

UNIVERSITE DE LIMOGES  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

THESE N°

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de **Docteur en Pharmacie**  
Mémoire en vue de l'obtention du **diplôme d'études spécialisées de Pharmacie, option Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche**

**Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis modéré à sévère**

Présentés et soutenus publiquement le 6 mai 2015 à Toulouse par

**Sylvain COUDERC**

Né le 28/03/1986 à Limoges (87)

**Directeurs de thèse :**

Docteur Agnès Sommet et Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

**Membres du jury :**

Président : Pr Franck Saint-Marcoux, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

1<sup>er</sup> assesseur : Pr Anne Roussin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Maryse Lapeyre-Mestre, Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

3<sup>ème</sup> assesseur : Dr Agnès Sommet, Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

4<sup>ème</sup> assesseur : Dr Philippe Cestac, Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

5<sup>ème</sup> assesseur : Dr Cécile Lebaudy, Praticien Hospitalier

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

### PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

#### PHARMACEUTIQUES :

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

**PICARD** Nicolas PHARMACOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

**BASLY** Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**CLEDAT** Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**COURTIOUX** Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**DEMIOT** Claire-Elise PHARMACOLOGIE

**FAGNERE** Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**FROISSARD** Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**JAMBUT** Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**LABROUSSE** Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LEGER** David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARRE-FOURNIER** Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MERCIER** Aurélien PARASITOLOGIE

**MILLOT** Marion PHARMACOGNOSIE

**MOREAU** Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**PASCAUD** Patricia PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES

**POUGET** Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**SIMON** Alain CHIMIE GENERALE ET MINERALE

**TROUILLAS** Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**PARENT** Marianne

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE GALENIQUE

**VEDRENNE** Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

**DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans**

**MARION-THORE** Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

## SOMMAIRE DE LA THESE

<b>I. LA PATHOLOGIE PSORIASIQUE.....</b>	<b>15</b>
1. Epidémiologie.....	15
2. Physiopathologie .....	15
3. Diagnostic.....	16
A. Topographie.....	16
B. Les différentes formes de psoriasis .....	16
C. Les stades de gravité du psoriasis.....	17
4. Comorbidités .....	17
5. Prise en charge .....	18
A. Formes bénignes .....	18
B. Formes modérées à sévères.....	18
<b>II. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES : DONNEES D’EFFICACITE ET DE TOLERANCE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>20</b>
1. Les médicaments biologiques dans le psoriasis.....	20
2. Efficacité des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis .....	21
3. Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis .....	21
4. Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels quelle que soit l’indication .....	24

<b>III. ETUDE DU RISQUE INFECTIEUX DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES VERSUS TRAITEMENTS SYSTEMIQUES CONVENTIONNELS DANS LE PSORIASIS MODERE A SEVERE.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Justification .....</b>	<b>27</b>
<b>2. Objectifs .....</b>	<b>27</b>
A. Principal .....	27
B. Secondaires.....	28
<b>3. Méthodes .....</b>	<b>28</b>
A. Schéma général de l'étude .....	28
B. Population étudiée.....	29
C. Critères d'évaluation .....	31
D. Recueil de données : définitions et méthodes de mesure .....	35
E. Analyse statistique .....	36
<b>4. Résultats.....</b>	<b>39</b>
A. Caractéristiques des patients sélectionnés .....	39
B. Analyse comparative du risque infectieux : groupe des « exposés » versus groupe des « non exposés ».....	47
C. Analyses descriptives des recommandations avant l'initiation d'un médicament biologique .....	59
<b>5. Discussion.....</b>	<b>61</b>
A. Rappel des principaux résultats.....	61
B. Validité des résultats.....	67
C. Conclusion.....	69

# REMERCIEMENTS

*Au Dr Agnès Sommet,*

Tu es à l'initiative de ce travail. Merci de m'avoir appris à aller à l'essentiel, pour tes conseils, ta patience et tes nombreuses relectures.

*Au Dr Maryse Lapeyre-mestre,*

Merci de la confiance que vous m'avez accordé en m'accueillant au sein de l'équipe 6 de l'UMR 1027 ainsi que vos conseils tout au long de ce travail.

