

# COMMENT JE TRAITE ...

## des comorbidités du psoriasis par la biothérapie anti-TNF $\alpha$ de type adalimumab (Humira<sup>®</sup>)

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), F. HENRY (3, 4), G. SZEPEIUK (5), G.E. PIÉRARD (6, 7)

**RÉSUMÉ :** Le psoriasis est avant tout une maladie cutanée inflammatoire chronique. Il s'y ajoute diverses comorbidités dont les principales sont l'alopecie psoriasique, des arthropathies, la maladie de Crohn, un syndrome métabolique et une atteinte cardiovasculaire. Ces dernières années, plusieurs biothérapies par anticorps monoclonaux ont été proposées pour les formes de psoriasis résistantes à d'autres traitements conventionnels parmi les plus puissants. Nous passons en revue les effets des biothérapies, en particulier ceux de l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>), sur les comorbidités du psoriasis.

**MOTS-CLÉS :** Psoriasis - Arthrite psoriasique - Maladie intestinale inflammatoire - Syndrome métabolique - Maladie cardiovasculaire - Biothérapie - Adalimumab

### LE PSORIASIS, UNE MALADIE FRÉQUENTE ET BANALE ?

Certains, qui se veulent défenseurs des patients psoriasiques, ont tendance à réduire cette affection à l'aspect de la peau et aux problèmes psycho-relationnels qui en découlent. La qualité de vie est certes affectée, mais elle ne se résume pas uniquement aux conséquences des signes visibles du problème cutané.

Tous les dermatologues s'accordent à dire que cette affection n'est pas insignifiante. Sa chronicité et son extension sur la peau, exprimée en pourcentage par le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index), sont des handicaps qui sont parfois majeurs sur les plans physique et psychique. Cependant, réduire le psoriasis à son expression cutanée serait une erreur. En effet, il existe diverses comorbidités invalidantes et parfois graves (1). Les principales sont l'alopecie psoriasique, l'arthrite psoriasique, une maladie intestinale inflammatoire, le syndrome métabolique, et une atteinte cardiovasculaire (Tableau I). La morbidité et la mortalité qui accompagnent ces maladies sont importantes à considérer (2, 3).

L'effet des biothérapies monoclonales sur le psoriasis mérite une attention toute particulière (4). La maladie est médiée par les cellules Th1 qui, une fois activées, favorisent la libération

### HOW I TREAT.... PSORIASIS COMORBIDITIES BY THE ADALIMUMAB (HUMIRA<sup>®</sup>) ANTI-TNF $\alpha$ BIOLOGICAL

**SUMMARY :** Psoriasis is primarily a chronic inflammatory skin disease burdened by some comorbidities including psoriatic alopecia, arthropathies, Crohn's disease, the metabolic syndrome and some cardiovascular involvement. During the past years, several biologicals corresponding to monoclonal antibodies were offered to treat psoriasis refractory to other potent conventional treatments. We review the effects of biologicals, in particular adalimumab (Humira<sup>®</sup>), on psoriatic comorbidities.

**KEYWORDS :** Psoriasis - Psoriatic arthritis - Inflammatory bowel disease - Metabolic syndrome - Cardiovascular disease - Biologicals - Adalimumab

de cytokines parmi lesquelles le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor). Ce médiateur est également produit par les macrophages, les kératinocytes et des cellules présentatrices d'antigène. Il en résulte la production de diverses interleukines (IL-1, -6, -8) et du Nuclear Factor (NF) -  $\kappa$ B initiant l'inflammation. Le TNF $\alpha$  influence l'activité des cellules plasmocytoides dendritiques dans leur production d'interféron (IFN)  $\alpha$ . Toute inhibition du TNF $\alpha$  conduit à une synthèse accrue d'IFN $\alpha$  qui peut lui-même initier des lésions de psoriasis éruptif (5, 6).

### ADALIMUMAB ET AUTRES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

Trois types de biothérapies antagonistes du TNF $\alpha$  sont actuellement disponibles (4). Il s'agit de l'adalimumab, de l'éta nercept et de l'infliximab.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui se lie aux fractions solubles et transmembranaires du TNF $\alpha$ . L'adalimumab possède l'un des indices d'efficacité le plus élevé. Après 4 mois de traitement, une

