

À PROPOS DE L'AUTEUR

Philip Doiron, MD

Le Dr Doiron est titulaire d'un diplôme de pharmacie de l'Université Dalhousie, il a effectué ses études de médecine à l'Université McMaster, sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto et des recherches postdoctorales en dermatologie du VIH et des maladies de la peau des organes génitaux masculins au Chelsea & Westminster Hospital de Londres, au Royaume-Uni. Il détient une maîtrise en éducation des sciences de la santé de l'Université McMaster. Il travaille actuellement comme professeur adjoint et professeur clinicien à l'Hôpital Women's College et au Réseau universitaire de santé à Toronto, Ontario.



UTILISATION DE PRODUITS BIOLOGIQUES POUR TRAITER LES PATIENTS SÉROPOSITIFS AU VIH QUI SONT ATTEINTS DE PSORIASIS

Mise en contexte

Les traitements standard pour les patients atteints de maladies psoriasiques réfractaires d'intensité modérée ou grave comprennent généralement des médicaments immunosuppresseurs, ce qui peut compliquer le traitement chez les patients qui présentent une immunodépression concomitante, notamment une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH est un critère d'exclusion uniforme pour les essais cliniques portant sur les traitements biologiques. Par conséquent, les dermatologues ne disposent que d'une quantité limitée de données pour soutenir leurs décisions quant au traitement clinique approprié chez ce sous-groupe de patients. Lorsqu'il est question de soins de santé, les patients séropositifs au VIH sont également confrontés à des inégalités dans une mesure disproportionnée par rapport à la population générale. Il est important que les dermatologues aient un certain degré de connaissances et de confort pour traiter et prendre en charge les patients atteints d'une maladie psoriasique importante et réfractaire ainsi que d'une infection concomitante par le VIH.

Deux séries de lignes directrices portant sur le traitement des patients infectés par le VIH qui sont atteints d'une maladie psoriasique ont été publiées en 2010. Elles contiennent toutes les deux des recommandations similaires^{1,2}. En présence d'une maladie d'intensité légère ou modérée, des traitements topiques, comme des corticostéroïdes, des analogues de la vitamine D, de la tazarotène ou des dérivés du goudron, sont recommandés comme options thérapeutiques de première intention. Dans le cas d'une maladie d'intensité modérée ou grave, les traitements recommandés par la suite sont la photothérapie et les rétinoïdes oraux. En présence d'une maladie d'intensité modérée ou grave qui est réfractaire aux traitements, l'utilisation de la cyclosporine, du méthotrexate et d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) peut être envisagée. La rareté des données probantes portant sur l'utilisation du méthotrexate chez les patients atteints de psoriasis qui sont séropositifs au VIH complique grandement la prise de décisions cliniques éclairées et fondées sur des données probantes. La documentation médico-scientifique ne traite que d'un nombre très limité de cas. Un article portant sur 9 cas de patients séropositifs au VIH (dont quelques-uns atteints du sida) traités par méthotrexate décrit 8 complications infectieuses évolutives³. Six des huit patients n'étaient pas sous traitement antirétroviral concomitant.

Les trois personnes qui recevaient un antirétroviral suivaient une monothérapie par zidovudine, ce qui n'est plus la norme de soins. Il convient également de noter que l'un des patients recevait une dose élevée de méthotrexate par voie intraveineuse dans le cadre d'un protocole de traitement contre le sarcome de Kaposi, alors que les huit autres recevaient des doses standard chez les patients atteints d'une maladie psoriasiforme. La rareté des cas publiés, combinée aux quelques patients qui ne correspondent pas au contexte clinique actuel de la majorité des patients nord-américains séropositifs au VIH, complique l'interprétation des résultats. On ignore si les patients ont présenté des complications à la même fréquence et de même gravité lorsque l'infection au VIH était bien contrôlée par un traitement antirétroviral, soit la recommandation actuelle pour tous les patients séropositifs au VIH qui entament une immunothérapie.

Il convient de noter que, depuis la publication des lignes directrices susmentionnées, l'aprémilast est devenu une option supplémentaire non immunosuppressive pour le traitement des patients atteints de psoriasis. Plusieurs rapports de cas qui ont été publiés font état de l'utilisation efficace et sécuritaire de l'aprémilast chez des séropositifs au VIH qui étaient atteints de psoriasis^{4,5}. Des agents biologiques dont les mécanismes d'action n'impliquent pas l'inhibition du TNF ont également fait leur apparition depuis.

