

Revue générale

Recommandations des traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère : impact sur les habitudes de prescription et actualités

RÉSUMÉ : Les premières recommandations françaises du psoriasis ont permis de faire une synthèse des stratégies thérapeutiques dans le psoriasis en plaques mais également dans les formes particulières de psoriasis et en fonction des comorbidités associées. Mais avec l'évolution rapide des biothérapies dans cette indication, ces recommandations sont déjà "anciennes".

Dans cet article, nous discuterons de l'actualité des recommandations françaises et de la publication récente des nouvelles recommandations européennes.



A. VILLANI

Service de Dermatologie, Vénérologie, Allergologie, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I, LYON.

Les premières recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère ont été officiellement publiées début 2019 dans le journal de la *European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV) et dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie* [1, 2]. En plus d'apporter un algorithme des traitements systémiques chez les patients sans comorbidités (**fig. 1**), ces recommandations se distinguaient des précédentes en proposant des fiches et une hiérarchisation des traitements pour, d'une part, la plupart des comorbidités associées au psoriasis et, d'autre part, les formes particulières de psoriasis (unguéal, pustuleux, etc.).

Après la publication de ces recommandations, plusieurs questions se posent :

- ont-elles une influence sur la pratique ?
- quand deviennent-elles obsolètes et quand les mettre à jour ?

Le but de cette revue est de faire le point sur l'impact des recommandations fran-

çaises sur les prescriptions de traitements biologiques et sur leurs actualités avec l'arrivée des nouvelles recommandations européennes, la mise à jour des recommandations françaises et le lancement de l'application Chronoreco.

Influence des recommandations françaises sur la prescription des traitements biologiques

Afin d'évaluer l'impact de la publication des recommandations françaises sur les habitudes de prescription des dermatologues français, une série de questions cherchant à déterminer les intentions de prescription a été réalisée avant et après publication [3]. Ce questionnaire a été envoyé aux dermatologues hospitaliers français *via* la liste de diffusion de la Société française de dermatologie (SFD). Il était constitué de 3 cas cliniques :

- patient adulte avec psoriasis cutané modéré à sévère sans comorbidité et sans atteinte articulaire ;
- avec atteinte articulaire modérée ;
- avec atteinte articulaire sévère.