*Au Pr Anne Roussin,*

Pour son expertise en pharmacologie, je suis honoré de vous avoir dans mon jury.

*Au Dr Philippe Cestac,*

Pour son action dans le développement de la Pharmacie Hospitalière à Toulouse, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

*Au Pr Franck Saint-Marcoux,*

Vous me faites l'honneur de présider mon jury malgré la distance, je vous en suis très reconnaissant.

*Au Dr Cécile Lebaudy,*

Mon stage d'interne en pharmacie clinique (gériatrie) à tes côtés restera un très bon souvenir. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

*A mes amis d'école,*

Nous ne nous voyions plus beaucoup mais je ne vous oublie pas : Mickael, Rémy, Etienne, Briec, Quentin, Pierre-Alex, Sandrine, Aurélien, Laura, PM, Cécile, Guillaume...

*A mes camarades de la faculté de médecine/pharmacie de Limoges,*

Joris, Jérôme, Stéphane, Camille, Anne, Mickael, Julien, Jean-Baptiste, Valérie, Swanny, Aurélie, Alain, Elie, Nathan, Elsa, Éloïse, Warren, Bénédicte, Mylène, Anne, Emeric, Hélène, Eve...

*A mes co-internes,*

Julien, Sophie, Fiona, Marie-Agnès, Soizic, Adeline, Thomas, Christelle, Gilles, Sophie, Bénédicte, Nicolas, Emmanuel, Laurent, Flavie, Charlène, Aurélie, Gauthier, Charlotte, Marc-Antoine, Anne-Sophie, Olivia, Laura, Yamen, Marion, Rhapsaël...

*Aux pharmaciens et Médecins, rencontrés pendant mes années à la faculté de pharmacie de Limoges et mon internat, pour leur enseignement,*

Pr Lachatre, Pr Dreyfus, Pr Rogez, Dr Michelet, Dr Ratsimbazafy, Drs Javerliat, Dr Nouaille, Dr Crépin, Dr Coubret, Dr Boussaroque, Dr Amaniou, Pr Merle, Pr Laroche, Pr Montastruc, Dr Guibaud, Dr Toft, Dr Tiravi, Dr Bonnet, Dr Derrieux, Dr Segonds, Dr Laborde, Dr Tafani, Dr Fontan, Dr Brun, Dr Coulais, Dr Alonso, Pr Simon, Pr Pailloux, Dr Puisset, Dr Flanzzy, Dr Combis, Dr Grand, Dr Haberrer, Dr Despas, Dr Nicol, Dr Duchène, Dr Navarro, Dr Amie...

*Aux préparateurs, secrétaires, techniciens, et autres professionnels rencontrés pendant mes nombreux stages pour leur professionnalisme et le partage de leur expérience.*

*Aux membres (anciens et nouveaux) de « l'aquarium », rencontrés pendant mon stage de M2R,*

Emilie, Cécile, Luan, Manuela, François, Charlène, Guillaume, Franz, Alice, JB, Christelle, Joseph, Martin... et aux poissons qui gravitaient ou gravitent autour de l'aquarium : Céline, Pauline, Gaëlle, Anaëlle, Maude...

*A ma promotion du M2 de Pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance de Bordeaux,*

Ces 3 mois sont passés beaucoup trop vite : Pierre, Alex, Rebecca, Charlène, Hugo, Lucie, Amandine, Michael, Laetitia...

*Aux meilleurs jeunes parents de la région Toulousaine,*

Romain et Clémence, Stéphanie et Pascal, Guillaume et Lucie, Pierre-Alex et Amandine; j'espère que l'on continuera nos « baby party ».

*A Valentine,*

Pour son amour depuis presque 10 ans.

*A Sacha,*

Tu m'émerveilles chaque jour un peu plus.

*A mes frères, Etienne et Vincent,*

Pour tout ce qu'on a partagé ; en espérant que l'on conserve toujours d'aussi bon rapports.

*A mes parents,*

Pour leur amour, merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix.

*A mes beaux parents,*

Pour m'avoir poussé à aller le plus loin possible et votre présence.

