

Les traitements biologiques en dermatologie

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain, Marie Baeck, Laurence de Montjoye (1)

Biological treatments and dermatology

We report the content of the "PEAU'se dermatologique" meeting of October 26, 2016, concerning biological treatments in dermatology.

Light was also shed on biosimilars. Doctor Pierre-Dominique Ghislain shared his clinical experience and provided practical guidelines for using biological treatments in dermatology. Lastly, several unusual indications of biological treatments have been illustrated based on clinical cases from the dermatology department of the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, Belgium.

KEY WORDS

Biological treatment, biosimilar, bio-original, psoriasis, omalizumab, anakinra, rituximab, tocilizumab, ustekinumab, dupilumab

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se Dermatologique du 24 octobre 2016, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux traitements biologiques en dermatologie.

Un éclairage sur les traitements biosimilaires a été apporté. Le Docteur Pierre-Dominique Ghislain nous a fait part de son expérience clinique et d'informations pratiques pour l'utilisation des biologiques en dermatologie. Enfin, quelques indications inhabituelles de traitements biologiques ont été illustrées par des cas cliniques rencontrés dans le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Que savons-nous à ce propos ?

Les traitements biologiques en dermatologie sont en pleine expansion, avec un nombre croissant de nouvelles molécules mises sur le marché.

Ces opportunités d'obtenir un meilleur contrôle de la pathologie ne doivent pas être négligées, mais l'abondance d'information sur le sujet et le grand nombre de molécules disponibles peuvent être à l'origine de confusion pour le praticien n'ayant pas l'habitude d'utiliser ces traitements.

De plus, depuis peu, les biosimilaires sont autorisés en Belgique.

Que nous apporte cet article ?

- Un point clair et précis sur les différents traitements biologiques disponibles en Belgique pour le traitement de pathologies dermatologiques, notamment le psoriasis.
- Une définition claire de la notion de biosimilaires et de ce que l'on peut en attendre.
- Quelques indications inhabituelles de traitements biologiques dans différentes maladies cutanées résistantes aux traitements habituels.

What is already known about the topic?

Biologic treatments are increasingly used in dermatology, with several new molecules currently commercialized. It should be stressed that these innovative agents enable us to obtain a better control of diseases like psoriasis.

However, the abundance of information about biological, in addition to the number of new agents available, may confuse dermatologists who are not yet used dealing with these molecules.

Moreover, biosimilars have been recently authorized in Belgium.

What does this article bring up for us?

- A clear and precise summary of the biologicals available in Belgium for the treatment of dermatological diseases, including psoriasis.
- A clear definition of biosimilars, as well as an outline of what can be expected from them.
- Several unusual biological agents for managing severe or recalcitrant dermatologic conditions.

LES BIOSIMILAIRES : SIMILAIRES, MAIS DIFFERENTS

INTRODUCTION

Les traitements biologiques ou biothérapies sont, par définition, des médicaments obtenus à partir d'une substance biologique (soit par extraction, soit par production). Cette substance peut être de nature humaine, animale ou micro-organique.

Les médicaments biologiques sont beaucoup plus complexes que les médicaments chimiques. De plus, leur action est beaucoup plus sélective que ceux-ci. Cette complexité et cette spécificité sont possibles grâce à des méthodes de production plus évoluées. En effet, pour les médicaments biologiques, chaque étape du processus de production détermine les caractéristiques du produit final.

Il est bien reconnu par les autorités européennes que les médicaments biologiques ne peuvent donc pas être entièrement copiés. Par conséquent, un processus spécifique d'approbation des biosimilaires a été mis en place. Pour ceux-ci, une biosimilarité clinique doit être prouvée dans une indication donnée. Ensuite, elle pourra être extrapolée à l'ensemble des autres indications du bio-original. Ce processus accéléré permet une mise sur le marché plus rapide.

