

# Dermatologie

## Fumarates – bien plus qu'un additif alimentaire

Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE<sup>a</sup> et Dr NICOLO COSTANTINO BREMBILLA<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 27-9

**L'acide fumarique joue un rôle important dans le cycle de Krebs. Ses esters ont été utilisés pour la première fois par un chimiste allemand pour traiter son propre psoriasis dans l'hypothèse d'une implication du cycle de Krebs. Depuis, les mécanismes anti-inflammatoires des esters d'acide fumarique ont été mieux décrits. Une mono-substance dérivée du mélange d'esters original est désormais autorisée pour traiter la sclérose en plaques. En 2017, le diméthylfumarate a été ainsi reconnu globalement comme une option thérapeutique pour le psoriasis. Très pratique, ce médicament deviendra probablement très populaire chez les patients. Pour cette raison, les médecins généralistes devraient se familiariser avec son profil pharmacologique, y compris ses risques potentiels et certains effets indésirables rares mais potentiellement dangereux.**

### Fumarates – far more than a dietary supplement

*Fumaric acid has an important role in the citric acid cycle. Its esters were first used by a German chemist to treat his own psoriasis, hypothesizing that the disease may be related to disturbances in this very cycle. Meanwhile, the mechanisms underlying its anti-inflammatory efficacy are much better understood. A mono-substance derived from the mix of esters used originally is now being authorized for treating multiple sclerosis, and in 2017 dimethylfumaric acid ester became a globally available option to treat psoriasis. This very practical therapeutic will most likely become quite popular amongst patients. Therefore, general practitioners might need to familiarize themselves with the profile of this drug, including its potential risks and some very rare but potentially important adverse effects.*

### HISTORIQUE DU DÉVELOPPEMENT

L'acide fumarique est un acide dicarboxylique insaturé, jouant un rôle important dans le cycle de Krebs. Il est utilisé sous diverses formes et sans effets indésirables comme additif par l'industrie agroalimentaire.<sup>1</sup> L'utilisation clinique des dérivés de l'acide fumarique a débuté en 1959 avec le chimiste allemand Schwekendiek qui traita son propre psoriasis avec des esters de l'acide fumarique. Il avait alors émis l'hypothèse d'un lien entre le dérèglement du cycle de Krebs et le développement du psoriasis. L'utilisation sous forme d'esters a permis de s'affranchir des effets irritants de l'acide fumarique libre. Ensuite, la société suisse Fumapharm a développé un mélange défini de différentes formes d'esters d'acide fumarique

(EAF) afin d'en améliorer ses propriétés pharmacologiques. L'enrobage des comprimés a permis la libération des EAF dans l'intestin grêle, en diminuant la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux. Une posologie a été établie empiriquement, avec une augmentation de dose par paliers successifs pendant les premières semaines de traitement. En 1994, ce mélange de différentes formes d'EAF a été approuvé par l'agence allemande du médicament (BfArM) et enregistré sous le nom de Fumaderm pour le traitement systémique des formes sévères de psoriasis.

Depuis, les EAF sont devenus l'approche de choix pour le traitement systémique du psoriasis en Allemagne. Des données récentes du registre allemand montrent que le nombre de patients traités avec EAF est bien plus élevé que l'ensemble des patients traités par d'autres thérapies systémiques conventionnelles, ou par des traitements biologiques.<sup>2</sup> Bien que rencontrant un large succès chez les patients (traitement oral simple avec un dosage flexible, effectué par les patients eux-mêmes), le prix réduit et l'impossibilité de la commercialisation dans d'autres pays sont parmi les facteurs qui ont limité les investissements de recherche dans ces molécules. Cependant, une récente revue systématique a montré de façon convaincante l'efficacité des EAF dans le traitement du psoriasis selon les standards de l'evidence-based medicine (EBM).<sup>3</sup>