Inhibiteurs du TNF – étanercept, adalimumab, infliximab

Les données actuellement disponibles à propos des inhibiteurs du TNF chez les patients séropositifs au VIH reposent surtout sur des cas uniques ou sur un petit nombre de cas. Puisque les inhibiteurs du TNF sont maintenant disponibles depuis plus de deux décennies pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et gastro-intestinales, les médecins ont tout naturellement acquis plus d'expérience et, par extension, un plus

grand degré de confort à leur égard. Il est toutefois de toute première importance de ne pas associer automatiquement la durée d'utilisation d'un médicament à une efficacité ou une sécurité supérieure. Selon la documentation médico-scientifique, chaque patient a fait l'objet d'un suivi qui variait de quelques mois à presque dix ans.

Étanercept

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 19 patients répartis dans 9 rapports de cas⁶⁻¹⁴. Tous les patients ont obtenu une réponse clinique conforme à celle à laquelle on peut s'attendre dans la population générale, dont cinq patients qui ont été réaffectés à un autre traitement biologique pour contrer un manque d'efficacité. Aucun changement important n'a été observé dans les paramètres pertinents d'analyses de laboratoire, comme la numération de CD4 et la charge virale. Un patient a été victime de multiples infections polymicrobiennes qui se sont poursuivies pendant 4 mois après l'interruption du traitement par étanercept et qui ont finalement entraîné la mort du patient. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Adalimumab

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 7 patients associés à 4 rapports de cas^{7,8,15,16}. Six patients ont obtenu des réponses cliniques satisfaisantes, alors qu'un patient qui recevait un traitement contre le psoriasis a été réaffecté à une autre thérapie biologique puisque sa réponse était insatisfaisante. Aucun changement important des paramètres de laboratoire pertinents n'a été observé. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Infliximab

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 7 patients associés à 3 rapports de cas^{8,17,18}. Tous les patients ont obtenu une réponse clinique conforme à ce à quoi on

peut s'attendre dans la population générale. Aucun changement important des paramètres de laboratoire pertinents n'a été observé. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Autres anti-TNF

La documentation médico-scientifique ne fait état d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation de certolizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH. Il convient également de noter que plusieurs patients décrits dans les rapports de cas décrits ci-dessus présentaient une infection concomitante par le virus de l'hépatite C (VHC) et qu'aucun d'entre eux n'a présenté une élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (ALT) et de la charge virale du VHC, alors que l'échographie hépatique n'a révélé aucun changement substantiel^{7,10,12}.

Une autre étude portant sur 24 patients a évalué l'incidence d'infection grave chez des patients séropositifs au VIH traités par inhibiteurs du TNF¹⁹. Deux cas d'infection grave ont été signalés au cours des 86,7 années-personnes de suivi. Ce résultat équivaut à un taux d'infection grave de 2,3 par 100 années-patients, ce qui est comparable au taux d'infection grave observé dans les registres de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui sont traités à l'aide d'inhibiteurs du TNF. L'un de ces cas présentait une pneumonie à *Streptococcus pyogenes* compliquée par un empyème et une bactériémie, alors que l'autre cas présentait une infection à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline au niveau d'une sonde thoracique placée dans le cadre d'un épanchement pleural d'étiologie inconnue. L'incidence des infections graves ne variait pas de façon significative, sans égard à la charge virale, et aucun cas d'infection opportuniste n'a été observé.

IL-12/23 (ustékinumab)

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 8 patients cités dans 5 rapports de cas^{7,14,16,20,21}. Tous les patients ont obtenu une réponse

clinique conforme à ce à quoi on peut s'attendre dans la population générale. Aucun changement important n'a été observé dans les paramètres pertinents d'analyses de laboratoire, comme la numération de CD4 et la charge virale. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé. À noter, un patient présentant un sarcome de Kaposi concomitant minimal et stable a maintenu sa stabilité tout au long du traitement par ustékinumab²⁰.

