

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1619

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie MASSON REGNAULT

le 08 Octobre 2018

**Evaluation dans la cohorte Psobioteq de l'éligibilité des patients à
être inclus dans une étude de phase III testant les nouveaux agents
thérapeutiques dans le psoriasis**

Directeur de thèse : Professeur Carle PAUL

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Docteur Agnès SOMMET

Assesseur

Madame le Docteur Adeline RUYSSSEN-WITRAND

Assesseur

Madame le Docteur Marie TAUBER

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUIERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CHALSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSE Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAUX Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

REMERCIEMENTS

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse, Directeur du Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage de la Région Occitanie (Centre Pierre-Dumas).

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans mon jury de soutenance et je vous en remercie. Mon travail profitera ainsi de votre expertise dans le domaine de la recherche clinique.

A notre jury,

Madame le Docteur Agnès SOMMET,

Maitre de conférences à la faculté de Medecine de Toulouse et Praticien Hospitalier,, Service de Pharmacologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon Jury de soutenance.

Madame le Docteur Marie TAUBER,

Chef de clinique et Assitante hospitalo-universitaire, Service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Toulouse,

Tu as su te créer une place importante dans le service et dans notre formation. Merci pour ta douceur et tes compétences. Merci d'avoir cherché à me donner des pistes pour m'améliorer. Ton enthousiasme et ta franchise sont très bien venus dans le service.

Merci d'avoir accepté d'être présente aujourd'hui.

Madame le Docteur Adeline RUYSEN-WITRAND,

Maitre de conférences à la faculté de Medecine de Toulouse et Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie des Hôpitaux Universitaires de Toulouse,

Nos échanges ont été brefs et rares mais je m'en souviens bien. Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé votre expérience. Vous êtes un exemple de réussite et incarnez ce que je souhaiterais atteindre. Merci de donner envie de rester au CHU !

Merci d'avoir accepté de participer à mon Jury de soutenance.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Carle PAUL,

Professeur de Dermatologie à la Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Dermatologie des Hôpitaux Universitaires de Toulouse, Président de l'European Academy of Dermatology et Venereology,

C'est avec plaisir que j'ai accepté ce sujet de thèse que je trouve très intéressant. J'ai une profonde admiration pour votre capacité à gérer tant bien le service que des projets de recherche ambitieux et je suis fière d'avoir pu travailler avec vous sur plusieurs projets qui ont abouti à des publications. Malgré votre hospitalo-universitaire chargée, vous êtes toujours resté disponible et je vous en remercie.

Merci de m'avoir conseillé, orienté et épaulé devant les difficultés rencontrées. Merci de m'accepter comme je suis.

Merci d'avoir toujours pris le temps de demander comment se passaient mes stages et notamment lors de mon stage à Paris.

Merci pour l'énergie et le temps que vous avez consacré à ce travail et pour votre relecture bienveillante.

À mes chefs et à l'équipe soignante de Toulouse,

À Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW. A vos côtés j'ai appris la rigueur et la démarche diagnostique en dermatologie. Vous travaillez chaque jour à faire régner ordre et justice dans notre service. Si la tâche n'est pas facile vous réussissez, dans la mesure du possible, à concilier nos attentes et les impératifs du service. Vos compétences ont toujours suscité en moi une très grande admiration. J'ai beaucoup appris en ayant le privilège de passer dans le service de Dermatologie Pédiatrique et vous en remercie. Merci pour vos précieux conseils tout le long de mon internat.

À Monsieur le Professeur Nicolas MEYER. Je reste admirative de ta réussite. Ton modèle de pensée est impressionnant. Cette logique, cet esprit de déduction et cette capacité à faire le lien entre les choses sont un exemple d'intelligence pour moi. Merci pour les conseils que tu m'as donnés pour suivre la voie que je souhaite avec les meilleurs outils.

Au Docteur Cristina LIVIDEANU. Je n'ai eu que peu le plaisir de travailler avec toi durant ces 4 années. Merci d'avoir partagé ton expertise en dermatologie inflammatoire, et interventionnelle. Merci pour ce livre que tu m'as offert très tôt dans mon internat. Tu donnes beaucoup de toi pour les internes et le service. Ta gentillesse et ta disponibilité m'ont permis de progresser et prendre confiance.

Au Docteur Maria-Polina KONSTANTINOU. On admire tous un peu celle qui a reçu le César de la meilleure Chef d'HDJ (Merci Florian !). Grâce à ton grand sens de l'humilité, tu apportes un équilibre essentiel au service. Nous sommes très heureux pour vous de la naissance de Marinos... J'espère que tu penseras à m'appeler si tu passes près de Poitiers un jour !

Au Docteur Joséphine OFAICHE. Merci pour tes conseils, ton encadrement et ton efficacité. Je sais toute l'énergie que tu as dépensée pour m'aider à progresser et m'éviter des problèmes.

Au Docteur Claire UTHURRIAGUE. Merci pour ta gentillesse, ton écoute et ta disponibilité. Ta rigueur et tes qualités humaines sont des exemples pour moi. Merci pour ta franchise et tes conseils pour la suite.

Au Docteur Aude MAZA. Merci pour ces 3 mois en dermatologie pédiatrique. Merci pour ta gentillesse et ton humilité. J'ai énormément appris du partage de ton expérience. Tu fais l'unanimité auprès de tous les internes ! Toutes mes félicitations pour la naissance de ta fille !

Au Docteur Christian AQUILINA. Merci pour ta gentillesse et ton humilité. Tes connaissances sont précieuses et j'admire la passion avec laquelle tu nous les transmets. Merci pour la confiance que tu as en nous.

Au Docteur Charlotte POUPLARD, Merci pour ce stage de 6 mois que j'ai adoré. Tu respires le bien-être et la bienveillance même malgré des heures de sommeil de retard. Je suis ravie d'avoir pu partager ton quotidien pendant ce stage au cours duquel j'ai beaucoup appris et j'ai eu plaisir à venir. Ta petite famille me fait rêver... Je vous souhaite le meilleur pour la suite avec Bertrand !

Aux docteurs Isabelle GALERA et Marianne THOMAS. Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir fait partager votre expérience.

Au Docteur Florence AMELOT. Tu as été ma toute première chef en Hospitalisation de jour durant ta grossesse. Merci pour ta gentillesse et ton enseignement.

Aux docteurs Sophie ARISTA, Karine SALIGNON, Willy VAILLANT, Sondess HADJ-KHELIFA. Merci pour votre accueil dans le service de médecine interne de Auch. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci Sophie de m'avoir écouté dans les périodes difficiles de mon stage.

Aux docteurs Emilie TOURNIER et Laurence LAMANT. Quel bonheur de travailler avec vous. Votre excellence en dermatopathologie force le respect et une grande admiration. Merci pour toute l'aide apportée à chaque demande et pour votre aide dans mes travaux. Votre amour de la discipline transparaît dans votre enseignement.

Au docteur Nathalie SPENATTO. Merci pour ces 3 mois de stage qui m'ont initié à une facette méconnue de la dermatologie. Grâce à ton expertise j'ai appris à mieux appréhender la complexité du diagnostic des pathologies vulvaires que je trouve très intéressantes et auxquelles je continue de m'intéresser. J'essaie de me perfectionner dans ce domaine et de faire suivre tes méthodes à chaque nouvel endroit que je visite. À très bientôt.

Au docteur Marius MULARCZYK, Gautier DOAT, Olivia HENRY et à Julie BERGE. Merci pour ces 3 mois au CDAG. Merci d'avoir écouté mes discours de désespoirs tant sur l'amour que sur ma future carrière. J'ai vraiment passé de très bons moments avec vous tous. A bientôt et merci à Gauthier d'avoir refait mon éducation sexuelle.

Au Docteur Corinne LEPRINCE. Merci de m'avoir fait une place dans ton bureau pendant 3 mois. Rab 11a et la myosine Vb me manque parfois mais toujours moins que toi. Merci pour ta gentillesse, merci d'avoir accepté ma présence « bruyante » et d'avoir partagé mes questionnements. J'espère vraiment que tu vas bien.

Aux membres de l'UDEAR, au docteur Michel SIMON, au Professeur Guy SERRE. Merci pour votre accueil dans votre laboratoire.

À Isabelle DREYFUS, merci pour ces vendredis matins, pour ton expertise précieuse dans les Hémangiomes et en éducation thérapeutique. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle.

À Aurélie et Sandrine, pour nous faciliter la vie en consultation avec leur bonne humeur, leur humour et leurs timbres de voix ! J'attends toujours notre soirée karaoké.

Et aussi à toutes les personnes, personnels médicaux et paramédicaux qui m'ont fait bénéficier de leur expérience qui ne s'apprend pas dans les livres.

À mes chefs et à l'équipe soignante du service de Dermatologie du CHU Henri Mondor,

Merci à tous mes co-internes pour ce super stage et leur sens de l'entraide ! Quelle bonne équipe et quel bon esprit !

Merci à mes chefs de Clinique, **Camille et Charlotte**, qui nous ont appris le maximum avec beaucoup de tendresse et de bienveillance. Je ne me serais jamais débarrassé de ces punaises de lits sans ce soutien. Merci Camille d'avoir été attentive dans les difficultés rencontrées. Je suis pleine d'admiration pour vous et votre travail. Bon courage pour la suite !

À nos grands chefs, **Monsieur le Professeur CHOSIDOW, Monsieur le Professeur WOLKENSTEIN** pour leur accueil dans leur service. Au **Docteur Saskia ORO**, pour ce savoir « absolu » (même si elle n'aimerait pas que je le dise). Je le pense vraiment ! Merci de t'appliquer à vouloir faire de nous de bons médecins, responsables et proches de nos patients ! **Au Professeur Laurence FARDET**, qui est un exemple pour moi sur tous les points ! **Au Docteur Tu anh DUONG**, toujours là pour nous donner un coup de pouce et surtout pour sa bienveillance et l'attention qu'elle porte à chacun de nous. Au **Docteur Emilie SBIDIAN**, pour ce caractère et cet esprit « bien fait » qui force mon admiration. Merci pour toute l'aide apportée dans la rédaction de ma thèse. Au **Docteur Ouidad ZEHOU** (et son petit chatounet !!), pour la disponibilité et la parfaite gestion de tout ce qu'elle porte.

À ma famille,

À ma mère, parce que sans toi je ne serai pas ici aujourd'hui. Parce que tu m'as toujours accompagnée, soutenue sans ne jamais influencer aucun de mes choix. Merci d'avoir toujours accepté de discuter de l'ensemble des sujets qui m'ont affecté durant mon internat. Merci pour ton amour inconditionnel.

Parce que je trouve parfois que c'est dur d'être loin.

Merci à **Pierre-André** qui partage ta vie depuis trois ans et qui prend à cœur son rôle de beau-père. Merci de m'aider et me conseiller dans mes choix.

À mon père, pour m'avoir accompagné et aidé pour chaque événement de ma vie. Très triste que tu ne puisses pas être là aujourd'hui et je sais pourtant que ça comptait pour toi ! Merci de nous offrir toujours le meilleur accueil qui puisse être.

À sa femme, Florence, et leur fille, Oriane.

À mon frère que j'admire et sa magnifique Olivia, et à l'arrivée de leur enfant.

À Alicia, Paul et notre Fafoun, qui ont toujours soutenu mon travail quand ils étaient parmi nous.

À Grand-père qui nous regarde sûrement et **Mamey** qui est toujours restée attentive et présente.

À toutes ma famille, mes oncles, tantes, cousins, qui ont toujours soutenu et félicité mon travail.

Simplement je vous aime.

À mes amis,

À Lorène, ma plus vieille et fidèle amie. Je suis contente de voir que tu as trouvé le bonheur à Copenhague et j'espère avoir l'occasion d'y venir. Je t'adore.

À Agnès, ma seconde plus vieille amie mais pas des moindres. Bravo pour les bons choix que tu as faits dans la vie. Contentée d'avoir pu te voir un peu plus sur Paris.

À Thomas, pour ses Skypes d'Helsinki et son aide dans la pratique de la langue anglaise au quotidien.

À Camo et Mélanie, avec qui je partage l'espoir d'un coup de foudre et la passion des films d'horreur. Et parfois, celle des soirées endiablées à la Paillotte.

A Florian, à nos nuits de folies, nos petits voyages et nos séances de renforcements positifs sur l'absence de carrière et de famille. Crois-tu que je tends vers l'un des deux en partant de Toulouse ?

À Alia et Thomas, à qui je souhaite tout le meilleur pour leur vie à deux et leur projet.

À Poupou, ma petite Poupou et son grand cœur. Je te souhaite tout le meilleur pour ta vie professionnelle et affective.

À Estelle et sa deuxième moitié qu'on aime bien aussi, Merci de n'avoir jamais arrêté de m'appeler alors que je suis si volage. Félicitations pour vos fiançailles !

À Guillaume, Numa et Thibault, mes chers colocataires et leur grand copain pour cette belle soirée et PARDON pour les tasses de café partout dans l'appartement.

À la coloc du Capitole, Eline, Clot, Camille, Laurie, Pierre pour nous avoir toujours accueillis dans votre golden palace.

À Adrien et toute sa bande de zonards, pour son bon esprit.

À Pierre et Florian, les rois de MontCuq.

À Mathilde, LA vraie reine de la night !

À Justine, chez qui j'espère je serai invitée à passer des week-ends à Castres dans ma nouvelle vie.

À tous les internes de Auch,

Lamine, Camille, Poupou (encore), Mel, Estelle, Thomas, Fabien, Clémence, Hélène, Yann, Edouard, Joris, Sylvain, Anaïs pour ces bons souvenirs... et à **Laurent** dont le décès nous a beaucoup touchés.

À mes co-internes qui ont fait de cet internat un souvenir merveilleux

À **Maella, Lisa, Juliette** qui sont devenus nos chefs depuis,

À **Richette, Phiphi et Chloé** qui sont aussi devenues chefs... mon Dieu !

À **Clot**, merci pour ton humour. Ta volonté de faire tenir cette association envers et contre tout.

À **Eline**, pour ta douceur, ta gentillesse et tes réponses à toutes questions.

À **Marion F**, merci pour ta bienveillance et tes conseils diplomatiques de chaque instant.

À **Guigui**, pour ton rire, pour ton énergie.

À **Marion G**, merci pour ces trois mois qu'on a partagé, merci pour ta spontanéité, ton autodérision, ton humour, ta façon de dédramatiser toutes les situations.

À **petite Clot**, pour ta bouille qui nous donne le sourire.

À **Timiloche**, pour ces bons moments et secrets partagés.

À **Aurore**, pour ta fun attitude malgré ton grand âge.

À **Manon**, pour son déhanché qui force l'admiration.

À tous,

Je n'oublierai jamais ces années à Toulouse... À la fois triste de vous quitter et contente de partir pour une nouvelle vie, j'espère vous revoir souvent.

Vous serez toujours les bienvenus pour vos escales à Poitiers ! N'hésitez pas !

Je ne désespère pas de vous voir venir me rejoindre un jour quand vous aurez compris que c'est vraiment THE PLACE TO BE !