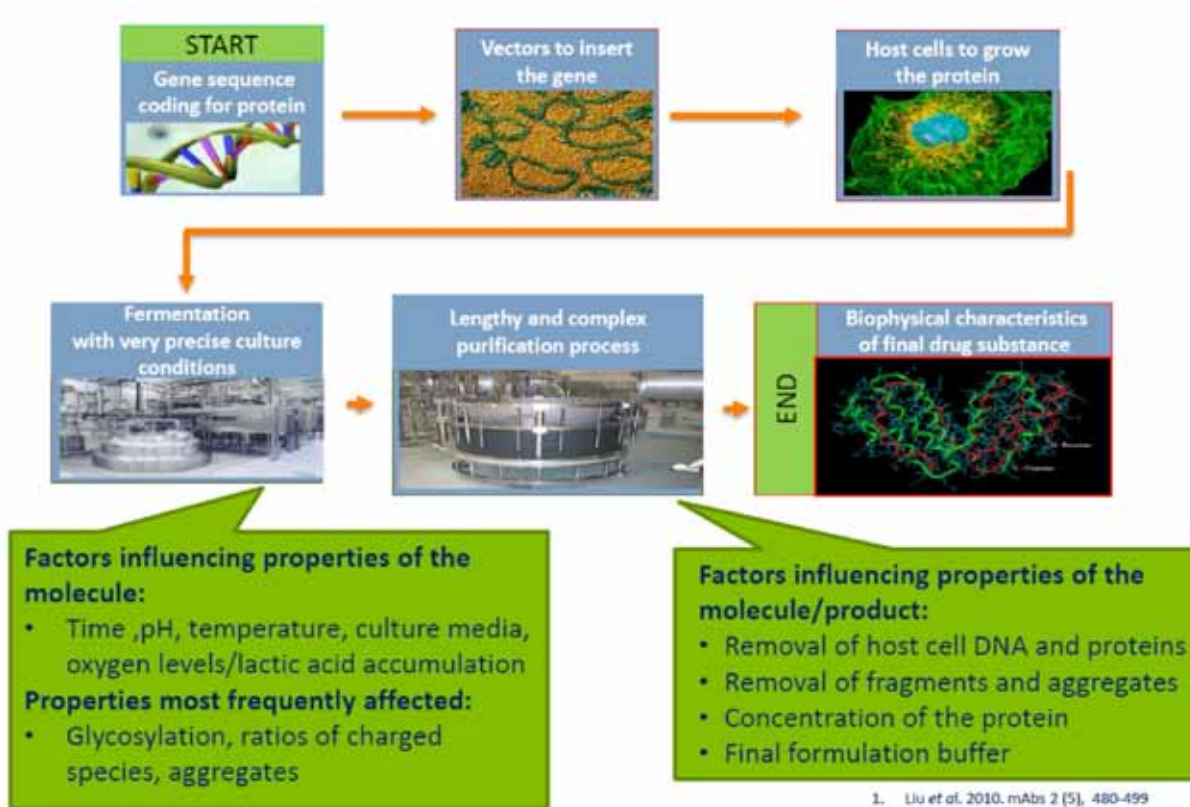
Pratiquement, à l'heure actuelle, en Belgique, il est obligatoire de prescrire les traitements biologiques sous leur nom commercial.

MODE DE PRODUCTION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES (FIGURE 1)

La séquence génétique codant pour la protéine du biologique est d'abord introduite dans le génome de cellules hôtes, à l'aide d'un vecteur. Celles-ci sécrètent donc la protéine souhaitée. Cette étape de fermentation est influencée par de nombreux facteurs qui retentissent sur le profil du produit final, tels que la température, le pH du tampon utilisé ou le niveau d'oxygène.

L'étape de purification de la molécule suit l'étape de fermentation. Cette étape permet d'éliminer l'ADN et les protéines de la cellule hôte, les agrégats, ainsi que de concentrer la molécule afin d'obtenir une concentration satisfaisante pour l'injection.