IL-17 (sécukinumab)

Nous ne disposons actuellement que d'un seul rapport de cas qui décrit en détail l'utilisation du sécukinumab chez un patient séropositif au VIH²². Une femme de 48 ans qui avait de longs antécédents de psoriasis et d'arthrite psoriasique, et qui s'est révélée séropositive au VIH au cours du dépistage antérieur à la thérapie biologique a fini par commencer à suivre un traitement antirétroviral en association avec un traitement par sécukinumab, ce qui lui a permis de contrôler le VIH, le psoriasis et l'arthrite psoriasique. Ses paramètres de laboratoire sont demeurés stables et, sept mois après le début du traitement, une candidose œsophagienne a été détectée. Celle-ci a été traitée avec succès par fluconazole. Le traitement par sécukinumab n'a pas été interrompu et la maladie était toujours bien contrôlée au moment du suivi au 12^e mois. La documentation médico-scientifique ne fait état d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation d'ixékizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH.

IL-23 (guselkumab)

Nous ne disposons actuellement que d'un seul rapport de cas portant sur l'utilisation du guselkumab chez un patient séropositif au VIH²³. Un homme de 51 ans atteint depuis longtemps de psoriasis réfractaire aux traitements a été traité par guselkumab. Aucune modification des paramètres de laboratoire, aucun événement indésirable et aucune

infection opportuniste n'ont été signalés.

Nous ne disposons d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation du risankizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH. Plusieurs excellents articles de synthèse ayant été publiés résumant quelques aspects des données probantes citées précédemment²⁴⁻²⁸.

Il est essentiel que nous développons des stratégies qui permettront de traiter adéquatement les patients séropositifs au VIH qui sont atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique et d'autres affections cutanées inflammatoires. Comme pour tout autre segment de la population, certains patients qui contractent le VIH sont atteints d'une maladie psoriasique réfractaire à un traitement non immunosuppresseur. L'infection par le VIH elle-même peut précipiter ou exacerber le psoriasis, ce qui est peut-être dû à la production de cytokines inflammatoires, comme l'IL-17, l'IL-23, l'interféron et le TNF par les cellules CD8+ et CD45RO+ T²³. Les cytokines qui jouent un rôle dans la pathogenèse du psoriasis et du VIH peuvent servir de cibles communes pour les agents biologiques.

Le corpus actuel de données probantes, qui est décrit ci-dessus, démontre que les agents biologiques peuvent être utilisés de façon sécuritaire et efficace chez les patients séropositifs au VIH. Il est toutefois important de comprendre que les meilleures données probantes actuellement à la disposition des cliniciens sont des rapports de cas et des séries portant sur un petit nombre de cas, et qu'aucun essai contrôlé avec répartition aléatoire des sujets n'a été effectué jusqu'à maintenant. Des données descriptives telles que les rapports de cas et les séries de cas sont toutefois sujettes à faire l'objet d'un biais de publication dans la mesure où les succès sont plus susceptibles d'être cités que les échecs dans le contexte du VIH. L'étude prospective et délibérée de patients séropositifs au VIH sous thérapie biologique, que ce soit sous la forme d'un registre ou de leur participation à des essais

cliniques, permettrait d'accroître considérablement le corpus de connaissances actuellement à notre disposition concernant ce scénario clinique particulier.

En situation réelle, les dermatologues tiennent souvent compte de l'efficacité, de l'innocuité et de la disponibilité des données probantes à leur disposition au moment de prendre des décisions relatives au traitement. Malgré son efficacité limitée, l'éta nercept dispose du corpus le plus exhaustif de données probantes à propos de son utilisation chez les patients séropositifs au VIH et sa demi-vie est celle qui est la plus courte, ce qui en fait le traitement le plus facile à interrompre en cas de complications. Quant à eux, les produits biologiques qui ont une demi-vie plus longue, comme l'ustékinumab et le sécukinumab, ne permettent pas l'interruption rapide du traitement en cas de complications – un facteur dont il faut tenir compte puisqu'il fait contrepois à leur plus grande efficacité, à leur mode d'action plus ciblé et à un taux théoriquement moins élevé de complications infectieuses par la suite.