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines (par alliance ou non), beau-frère, belles-sœurs, neveux (Augustin et Abel)*

*A ma marraine Joëlle,*

Merci d'avoir toujours été présente dans les moments importants.

*A mes grands parents,*

Vous n'êtes malheureusement plus là aujourd'hui, je vous dédie ce mémoire.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	Affections longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC	Anatomic and Therapeutic Classification
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
BSA	Body Surface Area
CASPAR	CLASsification of Psoriasis Arthritis
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CD	Cluster of Differentiation
CIM-10	Classification Internationale des Maladies version 10
CIP	Code d'Identification de la Présentation
CMU	Couverture Médicale Universelle
DLQI	Dermatology Life Quality Index
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HLA	Human Leucocyte Antigene
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
IL	InterLeukine
MSA	Mutualité Sociale Agricole
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (Crohn, rectocolite hémorragique)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Information

PR	Polyarthrite Rhumatoïde
RG	Régime général
RR	Risque Relatif
RSI	Régime Social des Indépendants
SNIR-AM	Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie
SPA	SPondylarthrite Ankylosante
TSC	Traitements Systémiques Conventionnels
TNF	Tumor Necrosis Factor
UCD	Unité commune de dispensation
UMR	Unité Mixte de Recherche
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## LISTE DES TABLEAUX

➤ <b>Tableau 1.</b> Etudes évaluant le risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis .....	23
➤ <b>Tableau 2.</b> Sélection d'études évaluant le risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans d'autres indications que le psoriasis.....	25
➤ <b>Tableau 3.</b> Détails de consommation des différents médicaments biologiques.....	42
➤ <b>Tableau 4.</b> Comparaison des deux groupes pour les variables sociodémographiques, les comorbidités et les variables de confusion potentielles .....	43
➤ <b>Tableau 5.</b> Types de cancer retrouvés en fonction du sexe.....	46
➤ <b>Tableau 6.</b> Détail des événements infectieux hospitaliers dans le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés ».....	52
➤ <b>Tableau 7.</b> Résultats du modèle de Cox univarié non stratifié.....	53
➤ <b>Tableau 8.</b> Résultats du modèle de Cox multivarié non stratifié .....	55
➤ <b>Tableau 9.</b> Résultats du modèle de Cox multivarié chez la femme, stratifié sur les variables hépatite B ou C et diabète .....	56
➤ <b>Tableau 10.</b> Résultats du modèle de Cox multivarié chez l'homme, stratifié sur la variable pathologie respiratoire chronique.....	57
➤ <b>Tableau 11.</b> Détail des événements infectieux graves dans le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés » (suivi de deux ans).....	58
➤ <b>Tableau 12.</b> Pourcentages de patients vaccinés durant les différentes périodes de suivi dans chacun des groupes .....	59
➤ <b>Tableau 13.</b> Pourcentages de patients ayant subi au moins un examen en lien avec la recherche de son statut VIH-hépatiteB/C-tuberculose, durant les différentes périodes de suivi, dans chacun des groupes .....	60
➤ <b>Tableau 14.</b> Comparaison des prévalences des différentes comorbidités des groupes « exposés » et « non exposés » et de la population générale en France.....	62

## LISTES DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Schéma général de l'étude .....	29
<b>Figure 2.</b> Schéma de la cohorte historique (chaque flèche représente la période d'étude d'un patient).....	32
<b>Figure 3.</b> Flow-chart des patients « exposés ».....	40
<b>Figure 4.</b> Flow-chart des patients « non exposés ».....	41
<b>Figure 5.</b> Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), tous événements infectieux confondus et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours) .....	49
<b>Figure 6.</b> Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), pour les événements infectieux en ambulatoire et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours).....	50
<b>Figure 7.</b> Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), pour les événements infectieux hospitaliers et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours).....	51