Figure 1. Mode de production des traitements biologiques



1. Liu et al. 2010. mAbs 2 (5), 480-499
2. Li et al. 2010. mAbs 2 (5), 466-477

LE DÉVELOPPEMENT DU BIOSIMILAIRE, ÉLABORÉ PAR INGÉNIERIE « REVERSE », ENTRAÎNE UN PROCESSUS DE PRODUCTION DIFFÉRENT

La production des biosimilaires, élaborée par ingénierie « reverse » (en partant de l'étude du produit final pour créer un processus de fabrication), commence donc avec la même séquence génétique, mais les paramètres de la fermentation diffèrent. En effet, les données du processus de production des médicaments biologiques sont protégées, et il est impossible de caractériser entièrement la composition moléculaire du bio-original, ce qui laisse la place à un certain niveau d'incertitude quant au processus de production du biosimilaire. De plus, chaque producteur possède sa propre lignée de cellules hôtes et développe donc un processus de production propre et unique.

DÉVELOPPEMENT PAR LES AUTORITÉS EUROPÉENNES D'UNE APPROCHE SPÉCIFIQUE AUX BIOSIMILAIRES POUR DÉMONTRER LEUR SIMILARITÉ

Les médicaments biologiques ne peuvent donc être copiés. Les autorités européennes étant bien conscientes de cela, elles ont créé ce terme de « biosimilaires », ainsi que de nouvelles guidelines pour l'approbation de ceux-ci. Ils spécifient qu'il n'est pas nécessaire de répéter les études d'efficacité déjà réalisées pour le bio-original, mais demandent un exercice de comparabilité obligatoire. D'une part au niveau biochimique, le producteur doit prouver une similarité de structure, d'activité biologique et de qualité. D'autre part au niveau clinique, il doit garantir une similarité de sécurité et d'efficacité, qui ne doit être étudiée que pour une ou deux indications du bio-original avant de pouvoir être extrapolée sur base d'un dossier scientifique dans les autres indications (cette extrapolation n'est pas automatique). A titre d'exemple, la biosimilarité de l'Inflextra®, biosimilaire de l'infliximab, n'a été étudiée que dans l'arthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Elle a ensuite été extrapolée aux autres indications du Remicade®, parmi lesquelles on retrouve le psoriasis.

Ces nouvelles « guidelines » permettent une mise sur le marché beaucoup plus rapide des biosimilaires: là où le développement d'un bio-original prend 20 à 25 ans, celui d'un biosimilaire pourra être réduit à 5 ans.

PHARMACOVIGILANCE ET PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES SOUS LEUR NOM COMMERCIAL

Ceci implique que, à l'heure actuelle, les données de sécurité à long terme manquent pour les biosimilaires, raison pour laquelle les autorités européennes mettent l'accent sur la pharmacovigilance. En effet, les profils biogénétiques du biosimilaire et du bio-original pouvant différer, certains effets

indésirables pourraient ne se révéler qu'après une utilisation dans une population plus large.

Il est donc capital de prescrire des traitements biologiques sous leur nom commercial et d'éviter d'utiliser le nom de la molécule afin de favoriser la traçabilité.

Ceci nécessite de faire la différence entre interchangeabilité, substitution (toutes deux non autorisées pour les biologiques en Belgique) et « switch » (autorisé chez nous).

L'interchangeabilité désigne la possibilité de passer d'un médicament à l'autre dont on attend le même effet à l'initiative ou avec l'autorisation du prescripteur. La substitution autorise la délivrance d'un autre médicament équivalent par le pharmacien sans l'autorisation du prescripteur. Le switch est une décision prise par le médecin de changer de médicament chez son patient en cours de traitement, en gardant le même objectif thérapeutique.

Pierre-Dominique Ghislain

Dans tous les domaines, dont la dermatologie, de nombreux traitements biologiques sont disponibles. L'année 2016 a apporté beaucoup de nouvelles molécules, notamment dans le psoriasis. Toutefois, chaque produit a encore sa place dans la prise en charge de cette maladie. L'année 2016 a aussi été marquée par l'arrivée chez nous des premiers biosimilaires. En 2017 et 2018, des nouveautés sont encore attendues, dans le domaine du psoriasis, mais surtout pour d'autres pathologies, comme par exemple le dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique.