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
<i>Table des matières</i>	15
<i>Table des illustrations</i>	17
<i>Liste des abréviations</i>	18
INTRODUCTION	19
<i>Généralités sur le psoriasis</i>	19
<i>Signes cliniques</i>	20
<i>Aspects histologiques</i>	20
<i>Physiopathologie</i>	21
<i>Examens paracliniques</i>	22
<i>Prise en charge thérapeutique</i>	22
ETAT DE LA QUESTION	25
OBJECTIF DE L'ETUDE	27
MATERIEL ET METHODES	28
<i>Schéma de l'étude</i>	28
<i>Paramètres analysés</i>	29
<i>Période d'étude chez les patients traités par une biothérapie à l'inclusion</i>	29
<i>Définition des critères d'éligibilité de chaque protocole par rapport aux données de Psobioteq</i>	29
<i>Définition de la non-éligibilité</i>	30
<i>Analyse d'efficacité en fonction de l'éligibilité</i>	31
<i>Analyse de la persistance</i>	32
<i>Analyse du taux d'effets indésirables</i>	32
RESULTATS	33
<i>Population étudiée</i>	33
<i>Prévalence de l'inadmissibilité aux ECR</i>	34
<i>Efficacité et analyse de survie</i>	37
<i>Analyse de survie sous traitement des produits biologiques chez les patients éligibles et non-éligibles</i>	41
<i>Différences dans les taux d'incidence d'événements indésirables graves selon l'éligibilité aux ECR</i>	43
DISCUSSION	44
<i>Eligibilité aux essais cliniques</i>	44

<i>Pertinence des critères d'inclusion/exclusion aux essais cliniques</i>	44
<i>Données de sécurité des biologiques en vie réelle</i>	50
<i>Limites de l'étude</i>	51
CONCLUSION	52
<i>Références</i>	53
ANNEXES	59

Table des illustrations

Figures

Figure 1. Prévalence du Psoriasis chez l'adulte.....	19
Figure 2. Photographie d'une plaque de psoriasis.	20
Figure 3. Aspect histologique d'une lésion de psoriasis. Coloration HES. (Collection E. Tournier/L. Lamant).....	21
Figure 4. Schéma illustratif de la physiopathologie du psoriasis.	22
Figure 5. Recommandations françaises sur le prise en charge du Psoriasis modéré à sévère (2017).	25
Figure 6. Flow chart	28
Figure 7. Délai de survie pour le PASI 75 dans les groupes éligibles non éligibles.....	40
Figure 8. Délai de survie pour le PASI 90 dans les groupes éligibles non éligibles.....	40
Figure 9. Délai de survie pour un PGA<=1 dans les groupes éligibles et non éligibles.	41
Figure 10. Evaluation de la survie sous traitement chez les patients éligibles et non-éligibles (avec critère PASI/PGA pour définir l'éligibilité)	42
Figure 11. Evaluation de la survie sous traitement chez les patients éligibles et non-éligibles (sans critère PASI/PGA pour définir l'éligibilité).....	42

Tableaux

Tableau 1. Caractéristique des patients sous traitement biologique et traitement conventionnel.	33
Tableau 2. Taux de non éligibilité dans les groupes biologiques et systémiques conventionnels en fonction des protocoles de chaque essai clinique avec et sans considération du critère PASI/PGA à Baseline.....	34
Tableau 3. Prévalence dans les groupes biologiques et conventionnels des critères communs aux essais cliniques	35
Tableau 4. Prévalence dans les groupes éligibles et non éligibles des critères d'exclusion spécifiques aux essais cliniques.	36
Tableau 5. Caractéristique des patients dans les groupes éligibles et non éligibles.....	37
Tableau 6. Réponse thérapeutique à 6 mois dans les groupes éligibles et non éligibles sur la réduction du PASI.	38
Tableau 7. Réponse thérapeutique à 6 mois dans les groupes éligibles et non éligibles sur la réduction du PGA.....	39
Tableau 8. Taux d'événements indésirables global, non graves et graves en fonction de l'éligibilité.....	43

Liste des abréviations

ECR : Essais contrôlés randomisés.

EIG : Effet indésirable grave

LT : lymphocytes T

HLA : human leucocyte antigen

AMM : Autorisation de mise sur le marché

IC : intervalle de confiance

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

HTA : hypertension artérielle

TNF : tumor necrosis factor

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

BT : Biothérapie

PASI : Psoriasis area and severity index

PGA : Patient global assessment

INTRODUCTION

Généralités sur le psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui affecte 1,5 à 3 % de la population selon les régions du monde (1). Il est caractérisé par une prolifération et une différenciation anormale des kératinocytes.

Le psoriasis débute généralement suite à un trigger environnemental qui peut être traumatique, infectieux, psychologique ou iatrogène.

Il peut apparaître à n'importe quelle période de la vie et touche les hommes et les femmes dans une même proportion. On distingue deux formes (type I et type II) en fonction de l'âge d'apparition et des antécédents familiaux entre autres. Dans le type I à début précoce, qui concerne environ 75% des patients psoriasiques, la maladie débute au cours de la 2ème - 3ème décennie, avec un contexte familial positif et une forte association avec certains allèles du système HLA (human leucocyte antigen), surtout Cw6 et DR7. Le type II à début tardif ne se manifeste qu'à un âge plus avancé (5ème - 6ème décennie) et se distingue par rapport au type I par un contexte familial moins marqué, par une association plus faible avec les allèles HLA, ainsi que par une évolution moins sévère.

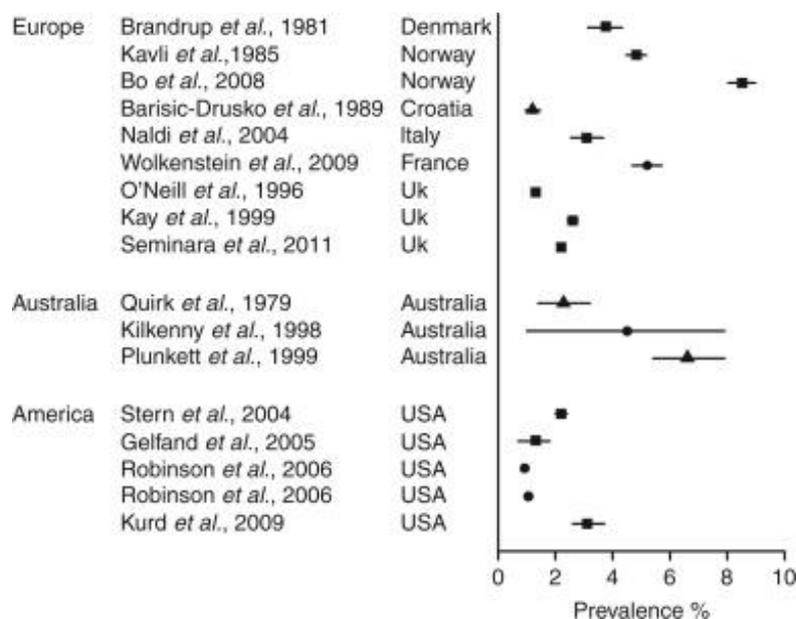


Figure 1. Prévalence du Psoriasis chez l'adulte.

Signes cliniques

D'un point de vue clinique, la lésion élémentaire du psoriasis est une plaque érythémato-squameuse bien délimitée caractérisée par une inflammation dermique (érythème) et épidermique responsable de la prolifération accrue des kératinocytes (squames). Les lésions sont généralement disposées de manière symétrique sur les zones dites bastions.

Le psoriasis peut également toucher les ongles, les muqueuses et les articulations. Nous ne développerons pas ces atteintes dans ce travail.



Figure 2. Photographie d'une plaque de psoriasis.

Aspects histologiques

L'analyse histologique cutanée montre une augmentation d'épaisseur de l'épiderme (acanthose), une différenciation incomplète des kératinocytes (parakératose) et un aspect festonné de la jonction dermo-épidermique (papillomatose), l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme et l'infiltration du derme papillaire par des cellules mononucléées, en particulier macrophages et lymphocytes T (LT), enfin une angiogenèse importante. Les études immunohistochimiques confirment que le derme est le siège d'un infiltrat composé majoritairement de LT CD4+ mémoires, de macrophages et cellules dendritiques alors que les LT CD8+ prédominent dans l'épiderme.

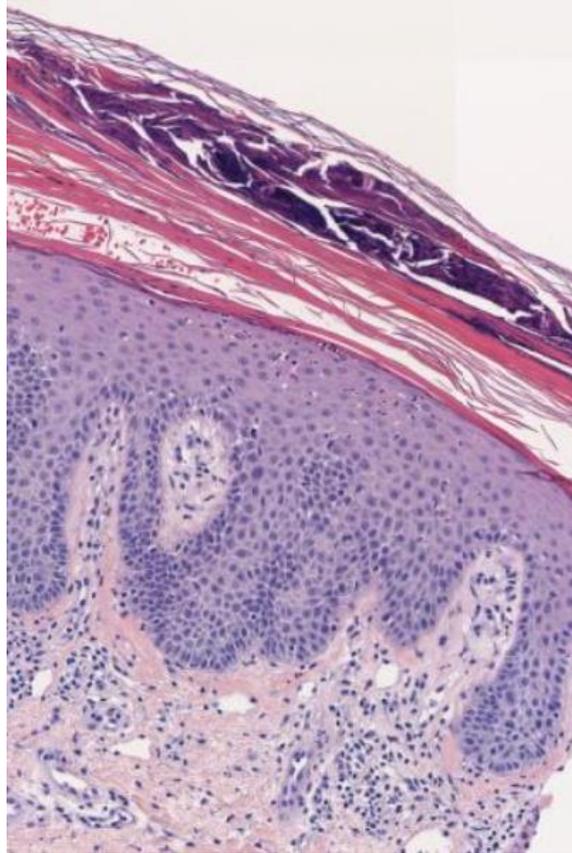


Figure 3. Aspect histologique d'une lésion de psoriasis. Coloration HES. (Collection E. Tournier/L. Lamant)

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, le processus inflammatoire est déclenché par un stimulus externe activant une cascade d'évènements mal connus qui comprend notamment l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes recrutées suite à la sécrétion de chimiokines et chemerines par les fibroblastes. Les cellules plasmacytoïdes sécrètent alors de l'IFN α qui active les cellules dendritiques myéloïdes. Une fois activées, les cellules dendritiques migrent vers le ganglion lymphatique où elles déclenchent la différenciation de Lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs. Lors de ce processus, la production d'IL 12 et IL 23 par les cellules dendritiques définit le type de la réponse immune attendue par les lymphocytes T effecteurs en TH1, Tc1 (producteurs d'IFN γ et TNF α) ou TH17, Tc17, Th22 (producteurs d'IL17 ou IL22). L'ensemble de ces médiateurs de l'inflammation sont à l'origine d'une interaction entre kératinocytes — cellules dendritiques — lymphocytes T à l'origine du cercle vicieux de l'inflammation du psoriasis et de la prolifération kératinocytaire.

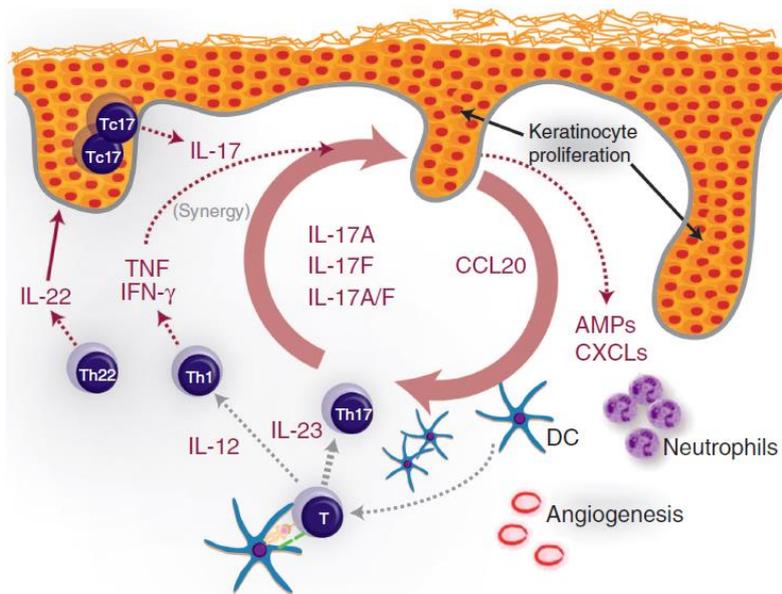


Figure 4. Schéma illustratif de la physiopathologie du psoriasis.

Examens paracliniques

Le diagnostic est habituellement aisément posé sur les données de l'examen clinique et l'interrogatoire.

Des examens peuvent cependant être nécessaires :

- Radiographies devant des signes d'atteinte articulaire + bilan biologique associé (FAN, FR, Anti CCP, HLA B27)
- Recherche d'un syndrome métabolique associé (Bilan lipidique, Bilan hépatique, glycémie à jeun)
- Bilan pré-thérapeutique en cas de traitement systémique discuté.

Prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, les guidelines recommandent en première ligne des traitements topiques à base de dermocorticoïdes +/- dérivés de la vitamine D (2). L'objet de ce travail concerne une population de patients justifiant un traitement systémique, raison pour laquelle nous ne développerons pas ce point. En dehors d'une atteinte articulaire associée, les

traitements systémiques sont réservés aux formes de psoriasis cutané étendues ou résistantes au traitement local.

Les traitements systémiques disponibles sont les suivants :

En première intention :

- La **photothérapie** (PUVAthérapie, Balnéo-PUVAthérapie, UVA1, UVB spectre étroit) : Les mécanismes d'action sont complexes et les points d'impact multiples: l'action antimitotique s'exerce sans doute directement au niveau des acides nucléiques et des gènes; l'action sur le système immunitaire passe par l'inhibition de l'activité des cellules de Langerhans et par une action lymphocytaire, surtout pour les ultraviolets longs (UVA) qui pénètrent jusqu'aux lymphocytes contenus dans les micro-vaisseaux dermiques; une action sur les phénomènes de transduction transmembranaire et sur la synthèse de la vitamine D est également possible.
- Les **réтиноïdes** (Acitrétine SORIATANE) : Ce sont des dérivés de la vitamine A (rétinol), dont le mode d'action passe par la liaison à des récepteurs nucléaires (RAR α , β , γ) appartenant à la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes, et de la vitamine D. Le mode d'action au cours du psoriasis est complexe: effet antimitotique, action anti-inflammatoire (en particulier inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles), inhibition de la présentation d'antigènes en agissant sur les cellules de Langerhans et sur les lymphocytes T, modulation de l'expression des gènes impliqués dans le psoriasis.
- Le **méthotrexate** : Il s'agit d'un agent antinéoplasique et antimétabolique, analogue de l'acide folique. C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase, indispensable pour la synthèse de l'ADN, à l'origine d'une inhibition de la prolifération cellulaire, notamment des kératinocytes psoriasiques. Le méthotrexate a également un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui contribue à son effet antipsoriasique. Il n'y a que peu de données d'efficacité disponibles sous forme d'essai clinique contrôlé et randomisé. Une méta-analyse récente rapporte que 40 à 45% des patients obtiennent une réponse type PASI 75 à 16 semaines (3).
- La **ciclosporine** : Son mode d'action reste hypothétique: action immunosuppressive sur les lymphocytes T-CD4, inhibition de la production et de la libération de cytokines

proinflammatoires, notamment de l'interleukine-2, l'interleukine- 4 et le GM-CSF; inhibition de la fonction de présentation des cellules de Langerhans, inhibition de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, action cytostatique directe sur les kératinocytes, interaction avec les phénomènes de transduction transmembranaire, et en particulier le système de la protéine kinase C. Dans une méta-analyse de Schmitt et al., La cyclosporine à 2,5 mg / kg / jour était supérieure au placebo en termes d'induction de la rémission, avec une différence de risque absolue de 25% (intervalle de confiance à 95% : 10-40 %) (3).

