



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de réactions à l'injection ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Réactions cutanées classiques : réactions au site d'injection

Définition et physiopathologie

- Il s'agit de manifestations cutanées inflammatoires survenant dans un délai court (en général inférieur ou égal à 24h) au site d'injection sous-cutanée du produit.
- Ces réactions sont érythémateuses, œdémateuses, pseudo-urticariennes ou eczématiformes, voire purpuriques, souvent prurigineuses, parfois douloureuses.
- Elles durent environ 3 à 5 jours avant de disparaître spontanément, mais récidivent classiquement lors de chaque injection. Le délai entre le début du traitement et les premiers symptômes est variable, souvent court (survenue dès le 1^{er} mois de traitement, parfois dès la 1^{ère} injection).
- Les réactions au site d'injection surviennent de manière non spécifique avec de nombreux biomédicaments, parfois dès la 1^{ère} injection chez un patient naïf de tout traitement. Le mécanisme physiopathologique, incomplètement élucidé, n'est donc pas de nature immuno-allergique. Il n'y a ainsi pas de corrélation avec un risque de réaction d'hypersensibilité systémique de type anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde. Le risque de réaction au site d'injection à un biomédicament n'est pas corrélié à la présence d'anticorps anti-médicament (taux d'anticorps anti-sécukinumab très faible, évalué autour de 0,4% dans le psoriasis en plaques ⁽¹⁾, 0,35% dans le rhumatisme psoriasique et 0,69% dans la spondyloarthrite axiale ⁽²⁾).

Fréquence

Sécukinumab

- Le risque de réactions au site d'injection était très faible sous sécukinumab, et l'intensité des réactions très modérée, ne motivant jamais l'arrêt du traitement, dans les essais cliniques de phase 2 et 3 concernant les trois indications de la molécule (psoriasis en plaques ⁽³⁾, rhumatisme psoriasique ⁽⁴⁾ et spondylarthrite ankylosante ⁽⁵⁾).
- Dans l'étude JUNCTURE ⁽⁶⁾ (auto-injection de sécukinumab 150 ou 300 mg ou placebo dans le psoriasis en plaques), les 11 réactions cutanées au point d'injection étaient de résolution spontanée avec la poursuite du traitement.

Ixékizumab

- Le risque est au contraire décrit comme fréquent pour l'ixékizumab dans le RCP mais également dans les études princeps et les études de vraie vie déjà publiées ^(7, 8).
- Dans une analyse de données issues de 13 essais cliniques dans le psoriasis, 15,1% des 5 898 patients ont présenté des réactions au site d'injection, dans plus de 95% des cas d'intensité légère à modérée et motivant l'arrêt du traitement dans seulement 0,2% des cas ⁽⁹⁾. Dans l'analyse des données issues de 3 essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique portant sur 1 118 patients ayant reçu le traitement sur une durée maximale de 3 ans les réactions au point d'injection ont été fréquemment observées (7,8/100 patients-année), avec une interruption du traitement dans seulement 3 cas (0,2/100 PA) ⁽¹⁰⁾. Dans la spondyloarthrite axiale, à 52 semaines, sous ixékizumab administré à la posologie de 80 mg toutes les 4 semaines, 9,2% des patients avec une forme radiographique (COAST-V et W) et 19% de ceux avec une forme non-radiographique ont présenté des réactions au site d'injection, dans la grande majorité d'intensité légère à modérée et n'entraînant pas l'arrêt du traitement ^(11, 12).
- Dans une étude observationnelle en vie réelle multicentrique dans le psoriasis en plaque, les réactions au point d'injection ont été observées chez 14/26 patients ⁽¹³⁾.

Conduite à tenir

- Exceptionnellement cause d'arrêt du traitement, les réactions aux sites d'injection ont coutume de s'amender progressivement par un probable phénomène d'accoutumance.
- La conduite à tenir en cas de réactions aux sites d'injection n'est pas codifiée. Les réactions peuvent être contrôlées par l'application transitoire d'un dermocorticoïde de classe forte ou très forte. Les anti-H1 peuvent parfois être utiles en prévention des récives, ils sont alors prescrits quelques jours avant l'injection. Ces approches ne sont cependant pas efficaces chez tous les patients. En cas de réactions locales sévères persistantes, il peut être nécessaire d'envisager un switch thérapeutique. De nouvelles formulations d'ixekizumab sont en cours d'évaluation pour essayer de répondre à cette problématique.
- Il est surtout essentiel d'éduquer le patient au respect des bonnes pratiques d'auto-injection : injection sous-cutanée réalisée à la bonne profondeur, pas trop rapidement, avec produit mis à température ambiante 30 minutes avant injection et sans purger la seringue pour éviter le contact direct du produit avec la peau et le trajet sous-cutané. Chez certains patients, sous ixekizumab, le problème peut être particulièrement bruyant (même si la situation est rare), et il peut être opportun de revoir le patient dans les suites immédiates d'une injection si les mesures habituelles sont restées inefficaces et que le problème persiste afin d'envisager un switch thérapeutique.

