



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 corrélé 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⁾).

● Fréquence

- 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 ⁽²⁾, rhumatisme psoriasique ⁽³⁾ et spondyloarthropathie ankylosante ⁽⁴⁾).
- Dans l'étude JUNCTURE ⁽⁵⁾ (auto-injection de sécukinumab 150 ou 300 mg ou placebo dans le psoriasis en plaques), étaient rapportés, chez les 60 patients ayant reçu sécukinumab 300 mg, 8 cas de réactions au site d'injection : 3 cas d'ecchymoses, 3 cas d'hématome, 1 cas de douleur et 1 cas d'érythème ; chez les 61 patients traités par sécukinumab 150 mg, étaient décrits 1 cas de douleur au site d'injection, 1 cas d'érythème et 1 cas de prurit. Parmi ces 11 observations, 2 étaient jugées d'intensité moyenne, les autres de faible intensité. Toutes les réactions étaient de résolution spontanée avec la poursuite du traitement. Le questionnaire spécifique réalisé à la 48^{ème} semaine de l'étude JUNCTURE témoignait de la satisfaction des patients quant à l'utilisation du stylo auto-injectable (maniabilité, pas de douleur à l'injection, réactions au site d'injection rares).
- Le faible risque de réactions au site d'injection sous sécukinumab sera très probablement confirmé lors du suivi à long terme des patients inclus dans les registres et les études en « vraie vie ».

● 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.
- 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.

Autres réactions cutanées rapportées sous sécukinumab

- 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 du sécukinumab.
- Des réactions d'hypersensibilité sont mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **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 ⁽⁶⁾ ; les deux cas étaient non sévères et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.
 - Quelques cas isolés de réactions retardées à type d'éruption papuleuse érythémateuse diffuse, prurigineuse, ont récemment été décrites chez des patients traités par sécukinumab : 1 cas survenu chez une femme de 57 ans, atteinte de psoriasis en plaques, au moment de la 4^{ème} injection de sécukinumab avec décision d'arrêt du traitement en raison de son inefficacité ⁽⁷⁾ ; 1 autre cas observé chez une femme de 52 ans, chez laquelle le sécukinumab prescrit pour un rhumatisme psoriasique était responsable d'une éruption similaire apparue également après la 4^{ème} injection (poursuite du traitement compte tenu de son efficacité sur le plan articulaire, récive systématique de l'éruption à chaque injection, mais contrôle rapide par dermocorticoïdes) ⁽⁸⁾.
- L'analyse des registres et notre expérience en vraie vie devraient nous permettre de préciser l'incidence de ces réactions d'hypersensibilité peu fréquentes et de mieux en connaître les mécanismes physiopathologiques.

En pratique :

- **Les réactions au site d'injection sont peu fréquentes avec le sécukinumab.**
- **Elles sont prévenues par l'éducation du patient à l'utilisation du style 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.**
- **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. 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.
3. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpfu S ; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
4. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpfu S, Richards HB ; 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.
5. 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.
6. 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.
7. Peigottu MF, Montesu MA. Adverse skin reaction to Secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):e432-e433.
8. Shibata M, Sawada Y, Yamaguchi T et al. Drug eruption caused by secukinumab. *Eur J Dermatol* 2017;27:67-8.