

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'etanercept (Enbrel®) pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère

C. PIÉRARD - FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3)

**RÉSUMÉ :** L'etanercept (Enbrel®) est un médicament correspondant à un récepteur soluble pour le «tumeur necrosis factor» (TNF). Par là-même, il freine les effets du TNF- $\alpha$  impliqué dans la pathogénie du psoriasis. Enbrel® a parmi ses indications reconnues le psoriasis chronique en plaques de gravité modérée à sévère et ses manifestations arthropathiques.

**MOTS CLÉS :** Psoriasis - Biothérapie - Etanercept - TNF- $\alpha$

**ETANERCEPT (ENBREL®) FOR THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE PLAQUE TYPE PSORIASIS.**

**SUMMARY :** Etanercept (Enbrel®) is a soluble tumour necrosis factor (TNF) receptor drug. By this mechanism, it inhibits the effects of TNF- $\alpha$  involved in the pathogenesis of psoriasis. Enbrel® is approved for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis, and also for psoriatic arthritis.

**KEYWORDS :** Psoriasis - Etanercept - Biological - TNF- $\alpha$

Le psoriasis chronique en plaques est une affection fréquente. Heureusement, ses formes de gravité modérée ou sévère le sont beaucoup moins. Elles s'avèrent invalidantes et nécessitent bien souvent des mesures thérapeutiques systémiques intensives. Parmi celles-ci, la puvathérapie, le méthotrexate et la ciclosporine ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, il existe des intolérances, des contre-indications et des échecs possibles à ces traitements. Ces cas d'impasse thérapeutique, rares mais dramatiques, peuvent maintenant bénéficier de l'apport d'une nouvelle classe médicamenteuse appelée les «biologicals» ou «biologics», selon que l'on se trouve d'un côté ou de l'autre de l'Atlantique. En Belgique, l'archétype de ces «médicaments biologiques» ou biothérapies est l'etanercept (Enbrel®, Wyeth).

### BIOTHÉRAPIES CONTRE LE PSORIASIS

Le psoriasis est une maladie caractérisée par une dérégulation de l'immunité innée et adaptative (1, 2). Il en résulte une infiltration du derme superficiel et de l'épiderme par des cellules lymphoïdes et des polynucléaires neutrophiles. Le jeu des cytokines libérées entraîne une hyperplasie proliférative des petits vaisseaux sanguins et de l'épiderme (3, 4). Au cours de ce processus, le «tumeur necrosis factor  $\alpha$ » (TNF- $\alpha$ ) joue un rôle fondamental. En effet, les cellules clés de la physiopathologie du psoriasis sont les kératino-cytes, les cellules dendritiques et certains lymphocytes T. L'interaction entre ces familles de cellules conduit à une cascade inflammatoire menant aux lésions caractéristiques du psoriasis avec libération de TNF- $\alpha$  (5). Les taux de TNF- $\alpha$  sont élevés dans le sérum (6) et les lésions cutanées (7) des patients psoriasiques. Les taux

de TNF- $\alpha$  sont corrélés à la gravité clinique du psoriasis (6, 7) et leur diminution est parallèle à la réponse clinique (8).

Les biothérapies anti-psoriasiques agissent au niveau de certaines étapes précises de la cascade immunopathologique à l'origine des lésions (1, 9, 10). L'espoir placé en ces médicaments réside dans la possibilité d'accéder à un moyen sûr et efficace à long terme pour amender les lésions cutanées et arthropathiques du psoriasis.

A ce jour, trois médicaments biologiques sont reconnus par la «Food and Drug Administration» (FDA) pour le traitement du psoriasis chronique en plaques de gravité modérée à sévère. Il s'agit, d'une part, de l'alefacept et de l'efalizumab qui agissent par inhibition de l'activation des lymphocytes T (2, 9, 10). D'autre part, l'etanercept tire son originalité du fait qu'il représente un médicament agissant en tant que récepteur du TNF- $\alpha$  (9-12). Ce médicament est en fait une protéine de fusion entre la portion extracellulaire du récepteur pour le TNF- $\alpha$  et la portion Fc de l'IgG1 humaine. Deux autres antagonistes du TNF- $\alpha$ , l'infliximab et l'adalimumab sont actuellement en phase d'évaluation clinique.