Il paraît donc essentiel de clarifier les éléments qui nous permettent de faire un choix entre les différents traitements disponibles, en prenant l'exemple du psoriasis.

ÉLÉMENTS DÉTERMINANTS DANS LE CHOIX D'UN TRAITEMENT PARMI LES BIOLOGIQUES DISPONIBLES ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Les conditions de remboursement d'un traitement par biologiques dans le psoriasis sont identiques en Belgique pour tous les traitements biologiques et pour tous les patients qui dépendent de l'INAMI. Ces critères de remboursement sont à différencier de l'AMM. Par exemple, le secukinumab et l'adalimumab ont une AMM leur permettant d'être prescrits en première intention, ce qui n'est pas possible actuellement selon les critères de remboursement de l'INAMI. En effet, ceux-ci n'autorisent la prescription d'un traitement biologique dans le psoriasis que si le psoriasis area severity index (PASI) et/ou le body surface area (BSA) reste supérieur à 10 malgré un traitement préalable adéquat ayant comporté, à moins d'une intolérance ou d'une contre-indication existante, tous les traitements systémiques suivants : une PUVA-thérapie adéquate, du méthotrexate à la dose minimum de 15 mg/semaine pendant au moins 3 mois et de la ciclosporine à la dose minimum de 2.5mg/kg pendant au moins 2 mois.

Les preuves montrant que le patient rentre bien dans les critères de remboursement peuvent être demandées par le médecin conseil, et doivent donc être à sa disposition dans le dossier médical du patient. Les données anamnestiques sont des preuves acceptables. Par exemple, si le patient affirme avoir

bénéficié auparavant d'un traitement par méthotrexate, cette information est suffisante comme preuve.

Dès lors, on peut se poser la question de l'obligation administrative d'établir une hiérarchie parmi les différents traitements biologiques. Cette obligation n'existe pas en Belgique pour les traitements biologiques du psoriasis, et il n'y a donc pas de première ligne ou deuxième ligne de traitement biologique établies par l'INAMI.

Un autre déterminant important du choix initial du traitement du psoriasis est l'**âge minimum** de remboursement. L'infliximab est, par exemple, remboursé à partir de 18 ans. Par contre, l'étanercept l'est à partir de 6 ans, l'ustekinumab à partir de 12 ans et l'adalimumab à partir de 4 ans. Rappelons que ces trois derniers médicaments biologiques ont l'AMM pour le traitement du psoriasis de l'enfant.

Concernant les pauses dans le traitement, elles sont autorisées par l'INAMI pour tous les traitements biologiques du psoriasis.

Signalons que seules trois indications dermatologiques des traitements biologiques bénéficient actuellement d'un remboursement en Belgique. Il s'agit du psoriasis, de l'urticaire chronique spontanée (UCS) et, depuis septembre 2016, de l'hidrosadénite suppurée (HS). Les conditions de remboursement de l'adalimumab dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée sont rappelées dans le tableau 1. Le tableau 2 reprend les conditions de remboursement de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée.

Pour le psoriasis et l'urticaire, des photos cliniques ne sont pas demandées, par contre l'addition de photos au dossier est obligatoire pour l'hidrosadénite suppurée.

Les demandes de renouvellement de remboursement pour les traitements biologiques des pathologies dermatologiques peuvent être introduites maximum 2 mois à l'avance à l'INAMI.

La demande de remboursement doit être introduite tous les 6 mois pour tous les biologiques, sauf pour l'ustekinumab, qui nécessite une nouvelle demande seulement toutes les 48 semaines.

POSOLOGIES DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les posologies des traitements biologiques utilisés en dermatologie sont reprises dans le tableau 3.

