. D'après les données fournies par Genentech, il était estimé que parmi les 23 500 patients traités par Raptiva à la date de juillet 2008 aux États-Unis, 1100 patients avaient reçu le produit pendant plus de trois ans et 400 patients l'avaient reçu pendant plus de quatre ans [2]. Compte tenu de ces données, il apparaît que l'incidence de la LEMP sous Raptiva® est au moins de 1/1000 chez les patients traités pendant plus de trois ans ce qui justifie la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans les semaines qui viennent, tous les patients traités par Raptiva® en Europe doivent arrêter leur traitement en collaboration avec leur dermatologue qui sera à même de leur proposer l'alternative thérapeutique la plus adaptée en fonction de leur cas particulier. Cette suspension du Raptiva® après trois années de commercialisation pose le problème de la sécurité des biothérapies en général. Le but de cet article est de reconsidérer la sécurité d'emploi des biothérapies du psoriasis avec les données de tolérance accumulées depuis leur mise sur le marché.

Pour les patients anciennement traités par Raptiva®, existe-t-il un risque persistant de LEMP après l'arrêt du traitement ?

Les quatre patients ayant présenté cette infection grave du système nerveux sous Raptiva® étaient sous traitement continu depuis plus de trois ans et recevaient le traitement au moment de l'apparition des symptômes de la maladie. Le Raptiva® est un anticorps anti-LFA-1 qui inhibe l'activation et la migration des lymphocytes T. Le développement d'une LEMP sous Raptiva® correspond à la réactivation du virus JC, un polyomavirus, au niveau du système nerveux central, conséquence probable d'un déficit induit de l'immunosurveillance [3]. On estime que compte tenu d'une demi-vie de l'ordre d'une

semaine, le Raptiva® disparaît complètement de l'organisme un à deux mois après l'arrêt du traitement. On pense donc que le risque de LEMP pour les patients traités pendant plusieurs années par Raptiva® diminue très rapidement à l'arrêt du traitement. Cela est en accord avec ce qui a été observé avec le natalizumab (Tysabri®), un anticorps monoclonal anti-intégrine alpha4 utilisé dans la sclérose en plaques et en développement dans la maladie de Crohn possédant un mode d'action proche du Raptiva® et qui a été associé à la survenue de LEMP avec une incidence similaire [4]. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté après l'arrêt de ce traitement. Il faut noter qu'à l'exception des cas rapportés avec ces traitements biologiques, la LEMP survient presque toujours dans des maladies associées à une immunosuppression profonde comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou la greffe de moelle allogénique. Des cas de LEMP ont été décrits très rarement chez des patients lourdement immunodéprimés et traités avec d'autres biothérapies comme le rituximab (Mabthera®) ou avec des immunosuppresseurs comme les dérivés de l'acide mycophénolique (Cellcept®, Myfortic®) [5,6].

Pour les patients recevant actuellement le Raptiva®, que faire après l'arrêt du traitement ? Est-ce que les autres biothérapies peuvent être utilisées ?

Tous les patients traités par Raptiva® actuellement doivent prendre contact avec leur dermatologue qui pourra leur indiquer la conduite à tenir la plus appropriée. De manière générale, compte tenu du fait que le Raptiva® disparaît de l'organisme quatre à huit semaines après la dernière injection, il ne semble pas nécessaire d'observer systématiquement une fenêtre thérapeutique après l'arrêt du Raptiva® avant d'instaurer un autre traitement. À l'arrêt du Raptiva®, la décision d'instaurer un traitement par biothérapie ou l'utilisation d'un autre agent systémique est individuelle et doit être discutée au cas par cas. Il existe un risque de rechute, voire de rebond (aggravation brutale du psoriasis) chez les patients après l'arrêt du Raptiva®. Il est donc important que les patients maintiennent un contact étroit avec leur dermatologue afin d'initier rapidement un traitement de substitution en fonction de l'état clinique.

Le risque de LEMP rapporté avec le Raptiva® existe-t-il avec les autres biothérapies et quelle attitude doivent observer les patients traités par les autres biothérapies ?

Actuellement, trois autres biothérapies anti-TNF (étanercept, infliximab et adalimumab) sont disponibles dans le traitement du psoriasis en France et une quatrième (ustekinumab) vient d'obtenir son AMM en 2009 en Europe. Toutes ces biothérapies ont des mécanismes d'action différents du Raptiva®. Par conséquent, les effets indésirables observés avec ces autres biothérapies sont différents de ceux observés avec Raptiva® et à ce jour, aucun risque accru de LEMP n'a été identifié avec ces biothérapies. Les patients traités

par les biothérapies anti-TNF alpha doivent être rassurés. Il n'y a aucune raison pour eux d'interrompre leur traitement. En effet, les effets indésirables observés avec le Raptiva® ne sont pas attendus avec les biothérapies anti-TNF alpha. Par ailleurs, les biothérapies anti-TNF alpha sont utilisées depuis plus de 12 ans à large échelle dans d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Crohn. Plusieurs centaines de milliers de patients dans le monde ont été traités avec les biothérapies anti-TNF alpha. Ainsi le profil de sécurité d'emploi des biothérapies anti-TNF alpha est bien connu. Les risques principaux avec ces biothérapies concernent certaines infections, particulièrement le risque de réactivation d'une tuberculose. La quatrième biothérapie qui vient d'avoir son AMM en Europe est l'ustekinumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal possédant un mécanisme d'action entièrement nouveau, différent du Raptiva® et des anti-TNF alpha et ciblant la sous-unité p40 commune à deux cytokines importantes dans la physiopathologie du psoriasis, les interleukines 12 et 23. L'expérience avec ce produit est encore limitée mais les données expérimentales et humaines chez les patients ayant un déficit dans la voie de signalisation IL-12/23 ne montrent pas de déficit immunitaire vis-à-vis du virus JC chez ces patients.