## LISTE DES ANNEXES

<b>Annexe 1.</b> Lésions psoriasiques typiques .....	80
<b>Annexe 2.</b> Arbre de décision dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte (source : Vidal reco), détails des numéros : cf. page suivante .....	82
<b>Annexe 3.</b> Classes thérapeutiques du psoriasis (source : Vidal-Thériaque).....	84
<b>Annexe 4.</b> Description des médicaments biologiques utilisés dans le psoriasis.....	85
<b>Annexe 5.</b> Coût des médicaments biologiques utilisés dans le psoriasis.....	86
<b>Annexe 6.</b> Temps d'exposition à chacun des médicaments biologiques ou des TSC .....	87
<b>Annexe 7.</b> Détail du nombre de codes CIP d'intérêt (proxy 1) pour l'étude du risque infectieux des médicaments biologiques dans le psoriasis.....	87
<b>Annexe 8.</b> Codes et intitulés des différentes ALD.....	88
<b>Annexe 9.</b> Détails des ALD des 889 patients recrutés.....	89
<b>Annexe 10.</b> Courbe de survie avant suppression des événements infectieux ayant commencé avant la période d'étude .....	92

**THESE**

# I. La pathologie psoriasique

## 1. Epidémiologie

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau fréquente puisqu'elle touche entre 1 et 3% de la population Française (1) avec environ 20 à 25% des patients atteints d'une forme modérée à sévère (2). On la retrouve autant chez l'homme que chez la femme mais des études récentes semblent indiquer que les formes modérées à sévères atteignent plus souvent les hommes (3). La pathologie peut apparaître à tous âges ; cependant, il existe 2 périodes « à risque » au cours de l'existence : entre 16 et 22 ans (psoriasis de type I à début précoce) et entre 57 et 60 ans (psoriasis de type II à début tardif). Le psoriasis de type I, en particulier parce qu'il évolue sur un plus grand nombre d'années, est généralement plus grave. L'évolution se fait par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues.

## 2. Physiopathologie

Il existe une hyperprolifération des kératinocytes épidermiques associée à une inflammation de l'épiderme et du derme. Chez les malades, les kératinocytes se renouvellent en 3 jours au lieu de 28 chez les sujets sains (1); ce qui provoque une accumulation de squames constitués de cellules qui n'ont pas eu le temps de perdre leur noyau.

Les causes de la maladie sont encore mal connues. On sait cependant que le système immunitaire est perturbé avec stimulation des kératinocytes et implication des lymphocytes T (4). Certaines cytokines sont particulièrement activées : IL-12, IL-23 et IL-18, elles-mêmes activatrices du TNF-alpha et de l'interféron gamma (5).

Des facteurs génétiques prédisposent au psoriasis puisqu'il existe des familles de malades et que certains systèmes HLA (Cw6, DR7) sont associés à la maladie. Comme la plupart des pathologies dans lesquelles le système immunitaire joue un rôle central, un facteur environnemental sur un terrain à risque déclencherait les premiers symptômes. Parmi ces facteurs, on peut citer le stress, la consommation d'alcool, le tabac, certains médicaments (bétabloquants, chloroquine, indométacine, terbinafine, lithium, interféron alpha), les coups de soleil, les blessures, des infections (streptocoques, VIH).

### 3. Diagnostic

Il est avant tout clinique (cf. **Annexe 1**). Le dermatologue examine les sites de localisation préférentiels (cuir chevelu, genoux, coudes, région lombaire et ongles) à la recherche de lésions caractéristiques. La présence d'un signe de Koebner (réaction isomorphique) peut aider au diagnostic. Il s'agit du développement de nouvelles lésions sur des régions saines ayant subies un traumatisme. La biopsie cutanée suivie d'un examen anatomopathologique n'est pratiquée qu'en cas de doute.

#### A. Topographie

Les zones les plus souvent atteintes sont celles soumises aux frottements : coudes, genoux, cuir chevelu et région lombaire avec une symétrie des lésions. Les ongles sont également régulièrement touchés (30 à 90% des patients). Le gland, l'ombilic, les sourcils, les plis (axillaire, inguinaux, interfessier, sous mammaire), les mains, les pieds et le thorax sont des localisations atypiques.

