



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**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, rarement 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 1<sup>ers</sup> symptômes est variable, souvent court (survenue dès le 1<sup>er</sup> mois de traitement, parfois dès la 1<sup>ère</sup> injection). Une réactivation des sites d'injections antérieures peut parfois être observée (recall reaction). Exceptionnellement cause d'arrêt du traitement, les réactions aux sites d'injection peuvent s'amender progressivement par un probable phénomène d'accoutumance.

### Quelle fréquence ?

Les réactions au site d'injection sont plus fréquentes avec les anti-TNF : fréquence estimée à 29,3% avec étanercept, 15,3% avec adalimumab <sup>(1)</sup>. Dans les études contrôlées de phases 2 et 3, le risque de réactions au site d'injection était très faible sous ustékinumab, et l'intensité des réactions très modérée, ne motivant jamais l'arrêt du traitement : 4,3% sous ustékinumab 45 mg, 3,7% sous ustékinumab 90 mg, versus 24,8% pour étanercept (étude ACCEPT) <sup>(2)</sup>. Le faible risque de réactions au site d'injection sous ustékinumab a été confirmé lors du suivi à 5 ans des patients inclus dans les études pilotes, ainsi que dans les études « en vraie vie » (risque évalué à 2,7% toutes posologies confondues) <sup>(3)</sup>.

### Quelle physiopathologie ?

Les réactions au site d'injection surviennent de manière non spécifique avec de nombreux biomédicaments, parfois dès la 1<sup>ère</sup> 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 réactions d'hypersensibilité systémiques de type anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde. Le risque de réaction au site d'injection n'est pas corrélé à la présence d'anticorps anti-médicament (risque qui est en outre très faible sous ustékinumab, évalué entre 3,8% et 5,4% selon les études).

### Comment faire le diagnostic ?

Le diagnostic est clinique. La biopsie cutanée n'est pas utile. L'examen anatomo-pathologique des lésions montre un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes T CD8+. La présence d'éosinophiles et de signes de vascularite a été décrite dans les réactions les plus sévères. Les tests cutanés (patch tests, prick tests et IDR avec lectures retardées) sont rarement réalisés en pratique et leur positivité ne contre-indique pas la réintroduction du biomédicament si les réactions restent acceptables pour le patient.

### Quel diagnostic différentiel ?

Le diagnostic différentiel de ces réactions est la sensibilisation de contact au latex entrant dans la composition du protège aiguille de la seringue pré-remplie d'ustékinumab.

### Au total, quelle conduite à tenir ?

- **Les réactions cutanées au point d'injection observées sous ustékinumab** sont **peu fréquentes et modérées**, elles sont exceptionnellement responsables d'un arrêt du biomédicament.
- 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 récurrences, 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.

### Références

1. Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138-9.
2. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
3. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, Ho V, Ghislain PD, Strober B, Reich K; PHOENIX 1 Investigators ; PHOENIX 2 Investigators ; ACCEPT Investigators. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-54.