TABLEAU I. COMORBIDITÉS DU PSORIASIS CUTANÉ

- Alopecie psoriasique : 20 à 30 %
- Arthrite psoriasique : 7 à 30 %
- Syndrome métabolique avec obésité (x 2)
- Diabète (x 1,5)
- Tabagisme (x 2)
- Hypertension (x 2)
- Insuffisance cardiaque (x 2)
- Infarctus du myocarde (x 1,5 à 7)
- Mortalité liée au psoriasis grave (x 1,5)
- Dépression avec pulsions suicidaires : 5,5 %

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Maître de Conférence, Assistant de Recherche, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, (4) Dermatologue, (5) Assistant clinique, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy. (7) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

réduction du score PASI de 75% a été rapportée chez près de 80% des patients. Ce résultat est remarquable par rapport à l'effet du méthotrexate pour lequel la même amélioration ne touche que 35% des patients (7). L'adalimumab serait également plus efficace que l'éta nercept, une autre biothérapie par une protéine de fusion dimérique anti-TNF $\alpha$  (8).

#### ALOPÉCIE PSORIASIQUE

Le cycle de croissance et de chute des cheveux se déroule en 3 phases successives appelées phases anagène, catagène et télogène. Le cycle se termine au moment de la téloptose (9). La période séparant deux cycles successifs correspond au phénomène d'éclipse (10). Ce sont les éléments les plus importants à considérer face à une alopécie diffuse développée chez un sujet psoriasique. Il s'agit d'un effluvium télogène dû à une téloptose précoce associée à un retard d'émergence du cheveu anagène qui lui fait suite. Cette combinaison entretient le phénomène d'éclipse et aboutit à une raréfaction de la chevelure.

Certes, l'alopécie psoriasique n'est pas une indication pour les biothérapies anti-TNF $\alpha$  et aucune étude de grande étendue n'a été entreprise sur ce thème. Cependant, quelques observations laissent supposer un bénéfice secondaire à cette thérapeutique.

#### ARTHRITE PSORIASIQUE

Conceptuellement, l'arthrite psoriasique fait partie intégrante de la forme sévère du « syndrome psoriasique ». L'atteinte polyarticulaire est assimilée à une comorbidité du psoriasis cutané car, dans la grande majorité des cas, les manifestations cutanées précèdent les plaintes articulaires. La prévalence de l'arthrite atteint 7 à 30% des patients psoriasiques (11). Il est donc important d'identifier les stades initiaux de ces lésions afin d'instaurer un traitement précoce.

Tout comme pour les manifestations cutanées, le TNF $\alpha$  joue un rôle pivot dans l'arthrite psoriasique. L'ostéoclastogénèse entraîne la résorption osseuse. Parallèlement, le développement d'ostéoblastes est inhibé. La biothérapie anti-TNF $\alpha$  contrôle l'inflammation articulaire et prévient des dégâts articulaires. Cependant les modifications radiologiques survenant dans le temps peuvent suivre une évolution indépendante des signes cliniques (12). Tout comme le prurit et la douleur ressentis au niveau des lésions cutanées, l'arthropathie psoriasique est un facteur impor-

tant responsable de troubles du sommeil (odds ratio : 3,26) (13).

Il semble exister un accroissement de mortalité chez les patients atteints d'une arthrite psoriasique (4), peut-être en relation avec l'état inflammatoire général, les nombreuses médications administrées et la sévérité des anomalies radiologiques. L'introduction des biothérapies a contribué à réduire ce risque de mortalité (2). L'efficacité des antagonistes du TNF $\alpha$ , en particulier l'adalimumab, a été démontrée tant dans les manifestations axiales que périphériques de l'arthrite psoriasique (14). Une inhibition significative et persistante de la progression des lésions radiologiques a été mise en évidence. Ce sont principalement les lésions osseuses érosives qui s'améliorent, alors que les aspects ostéoprolifératifs restent inchangés. Cette observation a fait évoquer la possibilité de survenue d'une ostéoprolifération et d'une ankylose lors d'une prise prolongée d'anti-TNF $\alpha$  (15). Cependant, les observations comparatives réalisées sur la spondylarthrite ankylosante suggèrent que la suppression de l'inflammation par un agent anti-TNF $\alpha$  s'avère cliniquement plus importante que la discrète apposition osseuse.

En plus de l'effet thérapeutique, il est également important de noter que les biothérapies anti-TNF $\alpha$  peuvent exercer un effet préventif sur l'arthropathie psoriasique. Une enthésiopathie des membres inférieurs et un épaississement des tendons d'Achille peuvent exister chez des patients psoriasiques ne présentant aucun signe clinique patent d'arthropathie (16). L'enthésiopathie est cependant considérée comme un signe précurseur de l'arthropathie psoriasique. Les agents anti-TNF $\alpha$  inhibent probablement l'enthésiopathie psoriasique, mais les preuves appuyant cette hypothèse manquent cependant à l'heure actuelle.