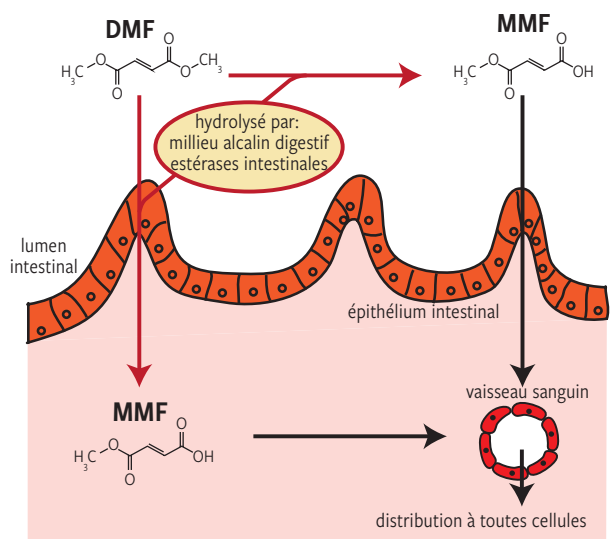
Plusieurs études ont été menées afin d'identifier les mécanismes d'action des EAF. Les études in vitro ont pour la plupart utilisé la molécule de diméthylfumarate (DMF), ce dernier étant considéré comme le composant principal du mélange des EAF généralement disponible. Toutefois, il est aujourd'hui reconnu que le DMF est un promédicament hydrolysé en monométhylfumarate (MMF) dans l'intestin grêle avant son contact avec n'importe quelle cellule du corps humain (**figure 1**). Donc, toute expérience effectuée in vitro avec le DMF doit être interprétée avec précaution. Cela affecte bien évidemment seulement le mode d'action de cette approche thérapeutique, mais ne concerne pas son efficacité clinique,<sup>3</sup> ni son impact sur d'autres paramètres cliniquement importants, comme l'élasticité vasculaire<sup>4</sup> ou la résistance à l'insuline.<sup>5</sup> Ces derniers facteurs reflètent l'augmentation de la morbidité cardiométabolique chez les patients atteints de psoriasis.<sup>6</sup> Notamment, les EAF affectent celle-ci d'une manière comparable aux thérapies biologiques.

Pour surmonter les difficultés liées à l'autorisation des mélanges EAF pour l'utilisation clinique, tout en conservant les avantages liés à l'administration orale, plusieurs compagnies ont élaboré des formes monocomposées de DMF pour plusieurs indications. Une société biotechnologique américaine a reçu l'approbation en 2013 par les autorités américaines (FDA)

<sup>a</sup>Service de dermatologie et vénéréologie, Département des spécialités en médecine, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Département de pathologie et immunologie, Centre médical universitaire, Université de Genève, Rue Michel-Servet 1, 1211 Genève 4  
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch | nicolo.brembilla@unige.ch

**FIG 1** Métabolisme du diméthylfumarate (DMF)

Suite à l'absorption orale, le DMF est rapidement hydrolysé dans l'intestin grêle en monométhylfumarate (MMF).



et en 2014 par les européennes (EMA) pour la commercialisation de sa formulation de DMF, enregistrée sous le nom de Tecfidera, pour le traitement de la sclérose en plaques. En 2017, une société européenne a également obtenu l'approbation de l'EMA pour son DMF, enregistré sous le nom de Skilarence, pour le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis. Cela a été approuvé sur la base des données d'un large essai clinique comparatif entre le Fumaderm et la formulation en monosubstance de cette compagnie, qui a clairement montré sa non-infériorité.<sup>7</sup>

### UTILISATION ACTUELLE DES EAF EN PRATIQUE CLINIQUE

Aujourd'hui, il existe trois produits contenant des EAF, disponibles sur le marché:

- Le Fumaderm est constitué d'un mélange d'EAF. Bien qu'approuvé uniquement en Allemagne, et seulement pour le traitement du psoriasis, il est utilisé depuis plusieurs années par les dermatologues des pays voisins, y compris la Suisse, pour traiter un nombre considérable de patients.<sup>8</sup> Les EAF sont ainsi inclus dans les guidelines nationales suisses pour le traitement du psoriasis.<sup>9</sup>
- Le Tecfidera contient seulement du DMF et il est approuvé pour le traitement de la sclérose en plaques. Depuis sa commercialisation en 2013, il a été largement utilisé dans cette indication thérapeutique.
- Le Skilarence contient aussi du DMF sous une formulation en monosubstance et, depuis 2017, est approuvé en Europe pour le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis.