Revue générale

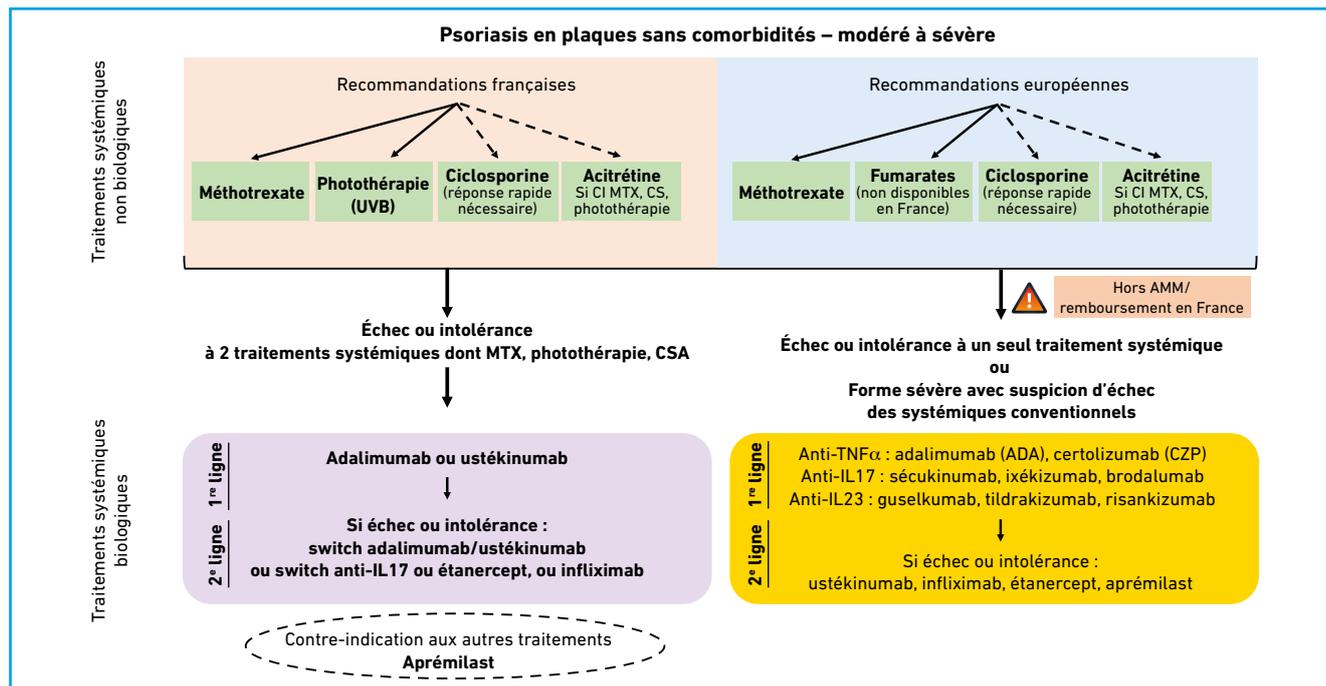


Fig. 1 : Algorithme principal des recommandations françaises et comparaison avec celui des recommandations européennes. Adapté de [2] et [4]. Il est important de noter que la prescription des biothérapies après échec ou intolérance d'un systémique conventionnel, ou encore le passage d'emblée aux biothérapies, n'est pas conforme à l'AMM/remboursement en France.

Tous les patients présentés étaient en échec d'au moins 2 traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine, photothérapie). Pour chaque cas, les dermatologues devaient choisir leur traitement biologique de 1^{re} intention, puis de 2^e intention en cas d'échec.

Cette enquête a été envoyée par courriel à 1 085 dermatologues avant la publication officielle des recommandations françaises, puis 6 mois après. 116 dermatologues ont répondu à la première enquête, 115 à la seconde. 94 % des dermatologues ayant répondu à la 2^e enquête ont déclaré avoir eu accès aux recommandations. Les principales sources d'information étaient le congrès annuel de la SFD (33,0 %), les *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (29,4 %), le *JEADV* (14,7 %), le site internet de la SFD (11,0 %) et celui du groupe de recherche sur le psoriasis (6,4 %).

>>> Pour le cas clinique de psoriasis cutané modéré à sévère sans atteinte arti-

culaire, les molécules les plus prescrites avant publication des recommandations étaient l'aprémilast (28,2 %), l'adalimumab (25,6 %), l'ustékinumab (20,5 %), l'adalimumab/biosimilaire (10,3 %), le sécukinumab (7,7 %), l'étanercept/biosimilaire (5,1 %) et l'ixékizumab (2,6 %). L'étanercept, l'infliximab, l'infliximab/biosimilaire et le brodalumab n'ont pas été rapportés en 1^{re} ligne. Après la publication des recommandations, la prescription d'aprémilast était réduite à 11,9 % ($p = 0,02$; test du χ^2) et la prescription d'adalimumab biosimilaire avait augmenté à 28,8 % ($p = 0,01$; test du χ^2) (fig. 2). L'adalimumab biosimilaire (28,8 %), l'ustékinumab (28,8 %) et l'adalimumab (18,6 %) ont été les agents biologiques les plus prescrits en 1^{re} ligne. Le guselkumab a été approuvé après la publication des recommandations françaises et a été rapporté comme traitement de 1^{re} ligne par 6,4 % des dermatologues. Les molécules les plus prescrites en 2^e ligne étaient l'ustékinumab et le sécukinumab avant et après publication des recommandations,

avec une augmentation des prescriptions pour les deux molécules (respectivement de 20,5 à 26,6 % et de 17,9 à 22,0 % ; $p > 0,05$).

>>> Pour les cas cliniques avec atteinte articulaire modérée et sévère, les biothérapies les plus prescrites en 1^{re} intention étaient les anti-TNF α , puis les anti-IL17 en 2^e intention. Après publication des recommandations, les anti-TNF α et les anti-IL17 restent les molécules les plus prescrites et on notera simplement une réduction des intentions de prescription d'ustékinumab en 2^e ligne.

Ces résultats suggèrent une adhésion aux recommandations françaises avec la prescription majoritaire en 1^{re} intention de l'adalimumab ou de l'ustékinumab, la majoration de prescription des biosimilaires et la réduction des prescriptions d'aprémilast en 1^{re} intention. La principale limite de cette étude réside dans le fait qu'il ne s'agit que d'un recueil d'intentions de prescription et non d'un recueil des prescriptions réelles.