Tableau 1. Conditions de remboursement de l'adalimumab dans la maladie de Verneuil

• Critères d'inclusion :

- ≥18ans
- HS active modéré à sévère
- Hurley II ou III
- ≥ 5 lésions inflammatoires
- HS-PGA score d'au moins modéré (3, 4 ou 5)
- Durée de la maladie ≥ 6 mois

+ Réponse insuffisante à l'utilisation préalable de, sauf une intolérance ou contre-indication pour

- Tétracyclines orales ≥ 4 mois ET
- Clindamycine (300mg 2x/j) + rifampicine (600mg/j) orale ≥ 10 semaines

+ Absence de tuberculose évolutive

Tableau 2. Conditions de remboursement de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée

| | |
|--|---|
| <p>Critères de remboursement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 12 ans • UCS active depuis > 6 mois et insuffisamment contrôlée par un traitement anti-H1 au choix, administré à la dose journalière maximale enregistrée depuis > 6 mois • Score UAS-7 > 28 • Exclusion de l'urticaire cholinergique, physique, de contact, aquagénique, d'origine nutritionnelle et provoquée par allergène • Exclusion de l'angio-œdème héréditaire | <p>Le prescripteur s'engage à</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement après 12 semaines s'il n'est pas efficace (diminution de > 10 points de l'UAS-7) • Arrêter le traitement en cas d'efficacité maximale ($0 < \text{UAS-7} < 2$, à deux moments consécutifs avec un intervalle de 1 mois) |
|--|---|

Tableau 3. Posologies des traitements biologiques utilisés en dermatologie remboursées en Belgique

| | | |
|----------------------------------|-------------|---|
| Psoriasis | Etanercept | 50 mg toutes les semaines Pas de dose de charge |
| | Adalimumab | 40 mg toutes les 2 semaines Charge : Semaine 0 : 80 mg Semaine 1 : 40 mg |
| | Infliximab | 5 mg/kg toutes les 8 semaines Charge : Une injection à la semaine 0, à la semaine 2 et à la semaine 6 |
| | Ustekinumab | 45 ou 90 mg (selon le poids) toutes les 12 semaines Charge : Semaine 0 : 45 ou 90 mg Semaine 4 : 45 ou 90 mg |
| | Secukinumab | 2x 150 mg tous les mois Charge : Semaine 0 : 2x 150 mg Semaine 1 : 2x 150 mg Semaine 2 : 2x 150 mg Semaine 3 : 2x 150 mg Semaine 4 : 2x 150 mg Semaine 5 : 2x 150 mg |
| Psoriasis pédiatrique | Ustekinumab | 0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg (selon le poids) toutes les 12 semaines Charge : Semaine 0 : 0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg Semaine 4 : 0,75mg/kg ou 45 ou 90 mg |
| | Adalimumab | 15 kg à < 30 kg 20 mg toutes les 2 semaines Charge : Semaine 0 : 20 mg Semaine 1 : 20 mg ≥ 30 kg 40 mg toutes les 2 semaines Semaine 0 : 40 mg Semaine 1 : 40 mg |
| | Etanercept | 0,8 mg/kg toutes les semaines Pas de dose de charge |
| Hidrosadénite suppurée | Adalimumab | 40 mg toutes les semaines Charge : Semaine 0 : 160 mg Semaine 1 : pas d'injection Semaine 2 : 80 mg Semaine 3 : pas d'injection |
| Urticaire chronique idiopathique | Omalizumab | 2x 150 mg tous les mois Pas de dose de charge |

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET SUIVI DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les traitements biologiques agissent sur les voies de l'inflammation et de l'immunité. Ils peuvent donc augmenter le risque d'infection et déclencher une pathologie liée à une infection latente. Par conséquent, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé avant d'introduire le traitement.

Celui-ci consiste en la réalisation d'un bilan biologique comprenant un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal et un dosage de la C-Reactive Protéine, ainsi que les sérologies pour le HIV et les hépatites B et C. Le dépistage d'une infection latente par *Mycobacterium Tuberculosis* sera également réalisé. L'INAMI demande pour ce faire la réalisation d'une intradermo réaction (test de Mantoux). D'un point de vue médical, le quantiféron pourrait s'y substituer. Par ailleurs, il est obligatoire de pratiquer une radiographie thoracique.