En seconde intention (en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à deux des traitements systémiques précédents) :

- Les inhibiteurs du TNF-alpha : Il s'agit de **l'éta nercept** (Enbrel®) (4), de **l'adalimumab** (Humira ®) (5) et de **l'infliximab** (Remicade®) (6) pour les trois molécules commercialisées dans l'indication du psoriasis. Ils inhibent de façon compétitive la liaison du TNF- α à ses récepteurs cellulaires et bloque les réponses inflammatoires induites par cette cytokine.
- Les inhibiteurs de l'IL-12/IL-23 : **L'ustékinumab** est un anticorps monoclonal IgG1 kappa entièrement humain, bloquant la sous-unité p40 commune à deux cytokines: l'IL12 et l'IL23. Ces cytokines jouent un rôle important dans la physiopathologie du psoriasis (7,8).
- Les inhibiteurs de la voie de l'IL-17 (**ixekizumab et le secukinumab**) (9–11) : Ils inhibent de façon compétitive la liaison de l'IL-17 à ses récepteurs cellulaires et bloque les réponses inflammatoires et la prolifération kératinocytaire induites par cette cytokine.
- **L'apremilast** : c'est un inhibiteur oral de la phosphodiesterase 4 (PDE4), agit au niveau intracellulaire en modulant l'activité des cytokines pro-inflammatoires (12).

Le taux de réponse type PASI 75 à 10-16 semaines dans les essais cliniques pour ces traitement était de: 71% pour l'adalimumab, (Menter REVEAL, 2008), 71,2% pour l'ustekinumab (Papp PHOENIX, 2008), 39,3% pour l'éta nercept (Papp, 2005), 75% pour l'infliximab (Reich, 2005), 71,5% pour le sécukinumab (Langley FIXTURE, 2014), 24,4% pour l'apremilast (Papp ESTEEM 1, 2015) (13).

Le choix de ces différentes thérapeutiques est guidé en deuxième ligne par les habitudes du clinicien et l'évaluation du rapport bénéfice-risque devant le patient.

Des recommandations ont été récemment rédigées par le Groupe français du Psoriasis pour orienter les prescripteurs dans le choix des thérapies avec deux traitements à privilégier pour une première biothérapie : l'ustékinumab et l'adalimumab.

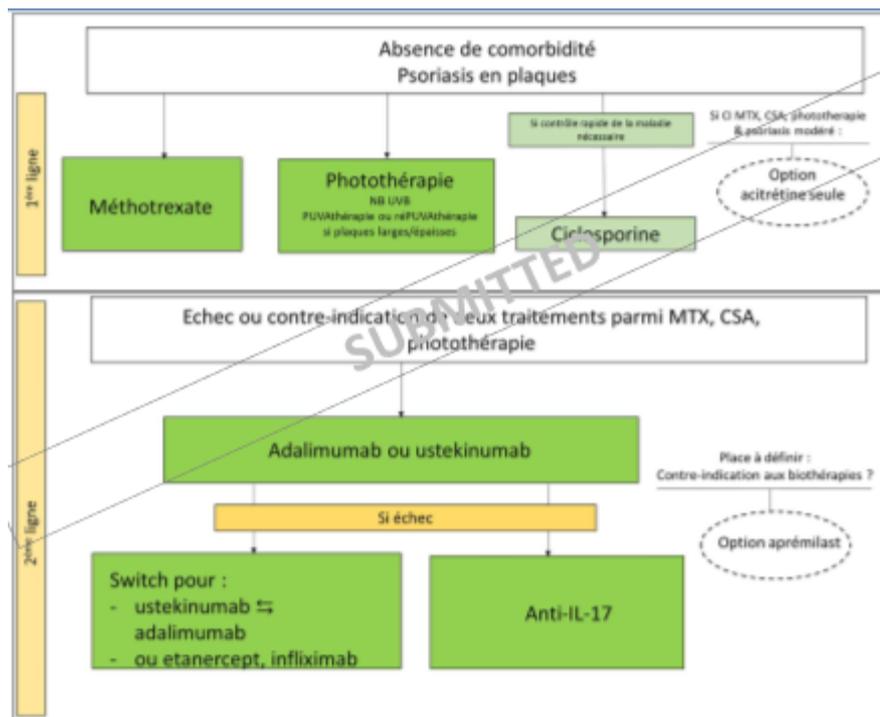


Figure 5. Recommandations françaises sur la prise en charge du Psoriasis modéré à sévère (2017).

L'apparition des biothérapies et la meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis amènent aux développements de nombreuses nouvelles molécules ciblant des effecteurs majeurs du psoriasis avec l'attente sur les marchés français :

- D'autres anti-TNF α : Certolizumab
- D'un anti-IL17 Recepteur : Brodalumab qui a l'AMM mais reste en attente de remboursement.
- Des Inhibiteurs de l'IL23 : 3 anticorps dirigés contre la chaîne p19 de l'IL23 ont été évalués dans des études de phase 2 : le guselkumab, le tildrakizumab et le risankizumab.

ÉTAT DE LA QUESTION

La connaissance de l'efficacité des traitements systémiques est obtenue principalement à partir des essais cliniques de phase 3 randomisés contrôlés contre placebo ou leurs études d'extension. Cependant, les patients inclus dans les essais cliniques sont sélectionnés en fonction de critères d'exclusion et d'inclusion qui ont pour but d'éviter le risque d'effets indésirables dans des populations à risque.

Quand les médicaments sont validés et obtiennent l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), leur utilisation est parfois étendue à des patients pour lesquels les données d'efficacité et de tolérance ne sont pas applicables.

Il a été montré, il y a quelques années, qu'environ 30% des patients recevant un traitement systémique dans le psoriasis étaient inéligibles à une inclusion dans une étude randomisée en utilisant seulement certains critères d'inclusion et d'exclusion majeurs des études randomisées (14,15). Dans cette étude, seuls quelques critères généraux étaient utilisés. En réalité, la sélection des patients dans les études est bien plus drastique. Plus récemment, une étude anglaise a montré que presque la moitié des patients sous biothérapie (anti-TNF α , anti-IL12/23) pour un psoriasis ne seraient pas éligibles aux essais cliniques (16).

Kirsten et al. ont récemment évalué l'évolution des critères d'inclusion/exclusion dans les études de phase III avec les nouveaux agents thérapeutiques développés dans le psoriasis modéré à sévère (anti-IL17, tofacitinib, apremilast) par rapport aux agents plus anciennement développés (anti-TNF alpha, ustekinumab). Ils ont montré une augmentation du nombre de critères d'exclusion et de leur caractère restrictif dans les études ainsi qu'une sous notification des critères d'exclusion dans les publications et sur les sites d'enregistrement des études (17).

La question se pose donc de la représentativité des patients inclus dans les études de phase III avec les nouveaux agents thérapeutiques.

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'hypothèse de travail étant que la multiplication et le caractère de plus en plus restrictif dans les études des critères d'exclusion préviendrait la participation à ces dernières d'une majorité de patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Cela poserait le problème de la représentativité des études qui servent pourtant de base à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des nouveaux agents dans les dossiers d'AMM.

Objectif Principal

Evaluer l'éligibilité aux essais randomisés de phase III des patients traités par les nouveaux agents systémiques pour le psoriasis cutané dans la cohorte Psobioteq et déterminer si la réponse thérapeutique ou la tolérance diffèrent en conséquence.

Objectifs secondaires

Décrire la proportion, par molécule (anti-TNF α - adalimumab, Anti-IL12/23 - ustekinumab, anti-IL17- secukinumab et brodalumab), de patients Psobioteq qui n'auraient pas été éligibles aux essais randomisés de phase III.

Décrire la fréquence des critères d'éligibilité remplis et non-remplis.

Déterminer si l'éligibilité des patients aux essais est associée à des variations dans la réponse thérapeutique (PASI/PGA).

Déterminer si l'éligibilité des patients aux essais est associée à des variations dans le maintien du traitement.

Déterminer si l'éligibilité des patients aux essais est associée à des différences dans les taux d'incidence d'événements indésirables graves.

MATERIEL ET METHODES

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective nichée dans la cohorte de patients traités par agents systémiques pour un psoriasis cutané modéré à sévère. Le recueil de données a été réalisé à partir des données de la cohorte nationale Psobioteq en collaboration avec l'équipe d'Epidémiologie de L'hôpital Henri Mondor – Creteil (18).

Les données utilisées pour ce rapport sont issues de l'extraction de la base PsoBioTeq au 30/11/2017. Les patients inclus à tort ont été exclus en amont de la population éligible (Figure 1). Il s'agit de l'ensemble des patients inclus dans Psobioteq ayant au moins un an de suivi soit jusqu'au 31/12/2016 chez qui :

- Il a été instauré une biothérapie (ustekinumab, infliximab, etanercept, adalimumab) à l'inclusion définie comme le groupe « biologique ».
- Il a été débuté un traitement systémique conventionnel (méthotrexate, ciclosporine). Ce dernier était débuté dans les 3 mois précédents la date d'inclusion. Il était défini comme le groupe « conventionnel » utilisé comme groupe contrôle de la représentativité de la population sous biologique dans l'analyse d'éligibilité.

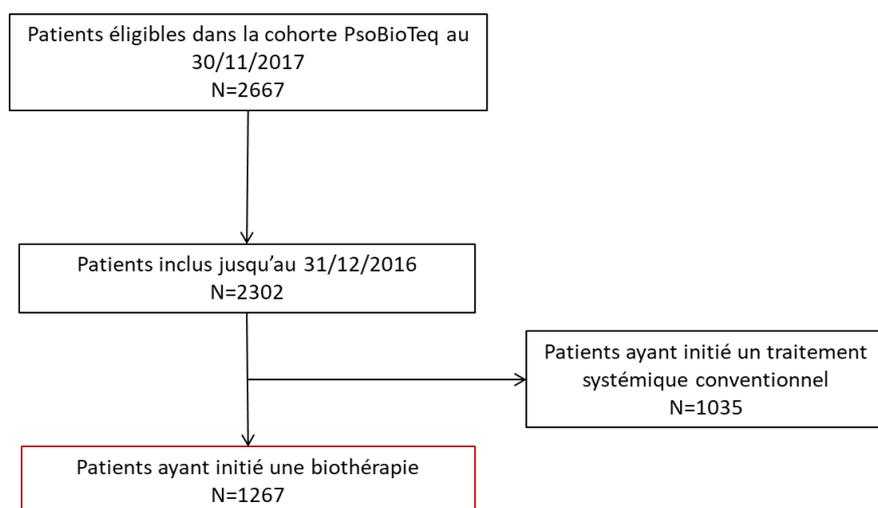


Figure 6. Flow chart

Paramètres analysés

L'analyse a porté sur les données à l'inclusion :

- l'âge du patient
- les données du psoriasis : délai de diagnostic par rapport à l'inclusion, PGA, PASI, type de psoriasis
- les données d'antécédents : recherche de tuberculose latente, pathologies hépatiques, pathologies pulmonaires, infections graves, cancers cutanés, autres cancers, hémopathies malignes, maladies cardiovasculaires, maladies neurologiques, maladies psychiatriques, maladies métaboliques, maladies inflammatoires chroniques intestinales, autres comorbidités
- les données de l'examen clinique : pression artérielle, lésions cutanées cancéreuses ou précancéreuses, grossesse/allaitement/contraception
- les données des examens complémentaires : bilan rénal, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, bilan lipidique, numération formule sanguine, autres bilans, immunologie
- la consommation d'alcool
- l'exposition aux cabines/lits de bronzage

Période d'étude chez les patients traités par une biothérapie à l'inclusion

Le suivi de chaque patient débute dans un délai de 3 mois entre la date inclusion et le début du traitement, et finit à la date à la première occurrence parmi la date d'arrêt (que ce soit un switch ou non) du traitement, de décès ou le 31/11/2017.

Définition des critères d'éligibilité de chaque protocole par rapport aux données de Psobioteq

Les compagnies pharmaceutiques qui ont développé ces molécules ont été contactées pour nous fournir les protocoles originaux des essais de phase 3 concernés.

Nous avons choisi d'étudier les critères d'essais de phase 3 contrôlés, randomisés contre placebo car ce sont les études pivotales évaluant l'efficacité, la sécurité de chaque molécule.

Finalement, nous avons retenu les critères :

- D'un anti TNF alpha : adalimumab (Etude REVEAL)
- D'un anti IL 12/23 : ustékinumab (Etude PHOENIX)
- De 2 anti-IL17 : secukinumab (Etude FIXTURE) et brodalumab (Etude AMAGINE 1)

Une liste de critères était définie pour chaque protocole en utilisant les données disponibles du registre PsoBioteq. Un critère non renseigné dans la cohorte était considéré comme absent par défaut.

- La liste des critères exacts et leur correspondance dans les questionnaires de visite d'inclusion et de suivi de PsoBioTeq sont présentées dans les ANNEXES.

Définition de la non-éligibilité

Un patient était considéré comme inéligible à un protocole donné si au moins un des critères de non-éligibilité n'était pas rempli. Une donnée manquante rendait le patient éligible par défaut pour ce critère mais l'analyse précisait le nombre de patients ayant la donnée manquante.

À partir de l'ensemble des 4 protocoles, nous avons défini la population de patients en 2 catégories :

- Non éligibles : les patients qui auraient été exclus d'au moins un essai clinique (FIXTURE, AMAGINE, REVEAL, PHOENIX).
- Éligibles : les patients qui peuvent être inclus dans les 4 essais cliniques.

Cette analyse était réalisée dans la population sous biologiques et celle sous traitements systémiques conventionnels pour s'assurer de la représentativité de la population dans le groupe traité par biologiques.

Parmi cette population en 2 catégories, nous avons évalué l'éligibilité de deux façons :

- En tenant compte de la donnée PASI/PGA à baseline.
- Sans tenir compte de la donnée PASI/PGA à baseline.

Analyse d'efficacité en fonction de l'éligibilité

Les proportions de patients avec un PASI75, PASI50, PASI90 étaient comparées entre les groupes éligibles et non éligibles (sans tenir compte du critère PASI/PGA) dans le groupe de patients sous traitement biologique, à l'aide d'un test exact de Fisher, significatif à 0.05.

L'amélioration du PASI était calculée à partir de 2 variables :

- Baseline : Moyenne des PASI mesurés entre la date d'inclusion et 2 mois
- PASI à 6 mois : Moyenne des PASI mesurés entre 5 et 7 mois après la date de début du traitement. Le patient doit être sous traitement pendant au moins une partie de cette fenêtre pour que la valeur soit prise en compte.

Les patients répondeurs, soit obtenant un $PGA \leq 1$ à 6 mois, étaient comparés entre les groupes dans chaque fenêtre, à l'aide d'un test exact de Fisher, significatif à 0.05.

Pour limiter la perte de puissance liée aux données manquantes et ne pas se restreindre aux patients qui ont une évaluation de la sévérité par les scores PASI/PGA entre 5 et 7 mois, nous avons également réalisé une analyse sur le délai d'obtention d'une amélioration du PASI à 75%, à 90% et d'un $PGA \leq 1$ chez les patients traités par une biothérapie en comparant les groupes éligibles vs non-éligibles.

Nous avons sélectionné tous les scores PASI réalisés avant la date de fin de suivi (=date arrêt BT ou 30/11/2017); puis choisi les scores de PASI réalisés dans la fenêtre de [-1 mois avant début BT ; 1 jour après début BT] comme score PASI initial.

Si le patient n'a pas obtenu une amélioration du PASI 75% ou 90% ou $PGA \leq 1$, le délai correspondra au délai maximal du patient (= délai entre début BT et date dernier score PASI). Ceci était fait également pour le délai d'obtention d'un $PGA \leq 1$. Le délai correspond au délai maximal du patient (=délai entre début BT et date dernier score PGA).

Analyse de la persistance

Le délai jusqu'à l'arrêt (ou switch ou pas de renouvellement à plus de 4 mois sans nouvelles) était analysé par la méthode de Kaplan-Meier en fonction du caractère éligible ou non de chaque patient en considérant ou non le critère PASI/PGA (inéligible pour au moins 1 protocole vs éligible pour tout protocole). Un patient était censuré s'il n'a pas arrêté son traitement le 30/11/2017 ou à plus 4 mois de la date des dernières nouvelles sur la poursuite du traitement.