Revue générale

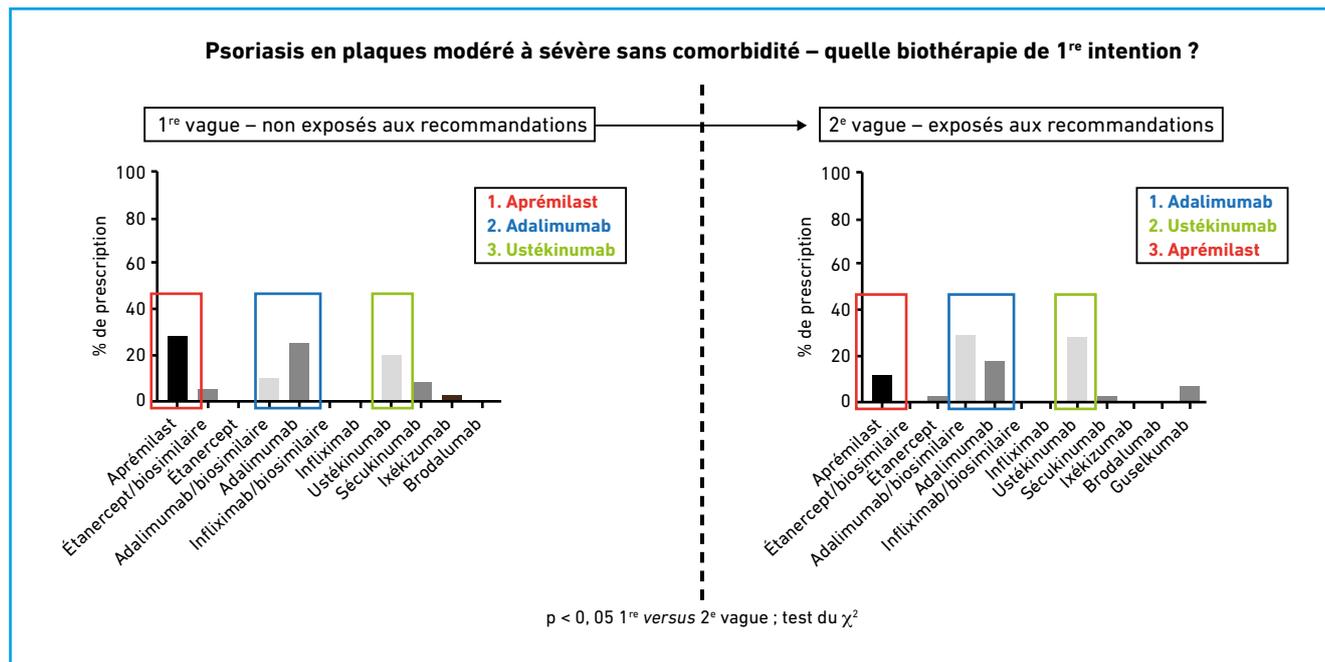


Fig. 2: Évolution des intentions de prescription avant et après publication des recommandations françaises. L'aprémilast est surligné en rouge, l'adalimumab en bleu, l'ustékinumab en vert. Les 3 classes les plus citées sont listées par ordre de fréquence avant et après publication des recommandations.

Mise à jour et Chronoreco

Les recommandations françaises ont maintenant plus de 2 ans et de nombreuses molécules ont depuis intégré le marché des biothérapies, notamment les anti-IL23, changeant considérablement le paradigme thérapeutique et rendant *de facto* ces recommandations obsolètes. Une mise à jour est donc en cours par le Centre de preuves en dermatologie. Dans l'intervalle, le praticien pourra utiliser la nouvelle application Chronoreco mise à disposition par la SFD (<https://chronoreco.sfdermato.org/>).

Cette application est alimentée par les recommandations des groupes thématiques et du Centre de preuves en dermatologie de la SFD. Elle permet de fournir des recommandations thérapeutiques en seulement quelques clics après avoir renseigné les principales caractéristiques de son patient, notamment pour le psoriasis, mais également pour l'hidradénite suppurée, la dermatite atopique, le lichen plan, etc. Dans le cas du psoriasis, on peut obtenir une recommandation

adaptée en fonction des comorbidités renseignées pour chaque patient.

Recommandations européennes et comparaison avec les recommandations françaises

Les recommandations européennes ont été publiées en deux parties en novembre 2020 [4] et février 2021 [5]. La première partie décrivait les principaux traitements et un algorithme de hiérarchisation des traitements systémiques puis des biothérapies dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte sans comorbidité (fig. 1). Dans la seconde partie, les auteurs décrivent les spécificités du choix thérapeutique en fonction des principales comorbidités (grossesse, tuberculose, maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, rhumatisme psoriasique).