Les patients devant bénéficier d'un traitement biologique seront idéalement vaccinés contre le pneumocoque et la grippe annuelle.

Rappelons que les vaccins vivants atténués ne pourront être réalisés tant que le patient est sous traitement biologique, à moins de l'arrêter suffisamment longtemps avant et après la vaccination.

Enfin, le bénéfice attendu du traitement biologique devra être soigneusement pesé chez les patients ayant un antécédent de tumeur maligne.

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le suivi des patients sous traitement biologique. Nous proposons la réalisation d'un bilan biologique selon la clinique, et par exemple systématiquement une fois par an, ainsi qu'une vigilance particulière quant aux symptômes d'infection.

En cas d'intervention chirurgicale, des mesures seront également à prendre, selon le traitement biologique dont bénéficie le patient.

ET L'APRÉMILAST ?

L'aprémilast n'est pas une biothérapie mais c'est également une molécule disponible depuis 2016 dans le traitement du psoriasis. La demande de remboursement doit être effectuée tous les ans.

AUTRES INDICATIONS DE TRAITEMENT BIOLOGIQUE

Cas cliniques du service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc

1. UNE BANALE URTICAIRE CHRONIQUE?

Un homme de 51 ans présentait de l'urticaire chronique, depuis un an, résistante aux anti-histaminiques. Le prurit était très invalidant. Un premier bilan biologique s'était révélé sans particularité.

Un traitement par omalizumab (Xolair®, 2x150 mg/4 semaines) avait été introduit. Cinq mois après l'introduction du traitement, on ne constatait aucune amélioration clinique de l'urticaire (figure 2). Par ailleurs, le patient nous signalait des douleurs articulaires d'apparition progressive et en augmentation.

Figure 2. Pas d'amélioration des lésions urticariennes après cinq mois de traitement par omalizumab



Devant ce tableau clinique, un nouveau bilan biologique était réalisé. Celui-ci montrait une bande monoclonale IgMkappa ainsi qu'un léger syndrome inflammatoire.

La conjonction d'une urticaire résistante aux traitements, associé à des arthralgies et à la présence d'une gammopathie monoclonale à IgM avait permis de faire le diagnostic de syndrome de Schnitzler. Celui-ci associe classiquement urticaire, arthralgies, fièvres récurrentes, ostéocondensations douloureuses, adénopathies et hépatomégalie avec, sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire, une polynucléose à neutrophiles et une gammopathie monoclonale à IgM.

Un premier traitement par colchicine et anti-inflammatoires non-stéroïdiens avait été introduit. Il permettait une très légère amélioration. Les sulfones, essayés ensuite, étaient mal supportés.

Un traitement par anakinra (100 mg/jour pendant trois semaines puis 50 mg/jour) avait entraîné une rémission très rapide des lésions cutanées et des douleurs articulaires.

L'anakinra est un anticorps anti-interleukine-1 qui a montré une efficacité importante dans plusieurs syndromes auto-inflammatoires, et notamment dans le syndrome de Schnitzler (1).

Toutefois, il n'a pas encore l'AMM dans cette indication.

2. LE RITUXIMAB, UN TRAITEMENT EFFICACE DES PEMPHIGUS RÉFRACTAIRES

Un patient de 55 ans, d'origine méditerranéenne, consultait en novembre 2011 pour une aphtose buccale rapidement accompagnée de petites bulles du cuir chevelu.

Un diagnostic de pemphigus vulgaire avait été rapidement établi et différents traitements avaient été essayés: corticoïdes per os, thalidomide, mycofénoolate mofetil et azathioprine. Toutefois ceux-ci n'empêchaient pas la progression de la maladie.