Un test de log-rank, significatif à 0.05, sera utilisé pour tester les différences entre les délais d'arrêt des éligibles et non éligibles avec et sans le critère de sévérité.

Analyse du taux d'effets indésirables

Les taux d'effets indésirables tous confondus et d'effets indésirables graves (EIG) ont été comparés entre les éligibles et les non-éligibles hors critère de sévérité pour définir l'éligibilité. Le taux d'incidence était donné pour 100 patients.

Le modèle de Poisson n'était pas adapté à nos données à cause d'une sur-dispersion (valeur de variance > moyenne). Pour prendre en compte ce paramètre, nous avons utilisé un modèle de loi binomiale négatif. À côté, nous avons regardé également le modèle zéro inflaté binomial négatif à cause du pourcentage de zéro événement (~71%).

RÉSULTATS

Population étudiée

De juillet 2012 à novembre 2017, 2576 patients ont été inclus dans la cohorte PsoBioTeq. 1267 patients ont initié un agent biologique et 1035 ont été inclus dans le groupe conventionnel (médicaments conventionnels systémiques: méthotrexate ou ciclosporine). Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients sous traitement biologique et traitement conventionnel.

Caractéristiques des patients	Groupe Biologique (N=1267)	Groupe Conventionnel (N=1035)
Age patient inclusion		
Médiane Range	46 (18 ; 92)	50 (18 ; 96)
Moyenne Ecart-type	46.62 (13.97)	49.3 (15.08)
Sexe		
Femme	501 (39.5%)	425 (41.1%)
Délai diagnostic psoriasis avant inclusion (mois)		
Médiane	204 (0 ; 804)	156 (5 ; 876)
Moyenne Ecart-type	230.91 (151.68)	199.38 (156.87)
IMC		
Moyenne Ecart-type	27.69 (6.31)	26.77 (5.33)
Missing	113	159
Forme clinique psoriasis, en 2 classes *		
Psoriasis en plaques	1125 (91.5%)	767 (86.1%)
Missing	38	144
Score PASI inclusion		
Médiane Range	12.3 (0 ; 58.8)	2.7 (0 ; 60)
Moyenne Ecart-type	14.1 (8.77)	3.99 (5.14)
Missing	223	385
Score PASI inclusion, 2 classes		
Score <=10	434 (41.6%)	610 (93.8%)
Score >10	610 (58.4%)	40 (6.2%)
Missing	223	385
Traitement prescrit à l'entrée dans l'étude		
Enbrel	298 (23.5%)	
Remicade	54 (4.3%)	
Stelara	395 (31.2%)	
Humira	520 (41%)	

Prévalence de l'inadmissibilité aux ECR

Les critères d'admissibilité ont été appliqués aux patients traités par des produits biologiques. 993 (78.4%) patients étaient inéligibles avec parmi eux 19,1% de patients uniquement pour le critère PASI ou PGA insuffisant à l'inclusion.

Le nombre d'inéligibles aux essais contrôlés randomisés était de 943 (74.4%) pour l'anti TNF (adalimumab), respectivement de 932 (73.6%) et 923 (72.8%) pour les anti-IL 17 (brodalumab et secukinumab) et de 919 (72.5%) pour l'anti-IL-12/23, considérant les critères de sévérité de la maladie au départ. La différence de pourcentage n'était pas significative entre les différentes classes (Tableau 2.).

Si nous ne tenions pas compte du critère de sévérité de la maladie au départ (car dans la cohorte PsoBioTeq, il n'y avait pas de période de Washout), les taux d'inéligibilité étaient de 52.2%, respectivement 50.7% et 48.9% pour l'anti-TNF, pour l'anti-IL 17 – brodalumab et secukinumab - et de 48.7% pour l'anti-IL-12/23, sans différence significative selon les protocoles.

Tableau 2. Taux de non éligibilité dans les groupes biologiques et systémiques conventionnels en fonction des protocoles de chaque essai clinique avec et sans considération du critère PASI/PGA à Baseline.

4 protocoles (avec et sans critères PASI/PGA)	Conventionnel (N=1035)	Biologique (N=1267)	TOTAL (N=2302)
POPULATION FIXTURE (SECU)			
Non-Eligible	865 (83.6%)	923 (72.8%)	1788 (77.7%)
Non-Eligible (Sans critères PASI/PGA)	440 (42.5%)	619 (48.9%)	1059 (46%)
POPULATION AMAGINE (BRODA)			
Non-Eligible	867 (83.8%)	932 (73.6%)	1799 (78.1%)
Non-Eligible (Sans critères PASI/PGA)	466 (45%)	643 (50.7%)	1109 (48.2%)
POPULATION PHOENIX (USTE)			
Non-Eligible	868 (83.9%)	919 (72.5%)	1787 (77.6%)
Non-Eligible (Sans critères PASI/PGA)	450 (43.5%)	617 (48.7%)	1067 (46.4%)
POPULATION REVEAL (ADA)			
Non-Eligible	876 (84.6%)	943 (74.4%)	1819 (79%)
Non-Eligible (Sans critères PASI/PGA)	491 (47.4%)	662 (52.2%)	1153 (50.1%)
POPULATION FINALE			
Non-Eligible	893 (86.3%)	993 (78.4%)	1886 (81.9%)
Non-Eligible (Sans critères PASI/PGA)	552 (53.3%)	751 (59.3%)	1303 (56.6%)

Les critères d'exclusion les plus représentés, communs à chaque ECR, étaient (Tableau 3.):

- PASI ou PGA insuffisant à Baseline (41%),
- Psoriasis non en plaques (12,6%),
- Maladie cardiaque significative (8,4%),
- Maladie hépatique significative (7,3%),
- Grossesse / allaitement / aucune méthode de contraception (6,1%),
- Maladie pulmonaire significative – BPCO ou fibrose pulmonaire (3,1%),
- Antécédent de tuberculose latente ou active sans traitement prophylactique préalable (3,1%),
- Antécédent d'hépatite B (2,6%).

Dans le groupe conventionnel, traité par méthotrexate ou ciclosporine, aucune différence significative dans le taux de prévalence des critères n'a été observée chez les patients non éligibles en dehors du taux d'exclus pour manque de sévérité sur les critères PASI/ PGA, ce qui était attendu puisque les patients avaient débuté le traitement depuis 3 mois à l'inclusion.

Tableau 3. Prévalence dans les groupes biologiques et conventionnels des critères communs aux essais cliniques

Critère d'éligibilité	Conventionnel (N=1035)	Biologique (N=1267)	TOTAL (N=2302)
PASI <=12	617 (59.6%)	489 (38.6%)	1106 (48%)
PGA <=3	514 (49.7%)	148 (11.7%)	662 (28.8%)
Psoriasis non en plaque	160 (15.5%)	160 (12.6%)	320 (13.9%)
Diagnostic du psoriasis <= 6 mois	1 (0.1%)	6 (0.5%)	7 (0.3%)
Antécédent de Tuberculose active ou latente	46 (4.4%)	39 (3.1%)	85 (3.7%)
Sérologie HIV positive	1 (0.1%)	5 (0.4%)	6 (0.3%)
Infection VHB	17 (1.6%)	33 (2.6%)	50 (2.2%)
Infection VHC	8 (0.8%)	12 (0.9%)	20 (0.9%)
Pathologie hépatique significative	40 (3.9%)	93 (7.3%)	133(0,1%)
Antécédents de cancer	34 (3.3%)	24 (1.9%)	58 (2.5%)
Pathologie cardiaque significative	46 (4.4%)	107 (8.4%)	153 (6.6%)
BPCO ou fibrose pulmonaire	40 (3.9%)	39 (3.1%)	79 (3.4%)
Insuffisance rénale chronique	9 (0.9%)	18 (1.4%)	27 (1.2%)
Antécédents psychiatriques	2 (0.2%)	7 (0.6%)	9 (0.4%)
Grossesse / Allaitement	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Pas de contraception chez les femmes <45 ans	40 (3.9%)	77 (6.1%)	117 (5.1%)

D'autres critères spécifiques à certains ECR ont été fréquemment observés: anomalies biologiques sur les marqueurs hépatiques (4,9 à 11,9%), antécédents de diabète (9,2%), utilisation d'une cabine de bronzage ou exposition excessive aux UVs (6,9%), hypertension artérielle (0,9 à 5,9%), abus d'alcool (5,6%), âge > 75 ans (2,2%). Certains critères ont été très rarement retrouvés (moins de 5% des patients pour chacun). Tous les facteurs menant à l'inadmissibilité ont été présentés au tableau 4.

Tableau 4. Prévalence dans les groupes éligibles et non éligibles des critères d'exclusion spécifiques aux essais cliniques.

Critères d'exclusion spécifiques	FIXTURE (SECU)	AMAGINE (BRODA)	PHOENIX (USTE)	REVEAL (ADA)
Age >75 ans		28 (2.2%)		
Carcinome basocellulaire ou kératose actinique	17 (1.3%)	17 (1.3%)		
Maladie demyélinisante				2 (0.2%)
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Crohn, RCH)	7 (0.6%)	7 (0.6%)		
HTA >160/95	12 (0.9%)			
HTA >140/90		75 (5.9%)		
ALAT ou ASAT >2 ou 1,5 fois la normale	62 (4.9%)	62 (4.9%)	122 (9.6%)	62 (4.9%)
Nombre de globules blancs <2500 ou 3500 cellules/microL	29 (2.3%)	29 (2.3%)	34 (2.7%)	34 (2.7%)
Polynucléaires neutrophiles <1500 cellules/microL	25 (2%)	43 (3.4%)	25 (2%)	
Taux de plaquettes < 100,000 ou 120,000 cellules/microL	31 (2.4%)	31 (2.4%)	31 (2.4%)	36 (2.8%)
Créatinine >178.6 ou 133 µmol/L		7 (0.6%)	14 (1.1%)	14 (1.1%)
Diabète		117 (9.2%)		117 (9.2%)
Abus d'alcool	71 (5.6%)		71 (5.6%)	71 (5.6%)
Exposition au soleil cumulée excessive	87 (6.9%)			87 (6.9%)
TOTAL inéligible (avec PASI/PGA)	923 (72.8%)	932 (73.6%)	919 (72.5%)	943 (74.4%)
TOTAL inéligible (sans PASI/PGA)	619 (48.9%)	643 (50.7%)	617 (48.7%)	662 (52.2%)

Nous avons observé les variables qui différaient entre les groupes éligibles et non-éligibles. Les caractéristiques ont été présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Caractéristique des patients sous biologiques dans les groupes éligibles et non éligibles (hors PASI/PGA).

Caractéristiques des patients (sous biologique)	Non Eligible (N=751)	Eligible (N=516)	TOTAL (N=1267)	P-value
Age, mediane (min ; max), années	50 (38 ; 59)	43 (33 ; 53)	46 (35 ; 57)	<.0001
Pas de données	0	0	0	
Sexe				0.64
Femme	301 (40.1%)	200 (38.8%)	501 (39.5%)	
Durée de la maladie, mediane (min ; max), (mois)	210 (120;348)	192 (108;300)	204 (119;324)	0.040
Pas de données	97	67	164	
IMC, mediane (min ; max)	27.4 (23.7 ; 31.6)	25.9 (22.9 ; 29.4)	26.6 (23.4 ; 31)	<.0001
Pas de données	57	56	113	
Type de psoriasis (n, %)				<.0001
Seulement plaques psoriasis	636 (85.9%)	489 (100%)	1125 (91.5%)	
Pas de données	11	27	38	
Score PASI à inclusion, n (%)				0.051
Score ≤ 10	229 (38.9%)	205 (45%)	434 (41.6%)	
Score >10	359 (61.1%)	251 (55%)	610 (58.4%)	
Pas de données	163	60	223	
Traitement biologique				<.0001
Etanercept	193 (25.7%)	105 (20.3%)	298 (23.5%)	
Infliximab	44 (5.9%)	10 (1.9%)	54 (4.3%)	
Ustekinumab	237 (31.6%)	158 (30.6%)	395 (31.2%)	
Adalimumab	277 (36.9%)	243 (47.1%)	520 (41%)	

Il était noté dans le groupe éligible une différence avec des patients significativement plus jeunes et avec un indice de masse corporelle plus faible ($p<0.0001$).

D'un point de vue des traitements biologiques mis en place, on notait une prescription d'étanercept plus importante dans le groupe non éligible et une prescription d'adalimumab plus importante dans le groupe éligible.

Efficacité et analyse de survie

Les analyses étaient possibles chez 155 patients pour les données d'efficacité sur le calcul du score PASI (83 patients dans le groupe non-éligible et 72 dans le groupe éligible). À 6 mois de l'introduction du traitement, l'évaluation a montré que 46 (55.4%) des patients inéligibles vs 45 (62.5%) patients dans le groupe éligible ont obtenu une réduction de 75% de leur PASI et que 29 (34.9%) patients inéligibles vs 31 (43.1%) patients dans le groupe éligible ont obtenu une réduction de 90% de leur PASI initial sans que l'on puisse mettre en évidence une différence significative ($p=0,36$ et $0,37$).

Tableau 6. Réponse thérapeutique à 6 mois dans les groupes éligibles et non éligibles sur la réduction du PASI.

Evolution du PASI à 6mois - Sans critère gravite PGA/PASI	Non Eligible (N=566)	Eligible (N=445)	P-value (chi2)
Diminution relative du PASI à la baseline $\geq 50\%$ à 6 mois après début du 1er trt BT			0.36
OUI	63 (75.9%)	59 (81.9%)	
Missing *	483	373	
Diminution relative du PASI à la baseline $\geq 75\%$ à 6 mois après début du 1er trt BT			0.37
OUI	46 (55.4%)	45 (62.5%)	
Missing *	483	373	
Diminution relative du PASI à la baseline $\geq 90\%$ à 6 mois après début du 1er trt BT			0.30
OUI	29 (34.9%)	31 (43.1%)	
Missing *	483	373	

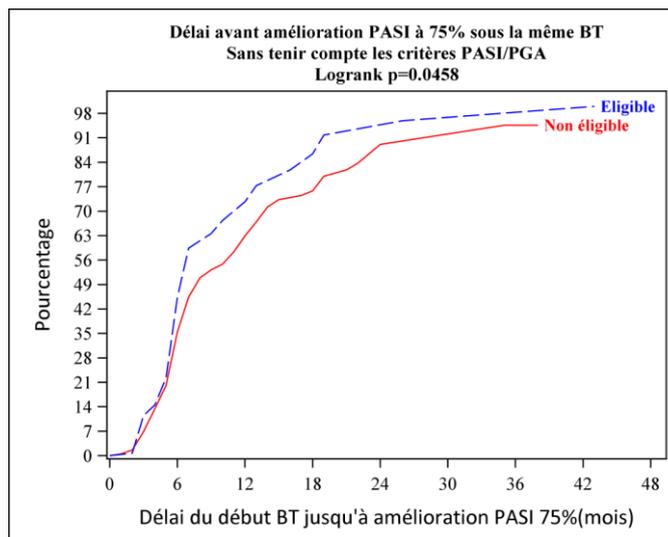
Concernant l'évaluation du PGA à 6 mois, les données étaient disponibles pour 144 patients (77 patients dans le groupe non-éligible et 67 dans le groupe éligible). Au total, 49 (73.1%) patients avaient une $PGA \leq 1$ dans le groupe éligible contre 42 (54.5%) dans le groupe non-éligible avec cette fois la mise en évidence d'une différence significative ($p= 0.021$).

Tableau 7. Réponse thérapeutique à 6 mois dans les groupes éligibles et non éligibles sur la réduction du PGA.