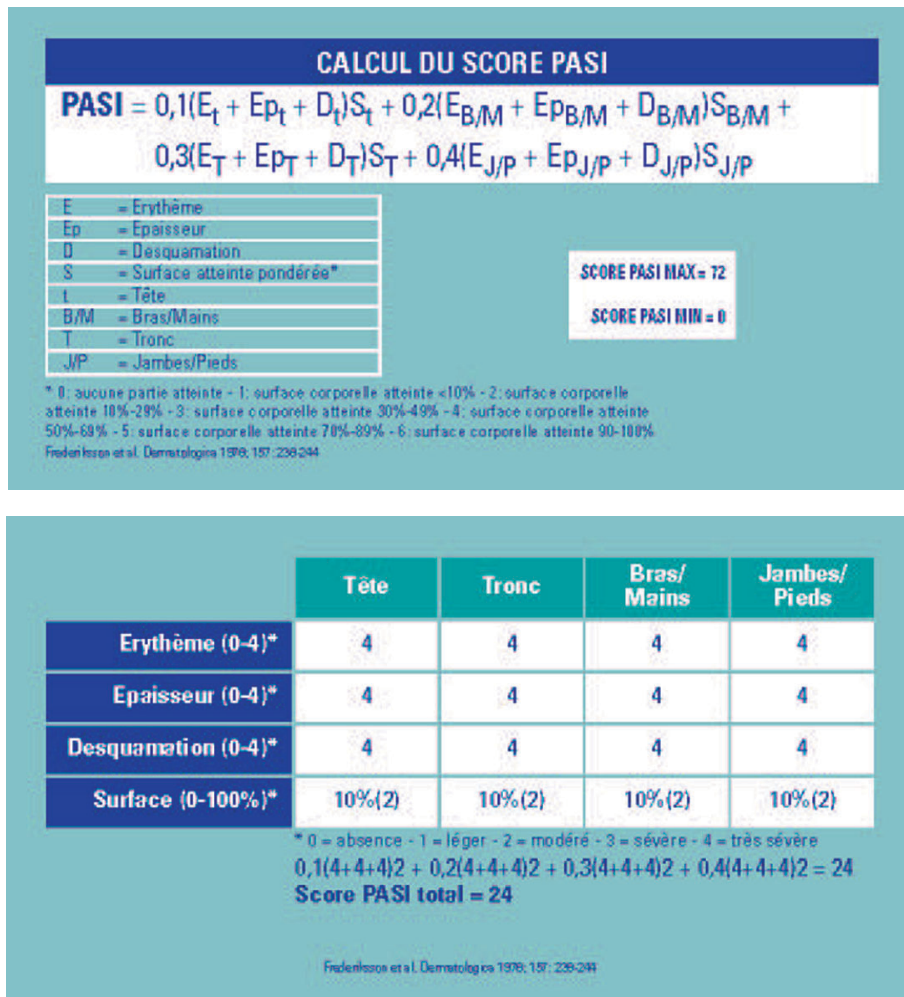
L'etanercept n'est pas un anticorps monoclonal. Sa très forte affinité pour le TNF- $\alpha$  lui permet d'avoir une action d'inhibition compétitive puissante de la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs de surface cellulaire. Enbrel® possède une faible immunogénicité : moins de 5% des patients traités présentent des anticorps anti-etanercept et aucun de ces anticorps ne sont neutralisants.

### ENBREL ET PSORIASIS

L'etanercept était connu pour ses indications rhumatologiques incluant l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire active, la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte et la spondylarthrite ankylosante. Le psoriasis arthropathique

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Liège

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy



A

B

Figure 1 : Calcul du score PASI a- formule b- exemple de calcul

est devenu également une bonne indication de ce traitement (13).

Plus récemment, des études cliniques ont démontré l'efficacité d'Enbrel® dans le traitement du psoriasis chronique en plaques, de gravité modérée à sévère (13-17). Cette molécule a, en effet, la propriété d'améliorer les lésions cutanées du psoriasis et d'exercer une efficacité remarquable sur les lésions articulaires de cette maladie. En pratique, le traitement par Enbrel® doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic du psoriasis. La dose recommandée pour un adulte est de 25 mg, administrée deux fois par semaine en injections sous-cutanées. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine. Le traitement par Enbrel® doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Le traitement par Enbrel® doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse

après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par Enbrel® est indiquée, le même schéma de traitement doit être suivi. Enbrel® peut aussi être associé aux traitements topiques habituels du psoriasis (18).