En 2013, une demande d'octroi de rituximab en compassionnel à la firme Roche avait été introduite et acceptée. Le rituximab avait alors été administré, au rythme de 500 mg/semaine durant 4 semaines (figure 3).

Après deux perfusions, on constatait une augmentation et une extension des lésions, accompagnées de douleurs importantes. Le patient avait alors été réhospitalisé avec introduction d'une corticothérapie *per os*. Les perfusions de rituximab avaient ensuite été poursuivies, avec un relais par azathioprine (50 mg 2x/jour, puis 3x/ jour), en même temps qu'une diminution progressive de la corticothérapie.

Quatre mois après les 4 perfusions de rituximab, le patient constatait une très nette amélioration de son état cutané, avec uniquement la persistance de lésions hyperpigmentées cicatricielles (figure 4), mais plus de lésion active. 6 ans plus tard, le patient n'avait plus présenté aucune lésion de pemphigus.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, efficace dans le pemphigus vulgaire ou foliacé. Il n'est actuellement pas remboursé pour le traitement du pemphigus et nécessite l'octroi en compassionnel par la firme Roche.

Deux protocoles d'administration sont les plus souvent utilisés: l'un propose des infusions de 375 mg/m² (650mg pour un

Figure 3. Lésions cutanées avant l'introduction du traitement par rituximab



Figure 4. Etat cutané 4 mois après le traitement par rituximab



adulte) à raison d'une fois par semaine pendant 4 semaines, l'autre une infusion de 1 g à répéter après deux semaines (2). D'autres protocoles existent, notamment l'utilisation de deux infusions de 500 mg à 15 jours d'intervalle. Ce dernier semble être aussi efficace que le protocole à 1 g (3).

3. UNE ÉRUPTION FÉBRILE ACCOMPAGNÉE D'ARTHRALGIES

Une patiente de 39 ans présentait depuis trois mois une éruption du visage et du décolleté. Un mois après l'apparition des lésions, elle avait développé des arthralgies et de la fièvre. Un bilan biologique révélait un facteur anti-nucléaire à 1/80, une ferritine augmentée et un syndrome inflammatoire, ayant entraîné un traitement par corticoïdes *per os* et anti-malariques. D'après la patiente, ce traitement avait aggravé son éruption.

Quand elle s'était présentée pour la première fois à notre consultation, elle était en érythrodermie (figure 5), et au niveau biologique, on notait un syndrome inflammatoire avec une ferritine augmentée. La patiente avait alors été hospitalisée pour des soins par dermocorticoïdes et des corticoïdes *per os*. Devant l'absence d'amélioration et la notion d'aggravation de son éruption sous corticoïdes, l'hypothèse d'un DRESS syndrome sur corticoïdes avait été évoquée et justifiait le remplacement de ceux-ci par de la ciclosporine. Ce dernier traitement avait permis une amélioration transitoire.

Les tests épicutanés médicamenteux, dont les corticoïdes, réalisés dans le décours étaient négatifs. Rapidement, son état général s'était à nouveau dégradé, avec recrudescence des arthralgies et de l'éruption.

L'ensemble du tableau faisait alors évoquer le diagnostic de maladie de Still de l'adulte, confirmé par une ferritine glycosylée effondrée, et un traitement par tocilizumab avait été proposé. Celui-ci avait permis une amélioration spectaculaire des lésions et de l'état général de la patiente.

La maladie de Still se caractérise par une triade comprenant une éruption urticarienne accompagnant des pics fébriles (>39°C) survenant le soir, une hyperleucocytose neutrophile et une hyperferritinémie.

Dans la littérature, plusieurs thérapeutiques ont été proposées: anti-inflammatoires non-stéroïdiens, corticothérapie par voie générale, méthotrexate, sulfasalazine, ciclosporine, infliximab, étanercept, anakinra et rituximab (4). Plus récemment, l'efficacité du tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, a été rapportée (5). Celui-ci ne bénéficie pas encore d'une AMM dans la maladie de Still.