Evolution du PGA à 6mois	Non-Eligible (N=514)	Eligible (N=401)	P- value (chi2)
Patients avec $PGA \leq 1$ à 6 mois après le début du 1er trt BT			0.021
OUI	42 (54.5%)	49 (73.1%)	
Missing	437	334	

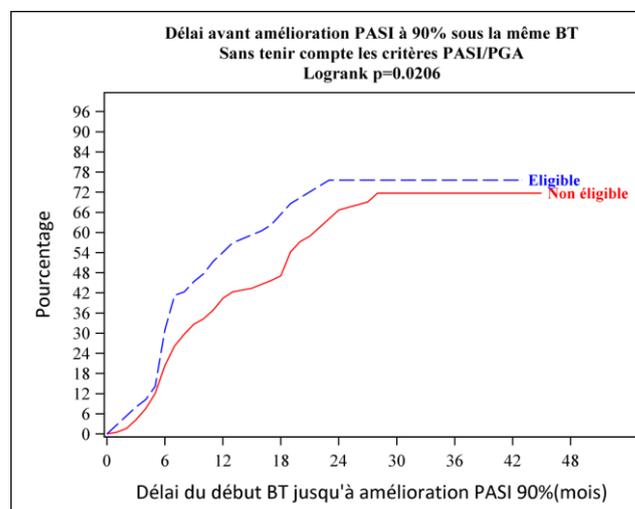
Nous avons réalisé une analyse de survie sur le délai d'obtention d'une amélioration du PASI à 75% et à 90% chez les patients traités par une biothérapie en fonction de l'éligibilité aux essais cliniques.

Les analyses ont montré une médiane pour le PASI 75 à 7 mois [IC 95% 6-7] dans le groupe éligible vs 8 mois [IC 95% 7-11] dans le groupe non éligible avec une différence significative ($p=0.0458$). Pour l'objectif PASI 90, on trouvait une médiane à 11 mois [IC 95% 7-16] dans le groupe éligible vs 19 mois [IC 95% 13-24] dans le groupe non-éligible avec une différence significative ($p=0.0206$).



Délai (PASI 75%)	0 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Nb patients éligibles (%)	140	69 (45.3%)	20 (72.7%)	6 (86.4%)	
Nb patients non éligibles (%)	190	110 (35.4%)	40 (62.9%)	19 (75.8%)	6 (89.1%)

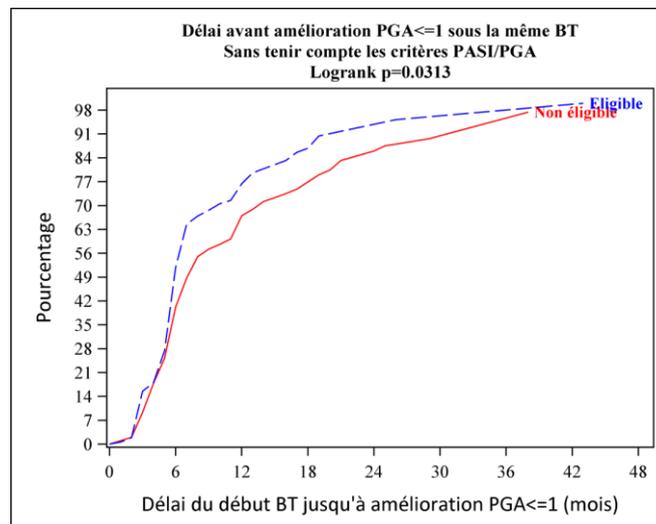
Figure 7. Délai de survie pour le PASI 75 dans les groupes éligibles non éligibles.



Délai (PASI 90%)	0 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Nb patients éligibles (%)	140	86 (31%)	35 (51.1%)		
Nb patients non éligibles (%)	190	134 (20.4%)	67 (40.4%)	40 (47.1%)	17 (66.7%)

Figure 8. Délai de survie pour le PASI 90 dans les groupes éligibles non éligibles.

Pour les analyses de survie à l'obtention ou le maintien d'un $PGA \leq 1$: on notait également une tendance à une réponse plus précoce et plus importante dans le groupe éligible avec une différence significative ($p=0.0313$).

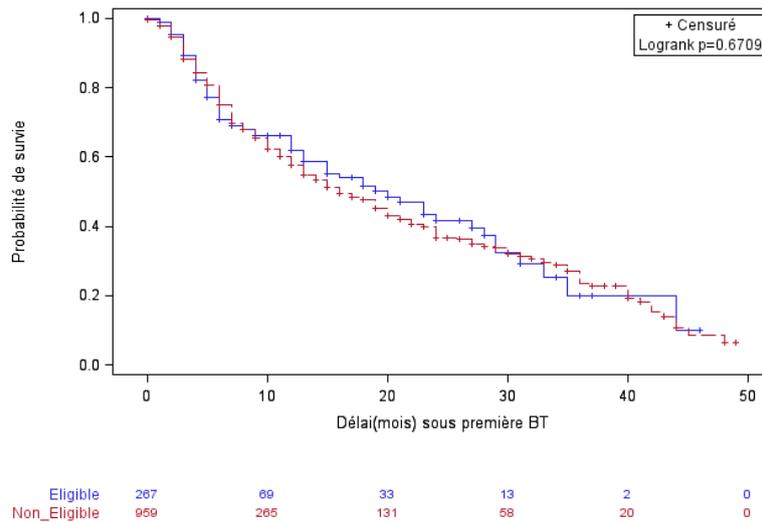


	0 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Nb patients éligibles (%)	163	86 (31%)	67 (51.8%)	24 (76.4%)	11 (86.8%)
Nb patients non éligibles (%)	209	108 (40.2%)	39 (67.0%)		10 (86.0%)

Figure 9. Délai de survie pour un $PGA \leq 1$ dans les groupes éligibles et non éligibles.

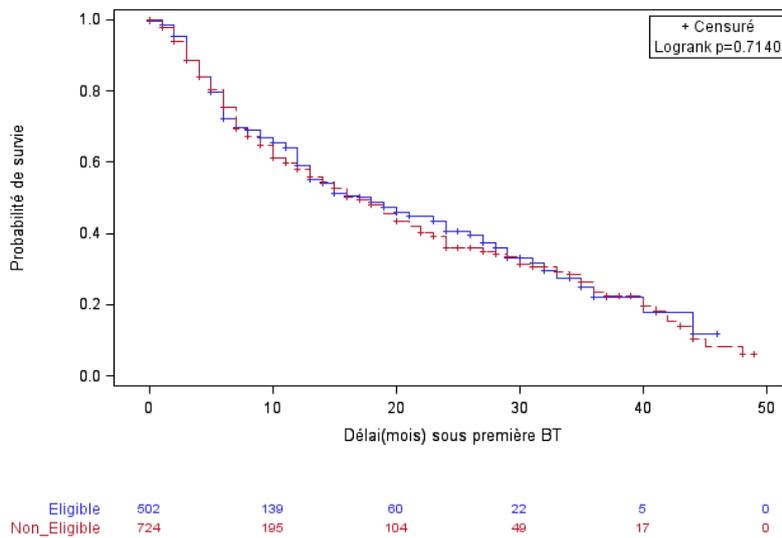
Analyse de survie sous traitement des produits biologiques chez les patients éligibles et non-éligibles

Le délai médian de survie à long terme des médicaments était de 18 mois [IC 95% 13-24] dans le groupe éligible contre 17 mois [IC 95% 14-20] dans le groupe inéligible sans différence significative et ce quel que soit le critère PASI / PGA ($p = 0,742$ et $p = 0,714$) (Figure 2.)



Délai en mois (avec gravité PASI/PGA) [IC 95%]	Probabilité de survie de 25%	Probabilité de survie de 50%	Probabilité de survie de 75%
Eligible	35 [29-]	20 [13-28]	6 [4-9]
Non éligible	36 [33-41]	16 [13-20]	6 [6-7]

Figure 10. Évaluation de la survie sous traitement chez les patients éligibles et non-éligibles (avec critère PASI/PGA pour définir l'éligibilité)



Délai (avec gravité PASI/PGA) [IC 95%]	Probabilité de survie de 25%	Probabilité de survie de 50%	Probabilité de survie de 75%
Eligible	36 [31-]	18 [13-24]	6 [5-7]
Non éligible	36 [31-42]	17 [14-20]	7 [6-7]

Figure 11. Évaluation de la survie sous traitement chez les patients éligibles et non-éligibles (sans critère PASI/PGA pour définir l'éligibilité)

Différences dans les taux d'incidence d'événements indésirables graves selon l'éligibilité aux ECR.

La prévalence des effets indésirables tous confondus était de 27,74% dans le groupe éligibles contre 23,27% dans le groupe non éligibles. Pour les effets indésirables graves, elle était de 5,28% dans le groupe éligible contre 3,55% dans le groupe non éligibles.

Tableau 8. Taux d'événements indésirables global, non graves et graves en fonction de l'éligibilité.

POPULATION FINALE (Sans critère PASI/PGA) N=1246	Non-Eligible	Eligible
Nb patients	739	507
Patients avec au moins 1 événement (%)	221 (29.91%)	126 (24.85%)
Patients avec EI (%)	205 (27.74%)	118 (23.27%)
Patients avec EIG (%)	39 (5.28%)	18 (3.55%)
Nb d'EI total	368	202
Nb d'EI non graves total	315	178
Nb d'EIG total	53	24
Durée totale exposition BT en personne-année (PA)	459.707	296.703
Taux EI total (pour 100 PA)	80.0509	68.0815
Taux EI non graves (pour 100 PA)	68.5219	59.9926
Taux EIG (pour 100 PA)	11.5291	8.0889

EI : Effet indésirable ; EIG : Effet indésirable grave

L'analyse par le modèle binomial négatif montrait que le taux d'événements moyen par personne-année était 0.73 fois moins élevé pour les patients éligibles par rapport aux non éligibles avec une différence significative, IC à 95% [0.58 - 0.93]. Le modèle zéro inflaté binomial négatif ne convergeait pas.

En ce qui concerne les effets indésirables graves seuls, le nombre d'événements moyen par personne/année était 0.62 fois moins élevé pour les patients éligibles par rapport aux non éligibles avec IC à 95% [0.33 – 1.18], et une différence entre les 2 groupes éligible/non éligible non significative.

DISCUSSION

Éligibilité aux essais cliniques

Notre étude porte sur la prévalence des patients non éligibles aux ECR et utilise pour la première fois les protocoles originaux des essais cliniques. Nous avons identifié que 993 (78,4%) patients étaient inéligibles et 751 (59,3%) exclus sans prendre en compte le critère PASI ou PGA insuffisant. Ce pourcentage n'a pas changé de façon significative pour les patients recevant divers produits biologiques même si certains critères sont trouvés exclusivement dans certains protocoles. Ce taux d'inéligibles est supérieur à d'autres études du fait d'une application des critères des protocoles des études *in extenso*. En 2012, Garcia Doval et al. ont montré que 29,8% des patients inscrits dans le registre Espagnol des patients utilisant des médicaments biologiques en dermatologie n'étaient pas éligibles aux ECR (14). Eux avaient appliqué uniquement les principaux critères d'exclusion: âge avancé (70 ans), type de psoriasis différent du psoriasis en plaques, antécédents d'infection par hépatite B, hépatite C ou virus de l'immunodéficience humaine (VIH), antécédents de cancer (à l'exclusion des cancers cutanés autres que le mélanome). Ils ont montré que les patients inéligibles sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables graves, particulièrement chez les personnes âgées et les patients ayant des antécédents de cancer. En 2017, une autre analyse de l'éligibilité des patients a montré des résultats correspondants avec un taux de 28,7% des patients non-éligibles (15). Les patients non éligibles étaient significativement plus âgés et présentaient plus de comorbidités (15). Plus récemment, l'éligibilité des patients à être inclus en RCT a été évaluée dans le registre BABDIR, anglais, avec plus de critères. Ils ont démontré que presque la moitié des patients traités par étanercept, adalimumab ou ustekinumab n'auraient pas pu être inclus dans les ECR (16).

Pertinence des critères d'inclusion/exclusion aux essais cliniques

Notre étude a montré qu'un pourcentage important de patients présentant une sévérité de la maladie cutanée insuffisante, selon les scores de sévérité PASI/PGA, ne pouvaient être éligibles dans l'étude de phase 3 (41%). Cela peut s'expliquer par les limites des études de la vie réelle d'attendre une rechute sévère lorsque le patient ne répond plus à son traitement actuel avant de décider d'une modification thérapeutique. Par ailleurs, ces résultats sont issus d'une cohorte française qui ne définit pas de période de washout avant inclusion. Dans notre

analyse sur groupe contrôle sous traitement conventionnel, le taux d'exclu pour PASI insuffisant à baseline est plus important de par le fait que ces patients sont inclus après 3 mois de traitement par methotrexate ou ciclosporine ce qui rend cette donnée non interprétable. L'intérêt des essais cliniques d'inclure des patients sévères pourrait être lié au fait qu'il est statistiquement plus facile de montrer une diminution significative des scores de gravité de la maladie s'ils étaient très élevés à l'inclusion. Pourtant, l'évaluation des scores de PASI/PGA est un reflet théorique insuffisant de la sévérité de la maladie et il a été montré que des patients avec des scores bas peuvent avoir un retentissement très important sur leur qualité de vie et donc justifier la mise en place d'un traitement systémique (19,20).

Nos résultats ont montré que 12,6% des patients ne peuvent pas être inclus en raison du type de psoriasis. Les essais cliniques étudiés ne concernent que des patients présentant un psoriasis en plaques sans association à d'autres formes. Pourtant, en pratique, d'autres formes que le psoriasis en plaques, comme le psoriasis pustuleux, sont un défi thérapeutique lorsque les médicaments conventionnels sont inefficaces (21). Actuellement, il n'y a pas d'essais disponibles sur l'efficacité de l'acitrétine dans ces formes pustuleuses. On note 2 essais randomisés contre placebo pour la ciclosporine (22). Seuls des cas isolés ont été publiés sur l'utilisation des anti-TNF α . Bissonnette et al ont publié des résultats non significatifs dans 20 cas de psoriasis pustuleux traités par l'usteklinumab (23). Mrowietz et al. ont étudié l'efficacité du sécukinumab dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire chez 78 patients avec à S16, seulement 26,6% des PASI 75 vs 14% dans le placebo (présenté comme communication orale et non encore publié). Ils ont montré une efficacité modérée et retardée du sécukinumab à 300 mg. Tout ceci rappelle qu'il y a clairement un manque d'ECR dans ces formes de psoriasis non en plaques, notamment pustuleuses.

Des anomalies hépatiques ont été fréquemment rapportées chez les patients psoriasiques (9). Dans notre analyse, elles conduisent à l'exclusion de 4,9 à 11,9% des patients. La Stéatohépatite non alcoolique (NASH) est traditionnellement associée au syndrome métabolique et est fortement liée au psoriasis (taux de prévalence estimé à 45,2%) (24). D'autres études ont en plus montré que la NASH chez les patients psoriasiques pouvait être compliquée d'une fibrose hépatique sévère plus fréquemment que chez les patients non psoriasiques. L'exclusion des patients ayant des comorbidités de ce type est discutable d'autant que le TNF α pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la NASH et que l'expérience a montré que l'adalimumab ou l'infliximab pouvaient inverser l'activité de la NASH (25,26). Ceci n'est

pas le cas pour le methotrexate, utilisé avec prudence dans ces cas, du fait d'une probable augmentation du risque de fibrose hépatique (27,28). Les autres maladies hépatiques à l'origine d'exclusion aux essais cliniques sont les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (2,6%) ou C (0,9%). En cas d'hépatite B guérie, le risque de réactivation est considéré comme modéré sous anti TNF α et justifie au moins une surveillance biologique de la charge virale régulière. En cas de positivité des antigènes Hbs, un traitement prophylactique antiviral par analogues nucléosidiques est recommandé au cours du traitement (29). Pour l'hépatite C chronique, les données actuelles ne rapportent pas de contre-indications formelles aux anti-TNF α ni de sur-risque de réactivation virale mais un sur-risque de toxicité hépatique des anti-TNF α qui justifie une surveillance des transaminases. Les données de sécurité à long terme semblent rassurantes mais restent à confirmer (30). Il n'y a pas de données suffisantes concernant les anti-IL17 que ce soit pour la NASH ou les hépatites virales chroniques.