On notera plusieurs différences notables entre les algorithmes des recommandations françaises et européennes :

- la possibilité de passer à une biothérapie après échec d'un seul traitement systémique dans les recommandations européennes (attention, hors AMM/remboursement en France) ;
- la possibilité de passer à une biothérapie d'emblée en cas d'atteinte sévère dont on pense qu'elle ne répondra pas aux traitements systémiques conventionnels (attention, hors AMM/remboursement en France) ;
- au sein des anti-TNF α , seuls l'adalimumab et le certolizumab pegol sont proposés en 1^{re} ligne de biothérapies (les recommandations françaises ne proposaient que l'adalimumab mais le certolizumab n'était pas encore disponible lors de leur rédaction) ;
- les anti-IL17 et les anti-IL23 sont proposés en 1^{re} ligne de biothérapies dans les recommandations européennes. Les anti-IL17 étaient proposés en 2^e ligne dans les recommandations françaises et les anti-IL23 n'étaient pas disponibles ;
- l'ustékinumab n'est proposé qu'en 2^e ligne alors qu'il était proposé en 1^{re} ligne dans les recommandations françaises ;

POINTS FORTS

- Les recommandations françaises ont été publiées début 2019 et une mise à jour est en cours d'élaboration.
- Une étude suggère une bonne adhésion à ces recommandations avec évolution des prescriptions.
- Les recommandations françaises proposent l'adalimumab et l'ustékinumab en 1^{re} ligne de biothérapies mais datent de 2019 et n'intégraient pas les anti-IL23.
- Les recommandations européennes 2020 proposent l'adalimumab ou le certolizumab, ou les anti-IL23, ou les anti-IL17 en 1^{re} ligne de biothérapies.

– l'aprémilast est proposé en 2^e ligne dans les recommandations européennes et en cas de contre-indication aux biothérapies dans les recommandations françaises;

– dans les néoplasies, l'aprémilast est proposé avant les biothérapies dans les recommandations européennes;

– dans les maladies inflammatoires de l'intestin, les anti-TNF α (adalimumab, infliximab ou certolizumab) et l'ustékinumab sont proposés en 1^{re} intention sans passer par la case traitement systémique conventionnel (méthotrexate ou ciclosporine). Viennent ensuite les anti-IL23. Les anti-IL17 restent fortement déconseillés dans cette indication du fait du risque élevé d'aggravation sous traitement;

– absence de hiérarchisation spécifique en cas de patients avec facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, syndrome métabolique) dans les recommandations européennes. Dans les recommandations françaises, les anti-TNF α étaient recommandés en 1^{re} intention avant l'ustékinumab ou les anti-IL17. Sur ce point, il est d'ailleurs intéressant de noter la publication récente de Poizeau F *et al.* qui montre une élévation du risque

d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par ustékinumab [6].

Conclusion

En attendant la mise à jour des recommandations françaises et de l'outil Chronoreco, les recommandations européennes intègrent l'ensemble des molécules récentes et proposent également une hiérarchisation des traitements dans la plupart des situations particulières (formes cliniques, comorbidités). Comparativement aux recommandations françaises, qui proposaient l'adalimumab ou l'ustékinumab en 1^{re} ligne de biothérapie, les recommandations européennes proposent les anti-IL23 ou les anti-IL17, ou l'adalimumab, ou le certolizumab.

Enfin, pour aider le clinicien à faire le tri dans les différents traitements, on peut citer le travail de la revue *Cochrane* sur les traitements systémiques du psoriasis qui a été récemment mis à jour par Sbidian E *et al.* [7]: ce travail de méta-analyse en réseau fait notamment

la synthèse des différents traitements systémiques et des biothérapies en prenant en compte l'efficacité selon le score PASI 90 et la tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Psoriasis Research Group of the French Society of D. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
2. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:429-439.
3. VILLANI AP, AMATORE F, TAUBER M *et al.* Impact of the French guidelines on the prescribing habits of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e747-e748.
4. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2461-2498.
5. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
6. POIZEAU F, NOWAK E, KERBRAT S *et al.* Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1208-1215.
7. SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;4:CD011535.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultant pour AbbVie, Almirall, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, UCB.