#### B. Les différentes formes de psoriasis

Psoriasis vulgaire ou psoriasis en plaque (85% des cas): la lésion cutanée typique correspond à une macule érythémato-squameuse, bien délimitée, ovale. La taille des lésions est variable définissant les psoriasis en gouttes (macules de quelques millimètres), nummulaires (taille d'une pièce de monnaie) ou en plaques (placards de plusieurs centimètres). Les lésions sont recouvertes de squames blanchâtres pouvant former une couche épaisse. Sous et à la périphérie de cette couche se trouve un placard érythémateux saignant facilement si l'on gratte (signe de la rosée sanglante). Le prurit est presque toujours présent. Une infection par streptocoque peut être suivie de l'apparition d'un psoriasis en gouttes, de bon pronostic.

Psoriasis des ongles: Ceux-ci prennent un aspect dit en « dé à coudre » ; c'est-à-dire qu'ils présentent des dépressions ponctuées cupuliformes au niveau de la tablette, traduisant une atteinte de la matrice de l'ongle. L'onycholyse (détachement de la partie distale de la tablette de l'ongle de son lit) est régulièrement observée. S'il existe une zone transitionnelle rougeâtre (« tache d'huile ») entre la partie proximale et la partie qui se détache de la tablette, cela est spécifique du psoriasis.

Psoriasis inversé: contrairement au psoriasis vulgaire où ce sont les plis d'extension qui sont touchés, ici ce sont les plis de flexion (axillaires, inguinaux), la paume de la main ou la plante du pied.

Erythrodermie psoriasique : forme extrêmement sévère de psoriasis où les lésions se généralisent à l'ensemble du corps.

Psoriasis pustuleux généralisé : forme sévère, qui s'observe par exemple après l'arrêt d'une corticothérapie systémique, au cours de laquelle le patient souffre de fièvre, d'une altération de l'état général, d'une éruption de pustules contenant un liquide stérile sur fond érythémateux.

Psoriasis pustuleux palmoplantaire : pustules contenant un liquide stérile sur fond érythémateux dont la localisation se limite à la paume des mains et à la plante des pieds.

Rhumatisme psoriasique : les lésions cutanées peuvent s'accompagner d'atteintes rhumatismales (10-20% des patients). Le diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde peut être difficile. Actuellement, les critères de classification de CASPAR (Classification of Psoriatic ARthritis), au nombre de cinq, sont utilisés : psoriasis cutané (2 points), onychose psoriasique (1 point), absence de facteurs rhumatoïdes (1 point), ossification juxta-articulaire sur la radiographie des mains ou des pieds (1 point), dactylite (inflammation des doigts ou des orteils) (1 point). Un score d'au moins 3 points chez un patient ayant une maladie articulaire inflammatoire suffit pour poser le diagnostic.

### C. Les stades de gravité du psoriasis

La pathologie est classée comme légère, modéré ou sévère en fonction de la surface du corps atteinte et des conséquences sociales et psychologiques sur le patient (ressenti du patient). Des échelles permettent de déterminer le stade du psoriasis : PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (6), BSA (Body Surface Area), DLQI (Dermatology Life Quality Index). Le PASI permet le calcul d'un score entre 0 (pas de psoriasis) et 72 (psoriasis de gravité extrême) en prenant en compte l'induration, l'érythème, la desquamation et le pourcentage de surface corporelle atteint. L'échelle BSA prend en compte la surface corporelle touchée et la DLQI l'impact sur la qualité de vie du patient.

## 4. Comorbidités

Il existe un lien entre le psoriasis et des comorbidités psychiatriques (7), cardiaques (8), métaboliques (diabète (9), obésité (10)) voire rénales (11). Même si l'espérance de vie des malades est presque la même que dans la population générale, la qualité de vie est souvent très altérée (12). La pathologie étant particulièrement visible, les discriminations vis-à-vis des malades sont courantes (13).