Nos résultats ont montré que des facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA (5,9%) et le diabète (9,2%) sont des facteurs majeurs d'exclusion des ECR des nouveaux traitements du psoriasis. Une méta-analyse de 24 études observationnelles a montré que l'hypertension est plus fréquente chez les patients avec que sans psoriasis (OR groupé: 1,58 (IC 95%, 1,42-1,76). Il a été rapporté que le risque d'hypertension artérielle augmentait avec la sévérité de la maladie (31). Snekvit et al., ont montré une association positive entre le psoriasis et le diabète, où les patients atteints de psoriasis léger avaient un OR de 1,45 (IC à 95%: 1,24-1,71.) Même si le psoriasis était associé à un risque d'événements cardiovasculaires accrus, seulement quelques patients étaient exclus pour une coronaropathie, un infarctus du myocarde ou une angine de poitrine instable dans notre étude (3,1%) (32–34). La surveillance à long terme de l'innocuité des produits biologiques (anti-TNF α et anti-IL 12-23) dans le registre PSOLAR n'a pas montré d'augmentation d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs au cours du suivi par rapport aux agents non biologiques (35). On a également observé une diminution de l'incidence des maladies cardiovasculaires graves (accident vasculaire cérébral, infarctus, décès) chez les patients traités par biologiques (36). Seules les données poolées des ECR sont disponibles pour l'anti IL17 mais elles ne semblent pas montrer de majoration de l'incidence d'événements cardiovasculaires. Le psoriasis doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si le fait de traiter le psoriasis permettrait d'augmenter l'espérance de vie des patients bien que les données citées précédemment pourraient suggérer un effet protecteur des traitements

biologiques chez les patients atteints de psoriasis. En ce qui concerne les autres traitements disponibles, la photothérapie ne devrait pas avoir d'impact. L'acitrétine augmente le risque d'hypercholestérolémie et la ciclosporine, le risque d'HTA. Le méthotrexate permettrait en revanche de diminuer le risque cardio-vasculaire de manière significative, notion que l'on retrouve dans une étude concernant son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde mais il n'y a pas de données de ce type concernant le psoriasis (36).

L'exposition à l'alcool a été retrouvée comme l'un des principaux critères menant à l'exclusion (5,6%) (37,38). Même si une revue systématique de la littérature récente n'a pas trouvé suffisamment de preuves pour affirmer que la consommation d'alcool est effectivement un facteur de risque de psoriasis, l'expérience suggère que la consommation régulière d'alcool peut exacerber un psoriasis préexistant et peut être associée à une augmentation de son incidence (39). Les hypothèses physiopathologiques supposent que l'éthanol et l'acétone induisent une prolifération des kératinocytes et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (40). Ainsi, limiter l'accès aux ECR de ses patients permet d'éviter de sous-estimer l'efficacité des nouveaux agents testés. Ceci est d'autant plus vrai que l'exposition à l'alcool déclarée par les patients est probablement inférieure à leur consommation réelle.

En ce qui concerne l'exposition excessive aux UV et l'usage de cabine de bronzage, beaucoup de patients (6,9%) sont exclus pour ce point que nous avons défini comme >200 séances de photothérapie ou usage de cabine de bronzage. Les traitements biologiques sont utilisés dans la pratique clinique après l'échec de deux thérapies systémiques parmi méthotrexate, ciclosporine, acitrétine et photothérapie. L'usage des anti-TNF α dans le psoriasis cutané majore de 6 fois le risque de survenue de carcinomes cutanés (hors mélanome) par rapport à son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde (41). Il est évident que la photothérapie pourrait jouer un rôle important dans la survenue de NMSC chez les patients atteints de psoriasis traités par des inhibiteurs du TNF α . Ainsi, des données sur ces populations antérieurement exposées aux UVs seraient utiles pour la pratique clinique. Il en est de même pour le critère d'exclusion nouvellement intégré dans les protocoles les plus récents concernant l'antécédent de kératose actinique ou carcinome basocellulaire qui tend à limiter un risque modéré et qu'il sera intéressant de quantifier. Il n'y a pas de données sur les anti-IL12/23 et les anti-IL17.

Des antécédents de maladie psychiatrique étaient étonnamment très rarement retrouvés (0,6%) alors que des études récentes ont montré que plus de 10% des patients présentant un psoriasis sévère souffraient de dépression (42). Il a également été montré une tendance à l'amélioration des symptômes de dépression sous traitement par anti-TNF α (43).

Ainsi, tous les principaux critères d'exclusion sont fréquents ou communément associés au psoriasis, ce qui confirme la mauvaise représentativité des patients psoriasiques inclus dans les ECR et le manque de données sur l'effet réel des produits biologiques chez les personnes ciblées dans la pratique courante.

Concernant la grossesse / allaitement ou l'absence de contraception (environ 6,1% des patients inéligibles), la littérature rapporte des informations rassurantes sur l'exposition aux anti-TNF α pendant les premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse et aucun risque d'allaitement. Concernant les anti-TNF α (44), les données suggèrent un faible risque de malformation augmenté mais variable en fonction des études et pas toujours statistiquement significatif. En cas de grossesse sous anti-TNF α , les sociétés savantes recommandent de poursuivre la grossesse. Pour l'adalimumab et l'infliximab, le risque pointé du doigt est surtout celui d'immunosuppression du nouveau-né avec contre-indication des vaccins vivants ou atténués dans les 7 premiers mois de vie (45–47). Il est alors conseillé de privilégier l'étanercept (46) moins immunosuppresseur notamment au dernier trimestre (5 demies-vies = 15 jours) (47). Il faut noter que le psoriasis seul n'entraîne pas de sur-risque de malformations mais pourraient augmenter le risque de RCIU, prématurité, avortements à répétition, d'HTA. Les résultats des études sur le sujet restent variables avec biais de confusion possible avec un impact des comorbidités associés au psoriasis (HTA, obésité, tabac, ...) (48). Concernant les Anti-IL17 et l'anti IL12/23, l'ustekinumab, il n'y a pas de données suffisantes pour conclure à l'innocuité des produits au cours de la grossesse en raison du petit nombre et de l'hétérogénéité des cas rapportés (49–51). Le GRPSO recommande un arrêt du traitement sans interruption thérapeutique de grossesse et la déclaration d'événement indésirable.

Données d'efficacité

Concernant l'efficacité, nos résultats ont montré que les taux de PASI 75 et PASI 90 étaient obtenus de manière plus précoce et avec une tendance plus importante dans le groupe de patients éligibles aux essais cliniques. A 6 mois, toutes molécules confondues, le taux de

PASI 75 était de 45,3% chez les éligibles vs 34,5% chez les non éligibles. On trouvait un taux de réponse PASI 90 chez 31 % chez les éligibles vs 20,4% chez les non éligibles. Les données d'efficacité à 12 mois étaient proches des données de la littérature avec pour le PASI 75, un taux de 72,7 % chez les éligibles vs 62,9% chez les non éligibles et pour le PASI 90, un taux de 51,4 % chez les éligibles vs 40,4% chez les non éligibles chez les patients non censurés. Pour le PGA, 49 (73.1%) patients avaient un $PGA \leq 1$ dans le groupe éligible contre 42 (54.5%) dans le groupe non-éligible à l'évaluation des 6 mois ($p= 0.021$).

Toutes molécules confondues et hors objectif d'efficacité, le taux de survie sous traitement ne montrait aucune différence significative entre les patients éligibles ou non avec une médiane entre 16 et 20 mois selon si l'on considérait ou non le critère d'inclusion PASI/PGA pour définir l'éligibilité.

Ces données d'efficacité sont bien en dessous des résultats rapportés dans les essais cliniques. En effet, l'objectif PASI 75 à 10-16 semaines dans les RCTs (13) est obtenu dans: 71,0% des cas pour l'adalimumab, (Menter REVEAL, 2008), 71,2% pour l'ustekinumab (Papp PHOENIX, 2008), 39,3 pour l'étanercept (Papp, 2005), 75% pour l'infliximab (Reich, 2005), 71,5 pour le sécukinumab (Langley FIXTURE, 2014), 77,1% pour le brodalumab (Lebwohl AMAGINE, 2013).

Les données de registre concernant l'efficacité dans la vie réelle des agents biologiques dans le psoriasis sont déjà disponibles pour les anti-TNF α et anti IL12-23 mais pas encore pour les anti-IL17. Nos résultats montrent un taux d'efficacité comparable aux autres registres mais avec des délais de réponse plus tardif. En effet, nos données d'efficacité à M6 sont bien inférieures à celles des autres registres mais ont une tendance à se rapprocher des mêmes taux d'efficacité à 1 an.

Pour donner quelques exemples comparatifs, dans le registre canadien PSOLAR (52), avec un objectif de PGA 0-1, il a été rapporté qu'à 6 et 12 mois, respectivement, les proportions de patients étaient de 57,1% et 59,2% pour l'ustekinumab, 50,1% et 56,5% pour l'adalimumab, 50,6% et 57,6% pour l'étanercept et pour l'infliximab 36,4% et 42,0%. Dans le registre espagnol ORBIT (Barcelone) (53), si l'on considère tous les médicaments biologiques, les taux de réponse PASI75 et PASI90 étaient respectivement de 60,7% et 41,3% à la semaine 16. Dans une série japonaise (54), à 1 an de traitement, PASI-75 était de 68,4% pour l'infliximab, de 50,8% pour l'adalimumab, 63,3% pour l'ustekinumab. Les taux de survie à 1

an de traitement étaient de 73,3% pour IFX, 79,7% pour ADA et 96,7% pour USTE. En Autriche (55), ils ont observé que PASI 75 était observé dans 65% des cas pour l'adalimumab, 49,7% des cas pour l'étanercept, 69,8% des cas pour l'infliximab à 4 mois. Dans le registre danois DERMBIO (56), à 3 mois de traitement, l'objectif PASI 75 a été atteint chez 66,1% des patients sous adalimumab, 53,8% sous étanercept, 76,7% sous infliximab, 64,3% sous ustekinumab. Le méthotrexate a été utilisé comme traitement concomitant dans 25,4% des cas. Le registre anglais BABDIR considère l'efficacité par évaluation de PGA 0-1 ou PASI 75 (57), et ils ont rapporté à 1 an un taux de survie sous l'ustekinumab chez 89% des patients, sous l'adalimumab chez 79% des patients, sous l'étanercept chez 70% des patients et sous l'infliximab chez 65% des patients. Nous ne disposons pas de données sur l'utilisation de l'anti-IL-17 dans la vie réelle, mais dans la majorité des cas, l'efficacité des produits biologiques rapportés dans l'ECR est meilleure que dans les études de la vie réelle et nettement meilleure que dans notre registre.

On rappelle que nos résultats concernent seulement 1/3 des patients inclus dans l'étude initialement soit seulement un effectif réduit et que la puissance de ces analyses est donc faible.

Deux études de rhumatologie ont montré que les personnes recevant un anti-TNF α dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'avaient pas la même efficacité du traitement si elles étaient éligibles ou non aux ECR (58,59). Ces résultats sont confirmés par les études de la vie réelle après la commercialisation qui rapportent toujours une efficacité plus faible des médicaments que les ECR (60). Ces différences pourraient s'expliquer par des comorbidités, des variations de poids ou d'âge voire l'utilisation d'autres médicaments qui pourraient jouer un rôle dans la pharmacodynamie des produits biologiques. Rappelons que dans notre étude, les patients non-éligibles avaient significativement plus de comorbidités, un poids et un âge plus élevé, des formes de psoriasis non en plaque donc plus difficile à traiter et également des traitements significativement différents, ce qui limite l'interprétation de nos résultats.

Données de sécurité des biologiques en vie réelle

Concernant la sécurité, des études antérieures ont montré un risque accru d'EIG sur des patients non éligibles aux ECR (14,16). Dans notre étude, le risque de survenue d'événements indésirables, quel qu'ils soient, est significativement plus important dans le groupe non

éligible mais cette différence n'est pas retrouvée spécifiquement pour les effets indésirables graves probablement par manque de puissance car il y avait une tendance à l'augmentation du risque chez les patients non éligibles. Comparativement au placebo, aucune différence dans les risques d'EIG n'a été observée avec l'adalimumab, étanercept, infliximab et l'ustekinumab, à l'exception de l'augmentation attendue du risque d'infection grave par les anti-TNFalpha (35). Il n'y a pas encore de données suffisantes pour les anti-IL17.

Limites de l'étude

Cette étude présente certaines limites. C'est une analyse en vie réelle réalisée sur une cohorte multi-centrique prospective. En effet, nous avons utilisé l'information disponible sous forme de rapport de cas standardisés de la cohorte complété par l'assistant de recherche à partir du dossier patient. Certains critères d'admissibilité ne se présentaient pas exactement dans les mêmes termes et certains ne peuvent pas être évalués comme une période d'élimination, une infection grave, des critères incluant le délai d'un événement. Le nombre de patients inclus, le nombre de données manquantes et la petite taille de l'échantillon pour certains critères limitent probablement le pouvoir pour certaines comparaisons. En établissant qu'une donnée manquante pour un critère correspond à l'absence du critère concerné, notre étude pourrait sous-estimer le nombre de patients non-éligibles. Pour les données d'efficacité, seulement 1/3 des patients ont pu être analysés ce qui limite fortement la validité et la puissance des résultats rapportés.

CONCLUSION

Notre étude permet de montrer que les essais de phase 3, qui sont la référence pour l'obtention d'une AMM et pour les prescripteurs, ne sont pas applicables à l'ensemble de la population pour laquelle ils sont pourtant réalisés.

Elle permet également de montrer que certaines comorbidités pourraient jouer un rôle sur l'efficacité des traitements et notamment sur leur rapidité d'action.

En termes de survenue d'effets indésirables, notre étude montre une tendance à une majoration de risque d'effets indésirables totaux/graves chez les non-éligibles.

Ainsi, après la commercialisation des produits biologiques, leur utilisation a été généralisée à une population plus large que celle pour laquelle ils ont été testés conduisant à un manque de données concernant l'efficacité et la sécurité des produits biologiques dans la population ciblée pour ces médicaments.

Pour notre pratique clinique, il est important de combiner les ECR et les études de la vie réelle (61). D'autre part, les ECR devraient présenter dans leurs résultats le nombre de patients exclus et les raisons pour lesquelles ils étaient inéligibles. Nous soulignons l'importance des études de la vie réelle qui devraient permettre l'extension de l'AMM des produits biologiques à une plus grande population de patients.