Au-delà de ces médicaments « officiels », il existe plusieurs autres produits sur le marché qui ne sont pas reconnus comme des médicaments. Il s'agit pour la plupart de phénomènes régionaux, les EAF sont alors disponibles sous forme de molécules chimiques conçues pour être prises par le patient.

Il n'y a aucune étude officielle publiée à ce jour quant à la possibilité de remplacer les EAF par du DMF dans la pratique clinique. Cependant, à l'instar de l'autorité européenne (EMA) qui a accepté que les observations cliniques faites avec les EAF puissent être considérées comme pertinentes également pour le Skilarence, et conformément à l'avis de nombreux experts, ce remplacement est faisable. Comme l'approvisionnement avec la formulation « ancienne » des EAF devient de plus en plus difficile, un scénario probable pour les années à venir est que le DMF continuera à être largement utilisé en neurologie, mais remplacera progressivement l'utilisation des EAF en dermatologie. Ainsi, les médecins généralistes pourraient vouloir se familiariser avec le profil de sécurité du DMF, puisque beaucoup de leurs patients pourraient prendre un tel médicament pendant de nombreuses années pour traiter leur psoriasis ou leur sclérose en plaques.

### APPRENDRE À CONNAÎTRE LE PROFIL DE SÉCURITÉ DES EAF

L'avis susmentionné de l'EMA et de nombreux experts permet d'utiliser l'expérience acquise par des dizaines d'années de traitement avec les EAF pour assurer une approche thérapeutique appropriée pour le DMF.

Pendant des décennies, les EAF étaient considérés comme des médicaments assez sûrs, notamment à long terme, avec des effets indésirables communs mais pas vraiment graves, se manifestant très tôt au cours de la phase d'induction du traitement. Ces effets indésirables comprennent des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhées, ainsi que le rougissement (attaques de rougeur de la peau du visage due à une vasodilatation) (tableau 1). Bien que ceux-ci soient fréquents et puissent conduire à l'arrêt du traitement, ils ne sont pas considérés comme une menace pour la santé des patients. Déjà lors des premiers essais de traitement du psoriasis avec les EAF, les dermatologues avaient observé une lymphocytopénie, nécessitant parfois l'interruption de la thérapie. Cette observation est devenue capitale face à la discussion animée autour de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités avec EAF (tableau 1).

La LEMP est une maladie rare mais potentiellement mortelle, causée par une infection du cerveau par le polyomavirus Ja-

**TABLEAU 1** Vue d'ensemble des effets indésirables majeurs des EAF

Données selon le résumé des caractéristiques du produit Fumaderm. LEMP: leucoencéphalopathie multifocale progressive.<sup>1</sup> col

Type d'effet indésirable	Fréquence
Rougeur	très fréquent (>1 sur 10)
Diarrhée	très fréquent (>1 sur 10)
Crampes abdominales	fréquent (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100)
Vomissements	rare (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1000)
Protéinurie	rare (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1000)
LEMP	cas individuels