Quand reprendre le traitement ?

- La reprise du traitement anti-IL17 est formellement contre-indiquée en cas de réaction allergique sévère. En cas de réaction modérée, le traitement pourra être repris, mais avec prudence. En cas de réaction cutanée bénigne, une prémédication associant anti-histaminique et corticoïde pourra être proposée. En l'absence d'alternative thérapeutique, une désensibilisation peut être discutée.

Autres réactions cutanées rapportées sous anti-IL17

- Elles sont beaucoup plus rares que les réactions au site d'injection et donc peu rencontrées en pratique quotidienne dans les indications dermatologiques et rhumatologiques des inhibiteurs de l'interleukine 17. Il s'agit essentiellement de cas rapportés isolés.
- Des réactions d'hypersensibilité sont mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du sécukinumab et de l'ixékizumab ^(14, 15).
- De rares observations d'urticaire ont en effet été rapportées :
 - 2 patients sur 12 dans une étude ouverte menée au Japon dans une indication hors AMM de psoriasis pustuleux généralisé ⁽¹⁶⁾ ; les deux cas étaient non sévères et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.
- Il a été rapporté des cas d'éruption psoriasiforme sous anti-IL17 dont le mécanisme reste encore incompris. D'autres cas d'éruptions cutanées maculo-papuleuses ou eczématiformes ont été décrits. Cependant ces cas restent encore limités ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

En pratique :

- Les réactions au site d'injection sont peu fréquentes avec le sécukinumab et plus fréquentes avec l'ixékizumab.
- Elles sont prévenues en partie par l'éducation du patient à l'utilisation du stylo auto-injecteur.
- Elles disparaissent souvent spontanément et ne conduisent pas à l'arrêt du traitement.
- Un traitement symptomatique par dermocorticoïdes et/ou anti-H1 peut être utile mais un switch peut être envisagé en cas de réaction importante et persistante malgré ces mesures.
- Les autres réactions d'hypersensibilité rapportées (urticaire, éruptions retardées prurigineuses) semblent plus rares ; leur incidence et leurs mécanismes d'action seront précisés grâce aux études menées « en vraie vie ».

Références

1. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;176:752-8.
2. Deodhar A, Gladman DD, McInnes IB et al. Secukinumab immunogenicity over 52 weeks in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2020;47:539-47.
3. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98.
4. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
5. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-7.
6. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:847-56.
7. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J. Ixekizumab (Interleukin 17A Antagonist): 12-week Efficacy and Safety Outcomes in Real-world Clinical Practice. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:174-77.
8. Magdaleno-Tapiál J, Carmena-Ramón R, Valenzuela-Oñate C et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Real-Life Practice: A Retrospective Bicentric Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(7):585-89.
9. Gottlieb A, Papp K, Xu W, et al. Long-term safety of ixekizumab with over 18,000 patient years of exposure: analysis from 13 moderate-to-severe plaque psoriasis studies and 3 psoriatic arthritis studies. Poster presented at: The 77th Annual Meeting of The American Academy of Dermatology; March 1-5, 2019; Washington, D.C.
10. Combe B, Rahman P, Kameda H et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):14.
11. Dougados M et al; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:176-85.
12. Deodhar A et al. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
13. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:553-59.
14. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
15. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz® .
16. Imafuku S, Honma M, Okubo Y et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis : A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016;43:1011-7.
17. Peigottu MF, Montesu MA. Adverse skin reaction to Secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e432-e433.
18. Shibata M, Sawada Y, Yamaguchi T et al. Drug eruption caused by secukinumab. *Eur J Dermatol* 2017;27:67-8.
19. Sladden MJ, Sladden CS, Gulliver WPF. Secukinumab-Induced Psoriasiform Eruption. *JAMA Dermatol* 2017. 153:1194-95.