Toulouse, le 17-9-18
de Philippe Le Juy

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Centre de Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et
d'Informations sur le Médicament,
Pharmacopôle Midi-Pyrénées, INSERM U 1027
Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine - 37, allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Références

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377–85.
2. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012 May;26 Suppl 3:1–10.
3. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274–303.
4. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014–22.
5. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106–15.
6. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534–42.
7. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl*. 2008 May 17;371(9625):1665–74.
8. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet Lond Engl*. 2008 May 17;371(9625):1675–84.
9. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326–38.
10. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Feb 23;

11. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):345–56.
12. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1387–99.
13. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 22;12:CD011535.
14. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo J-L, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):463–70.
15. Malatestinic W, Nordstrom B, Wu JJ, Goldblum O, Solotkin K, Lin C-Y, et al. Characteristics and Medication Use of Psoriasis Patients Who May or May Not Qualify for Randomized Controlled Trials. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3):370–81.
16. Mason KJ, Barker JNWN, Smith CH, Hampton PJ, Lunt M, McElhone K, et al. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety Between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA Dermatol*. 2018 Mar 28;
17. Kirsten N, Bulai Livideanu C, Richard MA, Konstantinou MP, Khemis A, Balluteaud C, et al. Inclusion and exclusion criteria in phase III trials with systemic agents in psoriasis: the external validity of drug development. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):636–8.
18. PSOBIOEQ - Multicentric Cohort of Patients Receiving Systemic Treatment (Conventional or Biotherapy) for Moderate to Severe Cutaneous Psoriasis. Available from : <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiology/records/cohorte-multicentrique-de-patients-recevant-un-traitement-systemique-conventionnel-ou-biotherapie-pour-un-psoriasis-cutane-moderate-a-severe/eng-gb>.
19. Gourraud P-A, Le Gall C, Puzenat E, Aubin F, Ortonne J-P, Paul CF. Why statistics matter: limited inter-rater agreement prevents using the psoriasis area and severity index as a unique determinant of therapeutic decision in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep;132(9):2171–5.
20. Mermin D, Boursault L, Milpied B, Taieb A, Ezzedine K, Seneschal J. DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Nov;30(11):1961–4.

21. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug;67(2):279–88.
22. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 May;25 Suppl 2:19–27.
23. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Oct;28(10):1298–305.
24. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Przegląd Gastroenterol*. 2016;11(4):263–9.
25. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol*. 2007 Sep;194(3):539–50.
26. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008 Dec;46(12):1369–71.
27. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 May;25 Suppl 2:12–8.
28. Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, Canet MJ, Anumol T, Street SM, et al. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2014 Nov;142(1):45–55.
29. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):215–9; quiz e16-17.
30. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):609–16.

31. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377–90.
32. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011 Aug;270(2):147–57.
33. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatol Basel Switz*. 2008;216(2):152–5.
34. Snekvik I, Nilsen TIL, Romundstad PR, Saunes M. Psoriasis and cardiovascular disease risk factors: the HUNT Study, Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Feb 3;
35. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol JDD*. 2015 Jul;14(7):706–14.
36. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013 Feb;273(2):197–204.
37. Zhu K-J, Zhu C-Y, Fan Y-M. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*. 2012 Sep;39(9):770–3.
38. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Aug;27 Suppl 3:30–5.
39. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*. 2011 Nov;50(11):1323–31.
40. Farkas A, Kemény L, Széll M, Dobozy A, Bata-Csörgo Z. Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2003 Jun;295(2):56–62.
41. van Lümig PPM, Menting SP, van den Reek JMPA, Spuls PI, van Riel PLCM, van de Kerkhof PCM, et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Apr;29(4):752–60.
42. Dowlatsahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1542–51.

43. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res.* 2015 Sep;79(3):175–84.
44. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):95–102.
45. Mervic L. Management of moderate to severe plaque psoriasis in pregnancy and lactation in the era of biologics. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23(2):27–31.
46. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Sep;26(9):1109–18.
47. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2017 May 23;
48. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2016 Sep;175(3):464–72.
49. Andrulonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol JDD.* 2012 Oct;11(10):1240.
50. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol.* 2014 Aug 1;55(3):235–6.
51. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF, Reichert-Faria A, Silva de Castro CC. Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatol Basel Switz.* 2015;231(2):103–4.
52. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):851-861.e4.
53. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):1066–72.
54. Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol.* 2013 Dec;40(12):1008–13.

55. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol.* 2016 Feb;96(2):207–12.
56. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):244–52.
57. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015 Nov;135(11):2632–40.
58. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, van der Laar M a. FJ, de Rooij DJR a. M, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1473–8.
59. Sokka T, Pincus T. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor alpha agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):313–8.
60. Wolfe F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63 Suppl 2:ii13–7.
61. Maisonneuve H, Babany G. Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? *Presse Médicale.* 2015 Jun 1;44(6, Part 1):586–9.

ANNEXES

1. Liste complète des critères pour chaque protocole étudié.

	Question dans questionnaires PsobioteQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
			AMAGINE 1	FIXTURE	REVEAL	PHOENIX
A G E	VISITE D'INCLUSION	Age <18	Age <18	Age <18	Age <18	Age <18
	IDENTIFICATION: Date de Naissance JJ/MM/AAAA (Age <18 ans ; Age > 75 ans)	Age>75	Age>75			
P S O R I A S I S	HISTORIQUE DU PSORIASIS Date de début du psoriasis (>6mois >12 mois) JJ/MM/AAAA	diagnosis < 6month ou 12 month	diagnosis < 6month	diagnosis < 6month	diagnosis < 12 month	diagnosis < 6month
	SEVERITE DU PSORIASIS : n BSA < 10	BSA < 10%	BSA < 10%	BSA < 10%	BSA < 10%	BSA < 10%
	SEVERITE DU PSORIASIS : n PASI >10 et 12	PASI < 12	PASI < 12	PASI < 12	PASI < 12	PASI < 12
	SEVERITE DU PSORIASIS : n PGA<3	PGA < 3	PGA < 3	PGA < 3		
T Y P E	CAHIER D'OBSERVATION VISITE DE SUIVI: Type de psoriasis : En plaque (oui/non) Pustuleux localisé / généralisé (oui/non) Erythrodermique (oui/non) En goutte (oui/non)	non-plaque psoriasis	non-plaque psoriasis	non-plaque psoriasis	DLQI<10	non-plaque psoriasis
		drug-induced psoriasis	drug-induced psoriasis	drug-induced psoriasis	drug-induced psoriasis	drug-induced psoriasis
		erythrodermic Ps	erythrodermic Ps	erythrodermic Ps	erythrodermic Ps	erythrodermic Ps
		generalized or localized pustular Ps	generalized or localized pustular Ps			
		new onset guttate Ps	new onset guttate Ps			
	Facteur déclenchant identifié ? (oui/non) médicaments (oui/non)	clinically significant flare of Ps during the 12 weeks prior to baseline				
	psoriasis associated to other skin conditions at the time of the screening visit (eczema) that would interfere with evaluations of the effect of molecule on psoriasis	psoriasis associated to other skin conditions at the time of the screening visit (eczema) that would interfere with evaluations of the effect of molecule on psoriasis	psoriasis associated to other skin conditions at the time of the screening visit (eczema) that would interfere with evaluations of the effect of molecule on psoriasis	psoriasis associated to other skin conditions at the time of the screening visit (eczema) that would interfere with evaluations of the effect of molecule on psoriasis	psoriasis associated to other skin conditions at the time of the screening visit (eczema) that would interfere with evaluations of the effect of molecule on psoriasis	
T U B E R C U L O S E	RECHERCHE DE TUBERCULOSE LATENTE Antécédents de Contage tuberculeux ? oui/non Si oui, un traitement à t-il été réalisé à l'époque? (oui/non) Tuberculose active (oui/non) Si oui, un traitement à t-il été réalisé ? (oui/non) Dernière radiographie pulmonaire : normale / séquelle de tuberculose / Autre / ne sait pas Quantiféron Positif/négatif T SPOT Positif/négatif	active or latent tuberculosis without prior prophylactic treatment	active or latent tuberculosis without prior prophylactic treatment	active or latent tuberculosis without prior prophylactic treatment	untreated TB	No history of latent or active Tuberculosis before screening

	Question dans questionnaires PsobiotéQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
	Traitement prophylactique de la tuberculose oui/non/ ne sait pas					
		subjects with a positive or indeterminate QFT test and full tuberculosis work up <within 12 weeks prior to randomization				if presence of latent tuberculosis, then treatment must have been initiated prior to randomization
I N F E C T I O N G R A V E O U C H R O N I Q U E	12- Autres comorbidités : Seropositivité HIV oui/non	HIV positif	HIV positif	history of Hep B	history of HIV	HIV positif
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES: AgHBS +	Hep B positif	history of Hep B	history of Hep C	pos HepB serology	Hep B positif
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES: Serologie VHC +	Hep C positif	history of Hep C	history of HIV	pos Hep C serology	Hep C positif
		serious viral infection within 4 weeks of screening			history of histoplasmosis, listeriosis	history or risk for of serious infection
		serious fungal infection within 4 weeks of screening			persistent chronic or recurrent infections	persistent chronic or recurrent infections
	11- Infections graves sévères Infections graves / sévères oui/non + Date fin JJ/MM/AAAA (<12 semaines)	history or risk for of serious infection	history or risk for of serious infection intravenous anti infectives or hospitalisation within 8weeks	history of an ongoing, chronic or recurrent infectious disease	recent active infections requiring oral anti-infectives within 14 days	Have or ever have had a nontuberculous mycobacterial infection or opportunistic infection (CMV, pneumocystis carinii, aspergillosis)
	n Zona	serious bone or joint infection within 24 weeks	a serious infection, defined as requiring hospitalization or intravenous anti-infectives within 8 weeks prior to the first dose		recent active infections requiring treatment with iv anti-infectives within 30 days	serious infection requiring hospitalization or intravenous antibiotics within the previous 2 months
	n Varicelle				story of latent or active granulomatous infection, including TB, histoplasmosis, coccidiomycosis prior to screening	story of latent or active granulomatous infection, including TB, histoplasmosis, coccidiomycosis prior to screening
	n Infection opportunistes		recurrent or chronic infections or other active infection that, in the opinion of the investigator, might cause this study to be detrimental to the subject	history of recurrent infections		
	n infection fongique					
		any active infection for wich systemic anti-infectives were used within 28 days prior to first dose	any active infection for wich systemic anti-infectives were used within 28 days prior to first dose	active systemic infection during the last 2 weeks		

	Question dans questionnaires PsobioteQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
C A N C E R	10-CANCER Autres cancers oui/non - date ? < 5 ans	history of cancer (other than nonmelanotic skin cancer and cervix cancer)	subject has any active malignancy (including all skin cancer)	basal cell carcinoma or actinic keratosesbowen in the past 12 weeks	history of cancer (other than nonmelanotic skin cancer and cervix cancer)	history of cancer (other than nonmelanotic skin cancer and cervix cancer)
	5- EXAMEN CLINIQUE : - L'examen fait-il suspecter une lésion cutanée cancéreuse ou pré-cancéreuse ? oui/non - Si oui, précisez le type de cancer suspecté : § Mélanome oui/non § Carcinome Basocellulaire oui/non Kératoses actiniques oui/non	basal cell carcinoma or actinic keratoses in the past 12 weeks	history of malignancy within 5 years (except non melanotic skin cancer, in situ cervical cancer or in situ breast ductal carcinoma)	history of malignancy within 5 years (except non melanotic skin cancer, in situ cervical cancer or in situ breast ductal carcinoma)		Squamous cell carcinoma< 5 years
	10-CANCER Hémopathie maligne oui/non	history of lymphoproliferative disease		history of lymphoproliferative disease within the past 5 years	history of lymphoproliferative disease	
C O M O R B I D I T E S	1- MALADIE CARDIOVASCULAIRE Maladie Cardiovasculaire oui/ non - HTA oui/non - Accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) oui/non - FA oui/non - Trouble de la conduction oui/non - Autre Arythmie oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cardiac	myocardial infarction or unstable angina pectoris within the past 12 month prior to the first dose	myocardial infarction within 26 weeks prior to randomization	unstable ischemic heart disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cardiac
		history of serious cardiac disease within 12 weeks	history of serious cardiac disease within 12 weeks (unstable angina pectoris, myocardial infraction)			
	FA oui/non - Trouble de la conduction oui/non - Autre Arythmie oui/non	ECG abnormalities clinically significant			ECG abnormalities clinically significant	
	EXAMEN CLINIQUE : Pression artérielle : PAS mmHg PAD mmHg	uncontrolled arterial hypertension syst >160 mmHg or diastolic >100mmHg // 95	uncontrolled arterial hypertension syst >140 mmHg or diastolic >90mmHg	uncontrolled arterial hypertension syst >160 mmHg or diastolic >95mmHg		
	PATHOLOGIE PULMONAIRE Pathologie pulmonaire oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled pulmonary	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled pulmonary	congenital heart failure (class III or IV)		symptoms of severe, progressive, or uncontrolled pulmonary
	PATHOLOGIE HEPATIQUE Pathologie hépatique oui/non	history of clinically significant hepatic disease		symptoms of severe, progressive, or uncontrolled pulmonary	history of clinically significant hepatic disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled hepatic
	Autres comorbidités : Insuffisance rénale chronique oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal	history of clinically significant renal disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal
		symptoms of severe, progressive, or uncontrolled hematological	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled hematological	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled hematological	history of clinically significant hematologic disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled hematological
		symptoms of severe, progressive, or	symptoms of severe,	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled		

Question dans questionnaires PsobiotéQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
	uncontrolled neurological	progressive, or uncontrolled neurological	neurological		
MALADIE NEUROLOGIQUE Maladie neurologique oui/non Si oui, - Guillain Barré oui/non - SEP oui/non - Autre maladie démyélinisante oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cerebral	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cerebral	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cerebral	recent cerebrovascular accidents	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled neurological
	symptoms of central nervous system demyelinating disease	symptoms of central nervous system demyelinating disease	symptoms of central nervous system demyelinating disease	symptoms of central nervous system demyelinating disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled cerebral
5- EXAMEN CLINIQUE : Maladie Autoimmune, inflammatoire ou dysimmunitaire (oui/non/Ne sait pas) 9- AUTRES MALADIES - Votre patient présente-t-il actuellement une maladie autoimmune, inflammatoire ou dysimmunitaire ? oui/non	history of clinically significant immunologic disease				
PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE Pathologie psychiatrique oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled psychiatric	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled psychiatric	any medical or psychiatric condition which would preclude the participant from adhering to the protocol or completing the study per protocol		symptoms of severe, progressive, or uncontrolled psychiatric
	history or risk of suicide	history or risk of suicide			
	presence of significant uncontrolled neuropsychiatric disorder	presence of significant uncontrolled neuropsychiatric disorder	presence of significant uncontrolled neuropsychiatric disorder		
11- Infections graves sévères : Immunodépression oui/non	congenital or acquired immunodeficiency			known to have immune deficiency or was immunocompromised	
	known allergy to any biologic therapy	subject has known sensitivity to any of the products or components to be administered during dosing	known allergy to the molecule of the protocol	allergy or significant sensitivity to constituents of study drug	
	history of severe adverse drug reactions to other anti IL-17 therapies		history of severe adverse drug reactions to other anti IL-17 therapies	poorly controlled medical conditions	
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin Maladie inflammatoire chronique de l'intestin oui/non - Maladie de Crohn oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled gastrointestinal	history of Crohn's disease	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled gastrointestinal		symptoms of severe, progressive, or uncontrolled gastrointestinal
MALADIE METABOLIQUE : Maladie Métabolique oui/non - Diabète oui/non	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled endocrine	history of clinically significant endocrinologic disease (diabetes)	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled endocrine	uncontrolled diabetes	symptoms of severe, progressive, or uncontrolled endocrine
	transplanted organ (with exception of corneal transplant > 3 mois)				transplanted organ (with exception of corneal