### SCORE PASI DU PSORIASIS

L'évolution de l'effet thérapeutique d'un médicament pour le psoriasis repose sur la détermination du score PASI (Psoriasis Area Severity Index) (19). La gravité est jugée sur l'évaluation quantitative des paramètres suivants :

- les lésions cutanées sont cotées selon une échelle de 0 à 4 sur l'érythème, l'infiltration et la desquamation. L'érythème est un paramètre relativement facile à quantifier. En revanche, l'infiltration est moins bien définie, car elle peut concerner l'épaisseur des squames ou celle de la plaque psoriasique. De même, la desquamation peut prendre en compte l'intensité de la desquamation ou l'épaisseur des squames;

- les surfaces atteintes sont définies en 4 localisations correspondant à la tête, au tronc et aux membres supérieurs et inférieurs ;

- l'étendue (%) des lésions pour chaque localisation est ensuite établie.

Les paramètres ainsi définis sont intégrés après pondération dans une équation (figure 1). Le résultat établit ainsi le score du PASI dont la valeur est comprise entre 0 et 72. Il n'y a pas de relation linéaire entre le score PASI et la gravité de la maladie. Un psoriasis est considéré sévère (20) lorsque le score PASI est supérieur ou égal à 12. En moyenne, le score PASI à l'inclusion est situé autour de 16 à 20 dans la plupart des essais thérapeutiques. Il faut aussi que la surface corporelle atteinte soit supérieure à 10 % pour que la maladie soit considérée comme sévère. Les critères de remboursement d'Enbrel® sont résumés dans le tableau I.

## ETUDES CLINIQUES

Une étude de phase II a démontré que le score PASI était réduit de 75% après 12 semaines chez 30% des patients traités par etanercept, ce qui était significativement ( $p < 0.001$ ) supérieur aux 2% atteints dans le groupe placebo (14). A la 24<sup>ème</sup> semaine, ces résultats étaient respectivement portés à 56% pour l'éтанercept et 5% pour le placebo ( $p < 0,001$ ). A ce moment, plus de 50% des patients sous etanercept étaient blanchis ou ne présentaient plus que des lésions mineures de psoriasis. Il faut noter qu'un échec thérapeutique de l'éтанercept, défini par un score PASI inférieur à 50, a été observé chez 23% des patients.

Une étude de phase III (15) a révélé une amélioration du score PASI de 75% ou plus à la

TABLEAU I : CRITÈRES DE REMBOURSEMENT D'ENBREL®

- Adultes (> 17 ans)
- Psoriasis en plaques modéré à sévère: BSA>10 % ou PASI>10
- En cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à tous les traitements systémiques suivants :
  - Puvathérapie adéquate
  - MTX 15 mg/semaine pendant au moins 3 mois
  - CsA 2,5 mg/Kg/jour pendant au moins 2 mois
- Traitement intermittent par cycles de 24 semaines max.
- Posologie: 25 mg 2x/semaine
- Traitement peut être reconduit si:
  - réponse objectivée à la semaine 24 (amélioration d'au moins 50 % du score PASI)
  - arrêt de traitement pendant au moins 8 semaines
  - patient en phase de rechute (perte d'au moins 50% de l'amélioration du score PASI initialement obtenue).

12<sup>ème</sup> semaine chez 4% des patients sous placebo, 14% des patients recevant une seule injection de 25 mg d'éтанercept par semaine, 34% des patients deux injections hebdomadaires de 25 mg d'éтанercept et 49% des patients recevant deux injections hebdomadaires de 50 mg d'éтанercept. Le bénéfice thérapeutique s'est accru avec la poursuite du traitement pendant 24 semaines.