Dans le traitement des patients séropositifs au VIH qui sont atteints de psoriasis, il importe de s'assurer qu'ils observent assidûment leur traitement antirétroviral, qu'ils ont une concentration de CD4 stable, que leur charge virale est indétectable et qu'ils font l'objet d'un suivi médical régulier. Avant d'envisager le recours à un traitement immunosuppresseur, toutes les options thérapeutiques non immunosuppresseuses doivent avoir été essayées. Le suivi et la surveillance chez les patients séropositifs au VIH sous thérapie biologique ne diffèrent pas beaucoup de ceux qui sont requis pour les patients non séropositifs sous thérapie biologique en général. Bien qu'il n'existe pas de consensus formel, la surveillance pourrait inclure des visites de suivi plus fréquentes, une éducation diligente sur la manière et le moment de signaler tout symptôme possible d'infection, l'assurance que les vaccinations pertinentes sont à jour et un test annuel de dépistage d'infection tuberculeuse. Le médecin du patient doit surveiller régulièrement les paramètres du VIH,

y compris la concentration de CD4 et la charge virale.

Les thérapies biologiques continuent de jouer un rôle important dans la prise en charge des maladies psoriasiques d'intensité modérée ou grave, et l'infection par le VIH n'est pas une contre-indication absolue à leur utilisation. Ces agents peuvent être utilisés en toute sécurité lorsqu'ils sont prescrits et surveillés dans le cadre d'une approche de soins multidisciplinaire qui fait intervenir le patient, le médecin spécialiste du VIH et le dermatologue.

Références :

1. K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):291-299. doi:10.1016/j.jaad.2009.03.047
2. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):470-478. doi:10.1016/S1473-3099(10)70101-8
3. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:372-5.
4. Zarbafian M, Cote B, Richer V. Treatment of moderate to severe psoriasis with apremilast over 2 years in the context of long-term treated HIV infection: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X19845193. Published 2019 May 6. doi:10.1177/2050313X19845193
5. Shah BJ, Mistry D, Chaudhary N. Apremilast in People Living with HIV with Psoriasis Vulgaris: A Case Report. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):242-244. doi:10.4103/ijid.IJD_633_18
6. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(10):1093-1098. doi:10.4065/75.10.1093
7. Bardazzi F, Magnano M, Campanati A, et al. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(8):989-990. doi:10.2340/00015555-2698
8. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):710-712. doi:10.1136/ard.2007.081513
9. De Simone C, Perino F, Caldarola G, D'Agostino M, Peris K. Treatment of psoriasis with etanercept in immunocompromised patients: Two case reports. *J Int Med Res*. 2016;44(1 suppl):67-71. doi:10.1177/0300060515593250
10. Di Lernia V, Zoboli G, Ficarella E. Long-term management of HIV/hepatitis C virus associated psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):444. doi:10.4103/0378-6323.110807
11. Lee ES, Heller MM, Kamangar F, Park KK, Koo JY. Long-term etanercept use for severe generalized psoriasis in an HIV-infected individual: a case study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):413-414.
12. Linardaki, G., Katsarou, O., Ioannidou, P., Karafoulidou, A., & Boki, K. (2007). Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *The Journal of rheumatology*, 34(6), 1353-1355.
13. Mikhail, M., Weinberg, J. M., & Smith, B. L. (2008). Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Archives of dermatology*, 144(4), 453-456.
14. Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):398-399. doi:10.3109/09546634.2011.579085
15. Lindsey SF, Weiss J, Lee ES, Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(7):869-871.
16. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1653-1655. doi:10.1111/jdv.12531
17. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab [published correction appears in *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1235. Gabbay, S [corrected to Gubbay, S]]. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):784-786. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05885.x
18. Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):197-200. doi:10.1016/j.jbspin.2006.05.012
19. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, et al. Rates of Serious Infections in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):449-452. doi:10.1002/acr.22955
20. Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):113-115. doi:10.1111/ced.13630
21. Wieder, S., Routt, E., Levitt, J., & Lebwohl, M. (2014, September). treatment of refractory psoriasis with ustekinumab in an hiv-positive patient: A case presentation and review of the biologic Literature. In *Psoriasis Forum* (Vol. 20, No. 3, pp. 96-102). Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications.
22. Di Lernia V, Casanova DM, Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(6):646-648. doi:10.1111/ddg.13851
23. Bartos G, Cline A, Beroukhim K, Burrall BA, Feldman SR. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. *Dermatol, Online J*. 2018;24(11):13030/qt3db748cg. Published 2018 Nov 15.
24. Fink DL et al. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2017;28:110-9. PMID: 27733707
25. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):974-980. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.043
26. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents *J Am Acad Dermatol* 2019;80:27-40. PMID: 30017705
27. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:43-53. PMID: 30017706
28. Nakamura M et al. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis* 2018;101:38-42,56. PMID: 29529104