	Question dans questionnaires PsobiotéQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
						transplant > 3 mois)
		underlying condition (metabolic, hematologic, renal, hepatic, pulmonary, neurologic, endocrine, cardiac, infectious, gastrointestinal and others) which in the opinion of the investigator significantly immunocompromises th subject and/or places the subject at unacceptable risk for receiving an immunomodulatory therapy				
		uncontrolled significant medical condition				
		major surgery within 8 weeks until the week 52 evaluation	planned surgical intervention between baseline and the week 52 evaluation			
P R O C R E A T I O N	EXAMEN CLINIQUE : Grossesse / Allaitement / Contraception	nursing	nursing	nursing	nursing	nursing
		pregnant	pregnant	pregnant	pregnant	pregnant
		women of childbearing age without contraception during the study and for 16 weeks after	women planning pregnancy while enrolled in the study and 15 weeks after	women of childbearing age without contraception during the study and for 16 weeks after	women considering becoming pregnant during the study or for 150 days after the last dose	planning pregnancy
		female sterilization or tubal ligation < 6weeks	women without highly effective methods of birth control during the treatment and 15 weeks after	female sterilization or tubal ligation < 6weeks	male subjects whose female partner was considering becoming pregnant during the study or 90 days after	
		oral contraception stable on the same pimm < 12 weeks		oral contraception stable on the same pimm < 12 weeks		
W A S H O U T H		washout period for topical medications < 2weeks	topical medication (excluding potent steroids and anthralin/dithranol) <14 days	washout period for topical medications < 2weeks	washout period for topical medications < 2weeks	washout period for topical medications < 2weeks
		super-potent and potent topical steroids <28days	super-potent and potent topical steroids <28days			
		washout phototherapies 4 weeks	anthralin/dithranol <28days	washout period for UV B phototherapy < 2weeks, washout period for UV A phototherapy < 2weeks, washout period for PUVA < 4weeks	washout period for UV B phototherapy < 2weeks, washout period for PUVA < 4weeks	Phototherapy or any Systemic immunosuppressants within 4 weeks of the first administration of study agent
		washout period for nonbiologic systemic therapies < 4weeks	washout period for nonbiologic systemic therapies < 4weeks	washout period for nonbiologic systemic therapies < 4weeks	washout period for nonbiologic systemic therapies < 4weeks	previous treatment with the same agent
		washout efalizumab <12 month	washout phototherapies 4 weeks	washout period for efalizumab < 6 months		washout period for nonbiologic systemic therapies < 3 month
		washout for adalimumab < 60 days	washout period for PUVA < 4weeks		previous treatment with MTX	
		washout for infliximab < 60 days			washout for infliximab <8 weeks	
					subject was taking or required oral or injectable corticosteroids during the study or <4 weeks	
	washout for alefacept < 60 days	excimer laser < 28 days	washout for alefacept <24 weeks	washout for alefacept <24 weeks		

	Question dans questionnaires PsobioteQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules	BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
		washout for ustekinumab <8month		washout for ustekinumab < 24 weeks	washout period for all other biologic therapies < 12weeks	
		washout for golimumab < 90 days			washout for alefacept <12 weeks	
		washout rituximab <12 month			washout for etanercept <3 weeks	
		washout for briakinumab < 24 weeks		washout for briakinumab < 24 weeks		
		washout for certolizumab pegol < 12 weeks				
		washout other biologic agent <5 half-lives		washout other biologic agent < 12 weeks	washout period for efalizumab < 6weeks	
		previous treatment targeting IL 17	previous treatment targeting IL 17 < 12 weeks	previous treatment targeting IL 17		
		previous treatment targeted IL12 IL23				previous treatment targeted IL12 IL23
		previous treatment with the same agent		previous treatment with the same agent	previous treatment with the same agent	
	: ALAT or ASAT >2times ULN	ALAT or ASAT >2times ULN	ALAT or ASAT >2times ULN		AST or ALT > 2x ULN	AST or ALT > 1.5 x ULN
	Non Disponible	hemoglobine < 8,5 g/dl	anémie	hemoglobine < 8,5 g/dl	Hemoglobine < 8,5 g/dl for male and <8,0 g/dl female	Hemoglobine < 10g/dl
	serum direct bilirubin = or > 1,5 mg/dl (25,7 µmol/l)	serum direct bilirubin = or > 1,5 mg/dl (25,7 µmol/l)	serum direct bilirubin = or > 1,5 mg/dl (25,7 µmol/l)		serum direct bilirubin = or > 1,5 mg/dl (26 µmol/l)	
	albumin < LLN	albumin < LLN			total white blood cell count <3500 cells/microL	total white blood cell count <3500 cells/microL
	total white blood cell count <2500 cells/microL	total white blood cell count <2500 cells/microL	total white blood cell count <3000 cells/microL	total white blood cell count <2500 cells/microL		
	Serum creatinine >2,0mg/dl	Serum creatinine >2,0mg/dl		Serum creatinine >2,0mg/dl	creatinine > 1,5 mg/dl in subjects < 65 yearscreatinine > ULN in subjects > or = 65	creatinine > 1,5 mg/dl in subjects < 65 yearscreatinine > ULN in subjects > or = 65
	Platelet count < 100,000 cells/microL	Platelet count < 100,000 cells/microL		Platelet count < 100,000 cells/microL	Platelet count < 120,000 cells/microL	Platelet count < 100,000 cells/microL
	Neutrophil count <1500 cells/microL	Neutrophil count <1500 cells/microL	ANC < 2000 cells/µL	Neutrophil count <1500 cells/microL		Neutrophil count <1500 cells/microL
	n HBA1C >9	HBA1C >9				
		any other laboratory abnormality, which, in the opinion of the investigator, will prevent the subject from completing the study or will interfere with the interpretation of the study results				
U V	Autoquestionnaire patient: historique des expositions au soleil	excessive sun exposure or use of tanning booths for at least 4 weeks prior to baseline and during the study		subject not willing to limit UV exposure during the study	can not avoid excessive sun exposure < 2weeks prior to the baseline and during the study	
		use of tanning booths		use of tanning booths	use of tanning booths <2 weeks prior to the study and during the study	
		use of other UV light sources			have been exposed to > 200 PUVA ou UVB Sessions	

	Question dans questionnaires PsobioTeQ	Ensemble des critères d'exclusions confondus toutes molécules		BRODALUMAB	SECUKINUMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB	
V A C C I N S		BCG vaccination within the previous 12 months					BCG vaccination within the previous 12 months	
		live vaccination within 6 or 12 weeks			live vaccination within 6 weeks prior to randomization		live vaccination within 12 weeks	
		intend to have a live vaccination during the study						
		chest X-ray with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization			chest X-ray with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization	chest X-ray with evidence of ongoing infectious or malignant process prior to randomization	chest X-ray with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization	
		CT scan with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization	CT scan with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization	CT scan with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization				
		MRI with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization		MRI with evidence of ongoing infectious or malignant process within 12 weeks prior to randomization				
A B U S	autoquestionnaire patient: historique de consommation d'alcool et de tabac/ voir items	history of alcohol abuse within the last 6 month		history of alcohol abuse within the last 6 month	history of alcohol abuse within the last 12 month	history of alcohol abuse within the last 12 month	history of alcohol abuse within the last 12 month	
		history of drug abuse within the last 6 month		history of drug abuse within the last 6 month	history of drug abuse within the last 12 month	history of drug abuse within the last 12 month	history of drug abuse within the last 12 month	
A U T R E S	Non disponible	inability or unwillingness to undergo repeated venipuncture or self-injection with the prefilled syringe		inability or unwillingness to undergo repeated venipuncture or self-injection with the prefilled syringe				
		Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure	Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure	use of any investigational drug < 5 half-lives	Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure < 30 days	Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure		
		Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure < 30 days	Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure < 30 days	use of any investigational drug within 4 weeks prior to randomization	use of any investigational drug < 5 half-lives			
		subject will not be available for protocol study visits or procedures	subject will not be available for protocol study visits or procedures		subjects considered by the investigator to be an unsuitable candidate for the study			
		subject has any kind of disorder that, may compromise the ability of the subject to give the informed consent	subject has any kind of disorder that, may compromise the ability of the subject to give the informed consent					
		investigator site personnel directly affiliated with this study						
		employees of the lab						

2. Unclear or not collected criteria in PsoBioTeq cohort

Criteria with time to event that have not been considered for the analysis

serious viral infection within 4 weeks of screening
serious fungal infection within 4 weeks of screening
serious bone or joint infection within 24 weeks
any active infection for which systemic anti-infectives were used within 28 days prior to first dose
active systemic infection during the last 2 weeks
basal cell carcinoma or actinic keratoses in the past 12 weeks
history of serious cardiac disease within 12 weeks
history of alcohol abuse within the last 12 months
history of drug abuse within the last 12 months
cannot avoid excessive sun exposure < 2 weeks prior to the baseline and during the study
use of tanning booths < 2 weeks prior to the study and during the study
major surgery within 8 weeks until the week 52 evaluation

Unclear sentence

underlying condition (metabolic, hematologic, renal, hepatic, pulmonary, neurologic, endocrine, cardiac, infectious, gastrointestinal and others) which in the opinion of the investigator significantly immunocompromises the subject and/or places the subject at unacceptable risk for receiving an immunomodulatory therapy
uncontrolled significant medical condition
any other laboratory abnormality, which, in the opinion of the investigator, will prevent the subject from completing the study or will interfere with the interpretation of the study results

Decision to not consider because no washout period in Psobioteq

washout period for topical medications < 2 weeks
super-potent and potent topical steroids < 28 days
washout phototherapies 4 weeks
washout period for nonbiologic systemic therapies < 4 weeks
washout efalizumab < 12 months
washout for adalimumab < 60 days
washout for infliximab < 60 days
washout for alefacept < 60 days
washout for ustekinumab < 8 months
washout for golimumab < 90 days
washout rituximab < 12 months
washout for briakinumab < 24 weeks
washout for certolizumab pegol < 12 weeks
washout other biologic agent < 5 half-lives
previous treatment targeting IL 17
previous treatment targeted IL12 IL23
previous treatment with the same agent

Not collected in the database

hemoglobine < 8,5 g/dl or 10g/dL

HBA1C >9

BCG vaccination within the previous 12 months

live vaccination within 6 or 12 weeks

BCG vaccination within the previous 12 months

intend to have a live vaccination during the study

albumin < LLN

history or risk of suicide

known allergy to any biologic therapy

history of severe adverse drug reactions to other anti IL-17 therapies

transplanted organ (with exception of corneal transplant > 3 mois)

inability or unwillingness to undergo repeated venipuncture or self-injection with the prefilled syringe

Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure

Patients participating in another trial using an investigational agent or procedure < 30 days

subject will not be available for protocol study visits or procedures

subject has any kind of disorder that, may compromise the ability of the subject to give the informed consent

investigator site personnel directly affiliated with this study

employees of the lab

3. Number of Missing data for each criterion.

Criteria	Missing (n)
PASI >=12	223
PGA >=3	320
PASI>=12 et PGA>=3	176
Diagnostic du psoriasis >= 6 mois	164
Plaques SEULES OU plaques + gouttes sans autre forme associée	38
Sans/avec ATCD contag tuberculeux traité	32
Sans/avec ATCD tuberculose active traité	23
Dernière radiographie pulmonaire sans séquelle de tuberculose	213
Quantiferon négatif OU Quantiferon positif + trt prophylactique antituberculeux	333
TSPOT négatif OU TSPOT positif + trt prophylactique antituberculeux	1202
Tuberculose active ou latente	6
HIV	1206
VHB	368
VHC	369
Absence infection ou infection > 2 weeks	1267
Autres cancers <5 ans avant inclusion	1243
Absence ou présence de cancer cutané avec rémission, sans mélanome diag dans les 5ans avant inclusion	1242
Examen clinique suspecté de mélanome OU carcinome basocellulaire/épidermoïde OU kératoses actiniques	11
Hémopathie maligne avec rémission	1266
Cancers (cutanés, hémopathie ,autres) et suspicion de cancer cutané	9
Stroke	1246
Myocardial infarction	1263
Syndrome coronarien aigu	1267
Coronaropathie	1228
Valvulopathie	1263
Unstable or stable angina pectoris	1266
Cardiac arhythmias (FA, conduction, other arhythmias)	1230
HTA (>160/95)	465
Diabète	1150
Pathologies hépatiques : HBV OU HCV OU NASH OU cirrhose/fibrose hépatique OU pathologie hépatique significative	1174
Insuffisance rénale	1249
Psychiatric disease	1260
BPCO OU fibrose pulmonaire	1228
Maladie de Crohn OU recto-colite hémorragique	1260
Grossesse	49
Allaitement	52

Pas de contraception chez les femmes <45 years	17
Grossesse / allaitement / pas de contraception chez les femmes <45 years	4
ASAT ou ALAT >2ULN (>80UI/L)	219
Leucocytes <2.5G/L	189
Créatinine >176.8 μ mol/L	243
Plaquettes <100 000mm ³	193
Polynucléaires neutrophiles <1.5G/L	226
Alcohol abuse \geq 3 glasses/day	255
Usage de cabines ou des lits de bronzage, souvent, 6 à 8 fois par an ou plus	211

Evaluation dans la cohorte Psobioteq de l'éligibilité des patients à être inclus dans une étude de phase III testant les nouveaux agents thérapeutiques dans le psoriasis

Introduction: Les essais contrôlés randomisés (ECR) dans le psoriasis comportent des critères de sélection des patients limitant la validité externe des résultats.

Matériel et Méthodes: Les patients de la cohorte Psobioteq initiant une biothérapie entre 07/2012 et 11/2017 étaient inclus. Les critères d'inclusion/non inclusion des ECR: REVEAL (adalimumab), PHOENIX (ustekinumab), AMAGINE (brodalumab), FIXTURE (sécukinumab) étaient appliqués à la population d'étude. L'efficacité et la persistance des traitements étaient comparées par des courbes de Kaplan-Meier. Le taux de survenue d'effets indésirables était comparé également entre les groupes.

Résultats: La population d'étude était constituée de 1267 patients. 993 (78.4%) patients étaient éligibles et 751 (59.3%) étaient inéligibles sans tenir compte de PASI / PGA au départ. Les principales causes d'inéligibilité étaient : sévérité du psoriasis (PASI/PGA) (41%), psoriasis non en plaques (12,6%), pathologie cardiaque significative (8,4%), pathologie hépatique significative (7,3%). Pour les critères spécifiques à certains ECR, on retrouvait majoritairement: perturbation du bilan hépatique (4,9 à 11,9% selon les protocoles), diabète (9.2%), exposition excessive au soleil ancienne ou actuelle (6,9%), hypertension artérielle (5,9%). L'obtention d'une réponse thérapeutique PASI 75, PASI 90 ou PGA \leq 1 était plus précoce chez les éligibles avec une différence significative. Il n'y avait de différence concernant la persistance du traitement entre les éligibles et non éligibles. Le taux d'événements indésirables était significativement plus important chez les non-éligibles.

Discussion: Notre étude montre que 2/3 des patients de la vraie vie (cohorte Psobioteq) seraient non-éligibles selon les critères des ECR. Cette proportion est un peu plus importante que celle d'autres registres européens (30% en Espagne et 40 à 60% chez BADBIR). La persistance des traitements n'est pas différente que les patients soient éligibles ou non mais l'efficacité est plus précoce. Les données de tolérance des traitements selon le critère d'éligibilité montraient un sur-risque d'événements indésirables tous confondus.

Conclusion: Le taux important de patients non éligibles aux ECR dans notre cohorte nationale fait discuter la pertinence des ECR pris isolément pour guider l'attitude thérapeutique dans la vraie vie.

Users of biologics in clinical practice: would they be eligible to phase III clinical studies?

Investigation in the French registry PSOBIOTEQ

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Psoriasis, essai contrôlé randomisé, critère d'exclusion/inclusion

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Carle PAUL