Une autre étude de phase III (17) a récemment confirmé les essais précédents. A 12 semaines, l'amélioration du score PASI de 75% ou plus a été atteinte par 34% des patients traités par Enbrel® 2 x 25 mg/semaine et par 49% des patients traités à la posologie de 2 x 50mg/semaine *versus* 3%

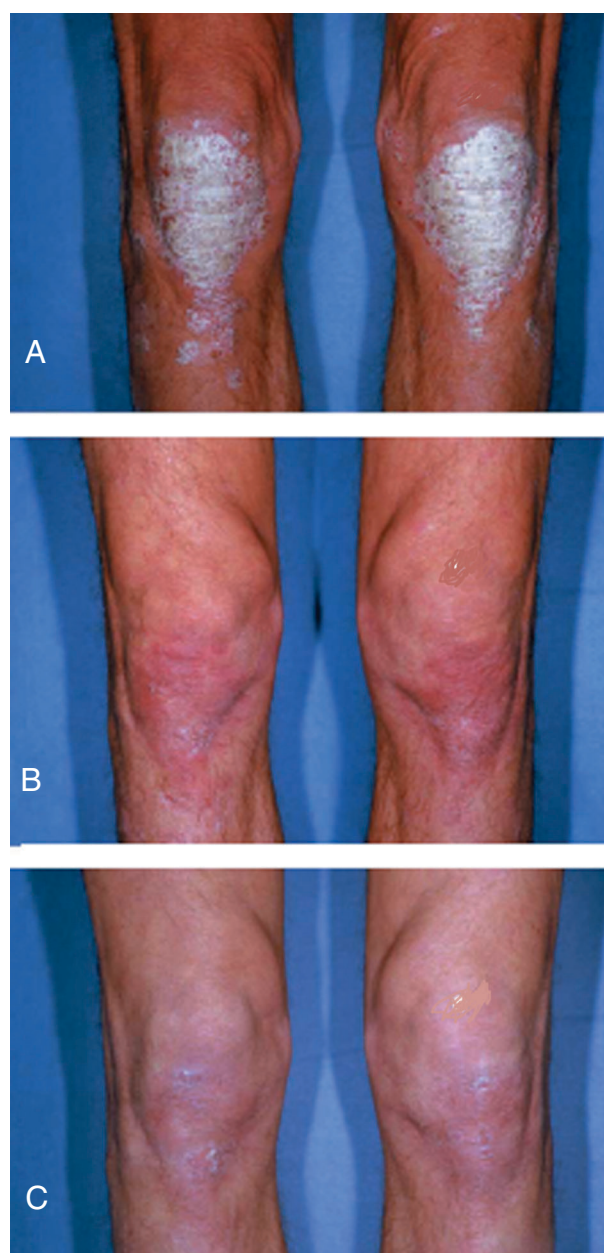


Figure 2 : Psoriasis traité par Enbrel®  
a- initiation du traitement  
b- après 12 semaines  
c- après 24 semaines

sous placebo ( $p < 0,0001$  versus placebo). A la 24<sup>ème</sup> semaine, les résultats cliniques se sont maintenus avec un PASI amélioré chez 54% des patients traités par Enbrel® (50mg x 2/semaine pendant 12 semaines, puis 25mg x 2/semaine) et 45% des patients traités par Enbrel® 25 mg x 2/semaine.

L'amélioration moyenne du score PASI s'est avérée rapide et significative versus placebo dès la deuxième semaine (pourcentage moyen d'amélioration du PASI significativement supérieur à deux semaines pour les groupes traités par Enbrel® vs placebo : 15,6% (25 mg x 2/semaine) et 18,0 % (50 mg x 2/ semaine) vs 4,1 % sous placebo ( $p < 0,0001$ ). L'amélioration clinique mesurée par le score PASI était corrélée à une amélioration notable et rapide de la qualité de vie. Un exemple de résultat thérapeutique est présenté dans la figure 2.

#### TOLÉRANCE DU TRAITEMENT PAR ENBREL®

Des réactions mineures peuvent survenir aux sites d'injection d'Enbrel®, sans pour autant empêcher la poursuite du traitement dans la vaste majorité des cas. Au-delà de la bonne tolérance démontrée dans les essais cliniques, certains ont évoqué un lien possible entre un antagonisme au TNF- $\alpha$  et le risque de développement d'infections, de maladies granulomateuses, de pathologies lymphoprolifératives, de maladies démyélinisantes et de formation d'auto-anticorps (11, 20-33).