En conclusion quelles sont les leçons à tirer des cinq premières années d'expérience avec les biothérapies dans le psoriasis ?

La mise à disposition des biothérapies a permis de proposer aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère une alternative aux traitements systémiques habituels du psoriasis que sont la photothérapie, le méthotrexate, l'acitrétine ou la cyclosporine. Ces biothérapies permettent un bon contrôle du psoriasis cutané et des atteintes articulaires chez la majorité des patients et améliorent significativement la qualité de vie. Plus de 2000 patients atteints de psoriasis modéré à sévère sont traités par biothérapie en France, la majorité recevant un traitement anti-TNF alpha. La survenue de cas de LEMP avec le Raptiva® après trois ans de commercialisation a motivé la suspension de l'AMM de ce produit. Il s'agit d'un effet indésirable grave qui s'observe de manière plus fréquente avec les agents biologiques de la même classe thérapeutique, ciblant la migration des lymphocytes T. La nature des effets indésirables graves des biothérapies semble conditionnée en partie par leur mécanisme d'action et il est important de suivre les mesures de prévention recommandées par les autorités de santé et les sociétés savantes. Ce type d'événement nous rappelle enfin la nécessité de maintenir une surveillance rigoureuse et prolongée des patients psoriasiques sous biothérapies, de respecter les indications validées de l'AMM et de poursuivre nos efforts coordonnés pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de ces produits dans le psoriasis.

Groupe français du psoriasis – Conflits d'intérêts

François Aubin : Consultant : Abbott, Schering-Plough, Janssen-Cilag, Merck-Serono, Wyeth.

Hervé Bachelez : Consultant : Abbott, Centocor, Janssen-Cilag, Merck-Serono, Schering-Plough, Wyeth. Soutien financier de la part de Roche.

Jean-Claude Béani : Prise en charge du congrès mondial de Dermatologie à Buenos Aires par Wyeth. Prise en charge des JDP 2007 et 2008 par Schering-Plough.

Philippe Berbis : Participation à des études financées par : Leo Pharma, Schering-Plough. Consultant : Actavis.

Marie Beylot-Barry : Participation à des études financées par : Wyeth, Merck-Serono, Abbott. Expert pour : Wyeth.

Louis Dubertret : Participation à des études financées par : Abbott, Serono, Wyeth, Schering-Plough.

Vincent Descamps : Participation à des études financées par : Serono, Wyeth, Schering-Plough.

Catherine Goujon : Pas de conflit d'intérêt.

Michel Jeanmougin : Consultant : Bailleul, Biorga.

Michel Le Maître : Membre comité d'expert pour : Serono, Abbott.

Jean-Paul Ortonne : Investigateur : Schering-Plough, Abbott, Merck-Serono, Centocor, Wyeth, Janssen-Cilag, Meda-Pharma, Pierre Fabre, Galderma, Leo Pharma. Speaker : Schering-Plough, Abbott, Merck-Serono, Centocor, Wyeth, Janssen-Cilag, Meda-Pharma, Pierre Fabre, Galderma, Leo Pharma. Consultant : Schering-Plough, Abbott, Merck-Serono, Centocor, Wyeth, Janssen-Cilag, Meda-Pharma, Pierre Fabre, Galderma.

Carle Paul : Consultant : Abbott, Janssen-Cilag, Novartis, Pierre Fabre.

Participation à des études financées par : Abbott, Serono, Wyeth, Schering-Plough, Novartis.

Références

- [1] EMEA: European Medicines Agency recommends the suspension of the marketing authorisation of Raptiva (efalizumab). February 19, 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>.
- [2] Genentech. Dear healthcare provider letter. Important drug warning regarding Raptiva (efalizumab). November 2008. http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/raptiva_dhcp_pml2.pdf.
- [3] Korálnik IJ. Progressive Multiple leukoencephalopathy: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;162–73.
- [4] Yousri TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924–33.
- [5] FDA public health advisory. Life-threatening brain infection in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab treatment. December 18, 2006. <http://www.fda.gov/Cder/Drug/advisory/rituximab.htm>.
- [6] FDA: 2008 safety alerts for human medicinal products: Cellcept (mycophenolate mofetil), Myfortic (mycophenolate acid). <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#mycophenolate>.

F. Aubin, H. Bachelez, J.-C. Béani, P. Berbis, M. Beylot-Barry, V. Descamps, L. Dubertret, C. Goujon, M. Jeanmougin, M. Le Maître, J.-P. Ortonne, C. Paul*, au nom du groupe Psoriasis de la Société française de dermatologie

* Auteur correspondant. Dermatologie, hôpital Purpan, place Baylac, 31000 Toulouse, France.
Adresse e-mail : paul.c@chu-toulouse.fr (C. Paul).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une maladie du système nerveux central mortelle, qui détruit de la myéline. Elle est observée chez les personnes présentant un déficit de l'immunité.

Cette infection est provoquée par la réactivation du polyomavirus JC. L'absence de traitement réellement efficace contre le polyomavirus JC rend cette infection opportuniste fréquemment mortelle. Quand ce n'est pas le cas, la LEMP laisse les personnes survivantes atteintes de séquelles neurologiques particulièrement dévastatrices. L'affinité du polyomavirus JC et sa virulence à l'égard du système nerveux central (SNC), bien qu'elles soient des données essentielles à la compréhension de cette maladie, ne sont pas connues. Cependant, il semble que le virus puisse se fixer de manière non spécifique à la surface de divers leucocytes, facilitant ainsi son transport vers le SNC. Une multitude de symptômes et de signes neurologiques atypiques rendent particulièrement difficile le diagnostic. Il n'existe pas de traitement spécifique contre le polyomavirus JC.