kob-Creutzfeldt (aussi connu sous le nom de virus JC). Alors que l'infection par ce virus est fréquente dans la population générale (séroprévalence d'environ 50% chez les adultes), la LEMP se développe presque exclusivement chez les patients immunodéprimés. Une revue récente de la littérature, comprenant les bases de données de pharmacovigilance européennes, a identifié 19 cas de LEMP sous traitement avec EAF, 5 patients traités pour la sclérose en plaques et 14 pour le psoriasis. De ces 19 patients, 11 utilisaient des EAF, tandis que 8 étaient sous traitement avec le DMF, suggérant un «effet de classe». La lymphocytopenie a été proposée comme le facteur de risque le plus important.<sup>10</sup> En 2013, en se référant à la base de données de sécurité de l'Agence allemande du médicament (BfArM), couvrant un cumul de 180 000 années d'exposition aux EAF, Mrowietz et Reich ont déclaré l'absence de cas de LEMP chez les patients psoriasiques surveillés selon les recommandations actuelles (y compris l'arrêt du traitement chez les patients chez qui le comptage de lymphocytes descend en dessous de 500 par millimètre cube).<sup>11</sup>

Suite à cette discussion, des directives de surveillance ont été élaborées pour les traitements avec les EAF, comprenant une formule sanguine complète obligatoire avant le début et toutes les 4 semaines de traitement, ainsi que le dosage des transaminases hépatiques, de la phosphatase alcaline, de la créatinine, et celui des protéines et du glucose dans l'urine (résumé des caractéristiques du produit Fumaderm).

## CONCLUSION

Le développement d'un produit qui contenait seulement le DMF comme substance active a été un prérequis pour l'ap-

probation des médicaments contenant de l'EAF en dehors de l'Allemagne.

Etant donné que le DMF est de plus en plus utilisé pour traiter la sclérose en plaques et le psoriasis, les médecins généralistes sont susceptibles de voir des patients sous ces médicaments et devraient être à l'aise avec les problèmes de sécurité associés à leur utilisation.

Les effets indésirables communs mais médicalement bénins comprennent les symptômes gastro-intestinaux et le rougissement.

Le nombre de lymphocytes doit être surveillé régulièrement afin d'éviter une immunosuppression cliniquement significative et de minimiser les risques de LEMP, une maladie rare mais potentiellement mortelle.

**Conflit d'intérêts:** Wolf-Henning Boehncke a reçu des honoraires comme orateur ou conseiller pour les compagnies suivantes: Abbvie, Almirall, BMS, Celgene, Lilly, Leo, Novartis, Pfizer, Sun Pharmaceuticals, UCB.

Wolf-Henning Boehncke et Nicolò Costantino Brembilla ont reçu un financement de recherche par Pfizer.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les médicaments contenant du DMF sont de plus en plus utilisés pour traiter la sclérose en plaques et le psoriasis
- Les médecins généralistes devraient donc être au courant de leur profil de sécurité, notamment l'importance de disposer de données actualisées sur le nombre de lymphocytes, afin d'éviter une immunosuppression cliniquement significative et minimiser les risques de LEMP chez ces patients

1 Blank R, Mosenthin R, Sauer WC, Huang S. Effect of fumaric acid and dietary buffering capacity on ileal and fecal amino acid digestibilities in early-weaned pigs. *J Anim Sci* 1999;77:2974-84.

2 Augustin M, Spehr C, Radtke MA, et al. German psoriasis registry PsoBest: Objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:48-57.

3 \*\*Smith D. Fumaric acid esters for psoriasis: A systematic review. *Ir J Med Sci* 2017;186:161-77.

4 Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, et al. Systemic therapy of plaque-type psoriasis ameliorates endothelial cell

function: Results of a prospective longitudinal pilot trial. *Arch Dermatol Res* 2011;303:381-8.

5 Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1187-93.

6 Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.

7 \*Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017;176:615-23.

8 Maul JT, Djamei V, Kolios AG, et al. Efficacy and survival of systemic psoriasis treatments: An analysis of the Swiss registry SDNTT. *Dermatology* 2016;232:640-47.

9 Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermato-*

*logy* 2016;232:385-406.

10 Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: A review of 19 cases. *J Neurol* 2017;264:1155-64.

11 \*Mrowietz U, Reich K. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med* 2013;369:1080-1.

\* à lire

\*\* à lire absolument