A ce jour, les événements indésirables fréquemment rapportés ( $> 1/10$ ) lors des essais cliniques et depuis la mise sur le marché d'Enbrel® sont des infections (y compris infections des voies aériennes supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées) et des réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement). Avec une moindre fréquence ( $> 1/100, < 1/10$ ), on retrouve des réactions allergiques, la formation d'autoanticorps, un prurit et de la fièvre.

#### CONCLUSION

L'arrivée d'Enbrel®, anti-TNF- $\alpha$  disponible en dermatologie, ouvre de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Son efficacité est démontrée à la fois sur les lésions cutanées et la qualité de vie des patients. Dans les études cliniques, le traitement par Enbrel® est caractérisé par une absence d'effet rebond lors de l'arrêt et une réponse thérapeu-

tique comparable en cas de reprise du traitement après rechute. De plus, l'efficacité d'Enbrel® tant sur le versant dermatologique que rhumatologique du psoriasis permet une prise en charge globale des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif et évolutif, en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. La tolérance s'est avérée satisfaisante dans les essais cliniques du psoriasis.

#### RÉFÉRENCES

1. Jablonska S, Majewski S.— On the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 229-230.
2. Krueger JG.— The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **49**, S118-S124.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Formation de l'hyperplasie dermo-épidermique dans le psoriasis. *Ann Dermatol Venerol*, 1983, **110**, 891-897.
4. Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Vascularity and fractal dimensions of the dermo-epidermal interface in guttate and plaque type psoriasis. *Dermatology*, 2005, **210**, 189-193.
5. Kupper TS.— Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1987-1990.
6. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al.— Serum TNF- $\alpha$  levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Ag*, 1997, **11**, 115-118.
7. Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, et al.— Correlated increases of tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and granulocytes monocytes-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients. Relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*, 1994, **19**, 383-387.
8. Ameglio F, Bonifati C, Pietravalle M, et al.— Interleukin-6 and tumour necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy. *Dermatology*, 1994, **189**, 359-363.
9. Kirby B, Griffiths CEM.— Novel immune-based therapies for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002, **146**, 546-551.
10. Singri P, West DP, Gordon KB.— Biologic therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*, 2002, **138**, 657-663.
11. FDA Safety update on TNF- $\alpha$  antagonists : infliximab and etanercept, 2001.
12. US Food and Drug Administration Web Site. Enbrel (etanercept) package insert. Seattle, WA : immunex Corp; 2004. [www.fda.gov/cder/foi/label/2002/Etanimm091202LB.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/Etanimm091202LB.pdf) (consulté le 2.11.05)
13. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al.— Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis : a randomized trial. *Lancet*, 2000, **356**, 385-390.
14. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al.— A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 1627-1632
15. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.— Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 2014-2022.
16. Dadlani C, Orlow SJ.— Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **52**, 316-340.

17. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al.— A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis : safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*, 2005, **152**, 1304-1312.
18. Lebwohl M.— Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **49**, S118-S24.
19. Fredriksson T, Pettersson U.— Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978, **157**, 238-244.
20. Feldman SR.— A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat*, 2004, **15**, 27-29.
21. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al.— Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 862-2869.
22. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW.— Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonism. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 1977-1983.
23. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al.— Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 3151-3158.
24. Criscione LG, St Clari EW.— Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum*, 2002, **14**, 204-211.
25. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al.— Life threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2565-2570.
26. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME.— Infections and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 3013-3022.
27. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.— Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk : mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*, 2003, **3**, 148-155.
28. Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB.— Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatol Treat*, 2003, **14**, 229-232.
29. Kavanaugh A, Keystone EC.— The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 2003, **21**, S203-S208.
30. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al.— The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, **33**, 283-288.
31. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, et al.— Tuberculosis and etanercept treatment. *Arthritis Rheum*, 2004, **46**, S166.
32. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al.— Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, 1261-1265.
33. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH.— Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis : review of the literature. *Dermatology*, 2005, **211**, 209-217.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. Piérard-Franchimont, service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège. E-mail : Claudine.Franchimont@ulg.ac.be