#### COMORBIDITÉS INTESTINALES INFLAMMATOIRES DU PSORIASIS

Les principales pathologies inflammatoires intestinales comprennent la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Cette dernière est particulièrement associée au psoriasis avec un Odds ratio de 2,49. L'association entre psoriasis et colite ulcéreuse apparaît plus rare avec un Odds ratio de 1,64 (17).

Les patients avec iléite de Crohn ont 7 fois plus de risque de développer un psoriasis, alors que le risque du patient psoriasique de développer une maladie de Crohn est 3 fois supérieur à celui de la population normale. Le TNF $\alpha$  joue en fait un rôle majeur dans ces deux affections,

et quelques biothérapies anti-TNF $\alpha$ , dont l'adalimumab, ont prouvé leur efficacité à leur égard (18). L'étanercept fait exception, car il n'exerce que peu ou pas d'effet sur les pathologies digestives inflammatoires.

### SYNDROME MÉTABOLIQUE ET PSORIASIS

Le syndrome métabolique combine l'obésité, un diabète de type 2, une résistance à l'insuline, une dyslipidémie, une hypertension et des troubles hépatiques (19, 20). Syndrome métabolique et psoriasis sont associés chez certains patients (19, 21). Tout comme le psoriasis, le syndrome métabolique est caractérisé par un état pro-inflammatoire (22). Les adipocytes représentent en effet un réservoir d'adipokines qui influencent l'inflammation, le métabolisme lipidique et la réponse à l'insuline. Le TNF $\alpha$  et les IL-6 et -8 font partie de ces adipokines (23).

L'effet des biothérapies anti-TNF $\alpha$  sur les lipides sériques est incertain et controversé. L'index athérogène LDL/HDL est variablement orienté par ces traitements vers la baisse ou la hausse. La résistance à l'insuline a tendance à se réduire au cours de biothérapies anti-TNF $\alpha$  (24). Cette activité bénéfique serait liée à l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires. De rares cas d'instabilité de la glycémie ont cependant été rapportés au cours de tels traitements (25).

La prise d'antagonistes du TNF $\alpha$  s'accompagne souvent d'une prise de poids et de l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients psoriasiques (22). Cet effet pourrait donc aggraver cet aspect du syndrome métabolique associé au psoriasis.

Une atteinte hépatique, qui n'est pas inhabituelle chez le patient psoriasique, peut avoir une origine alcoolique ou non alcoolique. Dans cette deuxième éventualité, le TNF $\alpha$  et les cytokines Th1 sont des intervenants cruciaux. L'adalimumab pourrait exercer un effet bénéfique dans le contrôle de cette pathologie (26).

### COMORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE DU PSORIASIS

Un doublement du risque cardiovasculaire chez des patients psoriasiques sévères est communément admis et la mortalité qui en résulterait serait accrue d'environ 50% (27). Le climat pro-inflammatoire du psoriasis (5) pourrait agir comme une voie indépendante des influences traditionnellement reconnues au risque cardiovasculaire, incluant le syndrome métabolique pour l'athérogenèse et l'infarctus du myocarde,

la thrombophlébite, l'embolie pulmonaire, et l'accident vasculaire cérébral.

Le psoriasis et ces maladies cardiovasculaires, particulièrement l'athérosclérose, partagent des aspects pathogéniques voisins. Ils sont médiés par les lymphocytes T et les cytokines TNF $\alpha$ , IL-2 et l'IFN $\gamma$ . L'influence du tabagisme a également été évoquée dans la comorbidité cardiovasculaire du psoriasis. Une perte de souplesse et d'élasticité des parois artérielles chez le patient psoriasique (28) représente un facteur de risque pour l'athérosclérose coronarienne (47).

L'effet bénéfique de biothérapies antagonistes du TNF $\alpha$  serait attribuable à l'inhibition de l'activité inflammatoire et athérogène plutôt qu'au contrôle d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il faut cependant remarquer que certains agents antagonistes du TNF $\alpha$ , en particulier l'infliximab, augmentent le risque de mortalité chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque modérée à sévère (29).