4. ATTEINTE CUTANÉE DE LA MALADIE DE CROHN

Une patiente de 27 ans, atteinte d'une maladie de Crohn, traitée par vedolizumab (anti-intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$) et méthylprednisolone 4 mg mais sans amélioration, consultait en dermatologie pour de profondes ulcérations périanales et vulvaires (figure 6). En accord avec les gastroentérologues, un traitement par ustekinumab à titre compassionnel était introduit. On constatait une nette amélioration digestive et cutanée dès la première injection (90

Figure 5. Erythrodermie lors de la première consultation



Figure 6. Profondes lésions périanales et vulvaires



5. UNE DERMATITE ATOPIQUE RÉFRACTAIRE

Une jeune fille de 19 ans souffrait d'un eczéma sévère depuis de nombreuses années. De nombreux traitements avaient déjà été essayés, sans amélioration satisfaisante: ciclosporine, dermocorticoïdes, azathioprine et mycophénolate mofetil. L'analyse histologique des lésions confirmait bien le diagnostic d'eczéma chronique. Devant la sévérité de son eczéma, une corticothérapie systémique avait été introduite.

L'arrêt de la corticothérapie avait entraîné une récurrence rapide et importante des lésions. On assistait d'ailleurs à une récurrence majeure des lésions à chaque tentative de diminution de la corticothérapie systémique.

La patiente avait alors été incluse dans une étude de phase 3 avec le dupilumab comme traitement de la dermatite atopique. Ce traitement avait permis une amélioration spectaculaire des lésions sans recours à la corticothérapie systémique.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui se lie sur la chaîne α commune entre l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Les études SOLO 1 et 2 (6) (études de phase 3), ainsi que l'étude CHRONOS (7) ont montré une efficacité par rapport au placebo. L'étude CAFE montre une efficacité du dupilumab associé aux corticoïdes topiques chez les patients ayant une réponse insuffisante à la ciclosporine, ou intolérants à la ciclosporine (8).

Son remboursement est prévu pour fin 2018 et risque de révolutionner la prise en charge des formes sévères de dermatite atopique.

mg). La deuxième injection (90mg) était malheureusement suivie d'une rechute, qui avait conduit à combiner à la reprise d'ustekinumab une corticothérapie systémique. Cette bithérapie avait permis une lente amélioration, et un sevrage de la corticothérapie fut alors possible avec poursuite de l'ustekinumab seul.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal anti-IL12 et IL23 remboursé pour l'instant dans le traitement du psoriasis en plaque de l'adulte et de l'enfant, et dans l'arthrite psoriasique. Il a obtenu l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn en Europe, et est depuis peu (postérieur à ce cas clinique) remboursé dans cette indication.

Le protocole d'administration recommandé pour la maladie de Crohn est le suivant:

- Induction: Ustekinumab 6mg/kg en une perfusion IV,
- Maintenance: Ustekinumab sous-cutanée 90 mg toutes les 8 à 12 semaines.

La rechute observée chez notre patiente après la deuxième injection et la lente amélioration pouvaient s'expliquer par le fait que nous n'avions pas pu réaliser l'induction telle que recommandée, mais également par la sévérité de sa maladie.

RÉFÉRENCES

1. Martínez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7):2226-7. DOI: 10.1002/art.21101.
2. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):746-53. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.008.
3. Wang HH, Liu CW, Li YC Huang ; LI YC, Huang YC. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-932. 5p. DOI: 10.2340/00015555-2116.
4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(5):564-72. DOI:10.1136/ard.2005.042143.
5. Naniwa T, Ito R, Watanabe M, Hayami Y, Maeda S, Sasaki K, Iwagaitu S. Case report: successful use of short-term add-on tocilizumab for multirefractory systemic flare of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2013; 32 Suppl 1:S103-6. doi: 10.1007/s10067-010-1562-8.
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, *et al.*; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2335-2348. DOI:10.1056/NEJMc1700366.
7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
8. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2017; doi: 10.1111/bjd.16156.