### COMORBIDITÉS PARADOXALES AU COURS DE BIODHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

Toutes les comorbidités médiées par le TNF $\alpha$  ne sont pas systématiquement prévenues par des biothérapies anti-TNF $\alpha$ . Le psoriasis paradoxal consiste en un psoriasis qui est induit ou activé chez des patients recevant préalablement certains antagonistes du TNF $\alpha$  pour un psoriasis, une maladie de Crohn ou une arthrite psoriasique (30). Ce phénomène survient à tout moment après l'initiation de la médication chez certains patients vraisemblablement prédisposés. Parfois, certaines lésions de psoriasis régressent, alors que d'autres, plus aiguës, apparaissent. Chez ces patients, le score PASI peut ainsi diminuer, ce qui indique une amélioration de la maladie malgré la nouvelle poussée induite. L'évolution favorable du score PASI peut donc masquer un psoriasis paradoxal.

Le mécanisme pathogénique vraisemblable du psoriasis paradoxal est une perturbation de la balance des cytokines impliquant les cellules dendritiques plasmocytoïdes qui libèrent l'IFN $\alpha$  et qui recrutent des lymphocytes Th1 dans la peau (6, 31). L'aspect anatomo-clinique peut ressembler à une dermatite spongiotique de type dysidrose (32), à un psoriasis en gouttes, papuleux ou à toute autre forme clinique de psoriasis éruptif.

### CONCLUSION

Les manifestations cutanées du psoriasis peuvent être associées à diverses comorbidités de

gravité variable. Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  exercent un effet préventif et curatif sur certains de ces comorbidités. L'adalimumab occupe une place de choix dans cette classe de médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

- Christophers E.— Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007, **25**, 529-534.
- Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, et al.— Improved survival in psoriatic arthritis (PsA) with calendar time. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 2708-2714.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al.— The risk of mortality in patients with psoriasis : results from a population-based study. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 1493-1499.
- Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Paquet P, et al.— Panoplies des thérapies ciblées par anticorps monoclonaux en dermatologie. Actualité et prospectives. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 334-338.
- Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ.— The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007, **25**, 568-573.
- Collamer A, Guerrero K, Henning J, et al.— Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : a literature review and potential mechanisms of action. *Am Coll Rheum*, 2008, **58**, 996-1001.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al.— 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**, 558-566.
- Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al.— Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 719-726.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Teloptosis, a turning point in hair shedding biorhythms. *Dermatology*, 2001, **230**, 115-117.
- Piérard-Franchimont C, Petit L, Loussouarn G, et al.— The hair eclipse phenomenon : sharpening the focus on the hair cycle chronobiology. *Int J Cosmet Sci*, 2003, **25**, 295-299.
- Gisoni P, Girolomoni G, Sampogna F, et al.— Prevalence of psoriatic arthritis and joints complaints in a large population of Italian patients hospitalized for psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2005, **15**, 279-283.
- Kana D, Stafford L, Bresnihan B, et al.— A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis : an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*, 2003, **42**, 1460-1468.
- Duffin KC, Wong B, Horn EJ, et al.— Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2009, **60**, 604-608.
- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al.— Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis : 2-year data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*, 2009, **68**, 702-709.
- Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT.— Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2008, **10**, 311-317.
- Gisoni P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al.— Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy : a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 26-30.
- Cohen AD, Dreijer J, Birkenfeld S.— Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 561-565.
- Bosani M, Ardizzone S, Porro GB.— Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics*, 2009, **3**, 77-97.
- Gottlieb AB, Dann F, Menter A.— Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol*, 2008, **7**, 563-572.
- Rorive M, De Flines J, Paquet N, et al.— Prise en charge d'une personne obèse avec syndrome métabolique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 651-656.
- Gisoni P, Tessari G, Conti A, et al.— Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 68-73.
- Saraceno R, Schipani C, Mazzota A, et al.— Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res*, 2008, **57**, 290-295.
- Rondinone CM.— Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*, 2006, **29**, 81-90.
- Huvers FC, Popa C, Netera MG, et al.— Improved insulin sensitivity by anti-TNF-alpha antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 558-559.
- Wu JJ, Tsai TF.— Recurrent hyperglycemia during adalimumab treatment in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol*, 2008, **144**, 1403-1404.
- Shramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW.— Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*, 2008, **46**, 1369-1371.
- Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, et al.— Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology*, 2008, **217**, 27-37.
- Gisoni P, Fantin F, Del Giglio M, et al.— Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*, 2009, **218**, 110-113.
- Ledingham J, Deighton C.— Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF $\alpha$ -alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*, 2005, **44**, 157-163.
- Collamer AN, Guerrero KG, Henning JS, et al.— Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*, 2008, **59**, 996-1001.
- Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al.— Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*, 2005, **202**, 135-143.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Réactions cutanées indésirables des traitements par anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 339-346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique  
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be