## 5. Prise en charge

### A. Formes bénignes

Le plus souvent, la maladie ne touche qu'une partie limitée de la surface du corps et ne nécessite pas de traitement en continu (cf. **Annexe 2**). Les dermocorticoïdes et les autres topiques (analogues de la vitamine D3, émoullients, acide salicylique, tazarotène = ZORAC®) sont utilisés au moment des poussées ou lorsque les conséquences psychologiques de la maladie sont jugées trop fortes par le patient (cf. **Annexe 3**). Il est aujourd'hui admis que le jugement clinique de l'importance des lésions par le médecin ne suffit pas à classer un psoriasis comme léger ou modéré à sévère. L'évaluation subjective par le patient de l'impact sur sa qualité de vie grâce à l'échelle DLQI pèse dans la détermination du stade de la maladie et ainsi dans le choix du traitement.

Dans les formes les plus légères, on applique des émulsions lipidiques sur la peau afin d'éliminer les squames : vaseline/paraffine/glycérol parfois associés à de l'acide salicylique afin de limiter l'inflammation. Si c'est insuffisant, on fait appel aux corticoïdes topiques de classe III ou IV. En raison de leurs effets indésirables et du risque de récurrence en cas d'arrêt brutal, ceux-ci ne doivent pas être utilisés seuls ou pendant trop longtemps. Ils sont donc souvent associés dans la même spécialité à l'acide salicylique ou aux analogues de la vitamine D3 (calcipotriol, calcitriol, tacalcidol). Il faut éviter d'associer acide salicylique et analogues de la vitamine D3 et veiller à respecter les doses prescrites, des applications excessives de ces analogues pouvant entraîner une hypercalcémie. Il existe des topiques alternatifs : le tazarotène (rétinoïde) est peu utilisé en raison de son potentiel irritant ; il en est de même pour les goudrons et le dithranol (thérapeutiques anciennes) qui posent des problèmes d'odeurs et de dyscoloration.

### B. Formes modérées à sévères

La prise en charge d'une forme modérée à sévère (14) (rhumatisme psoriasique invalidant, formes très étendues, érythrodermie psoriasique, psoriasis pustuleux, PASI > 10-12) fait appel en première intention aux TSC (Traitements Systémiques Conventionnels, c'est-à-dire méthotrexate : IMETH®, METOJECT®, NOVATREX®, ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN®, acitrétine : SORIATANE® et photothérapie (15)).

En cas d'échec ou d'impossibilité d'utilisation des TSC, quatre médicaments classés parmi les médicaments biologiques (ustékinumab : STELARA®, infliximab : REMICADE®, adalimumab : HUMIRA® et étanercept : ENBREL®) sont indiqués. Tous ces principes actifs (cf. **Annexe 4**) ont l'AMM

(Autorisation de Mise sur le Marché) dans le psoriasis en plaque modéré à sévère et dans le rhumatisme psoriasique. Un cinquième anticorps monoclonal est commercialisé en France (Golimumab = SIMPONI®) depuis 2012; cependant, il n'a l'AMM que dans le rhumatisme psoriasique.

## II. Les traitements systémiques : données d'efficacité et de tolérance de la littérature

### 1. Les médicaments biologiques dans le psoriasis

Les cinq médicaments biologiques, actuellement utilisés dans le psoriasis, ont révolutionné la prise en charge de la maladie. Leur efficacité n'est plus à démontrer mais leur coût pour la société est important (de 1000 à 4000 euros par mois et par patient, cf. **Annexe 5**) et ils ne sont pas sans risque. L'immunosuppression qu'ils entraînent peut provoquer par exemple des infections (16, 17) et des cancers (18, 19) qui majorent encore les coûts de santé. Avant d'initier un traitement par médicament biologique, un certain nombre de précautions doivent être respectées afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque de ces médicaments (20). Les médicaments biologiques, qui inhibent une cytokine proinflammatoire modulant l'immunité cellulaire le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), peuvent exacerber une pathologie infectieuse aiguë ou réactiver une infection latente. Il est donc important avant de débiter un traitement par médicament biologique, de rechercher le statut du patient vis-à-vis du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), de la bactérie à l'origine de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) (21 – 24) et de traiter le patient le cas échéant. Certaines vaccinations doivent également être effectuées avant d'initier le médicament biologique et régulièrement lors du traitement : vaccin antigrippal tous les ans et vaccin antipneumococcique tous les 3 à 5 ans (25 – 27), les vaccins vivants atténués seront contre-indiqués tant que le patient sera exposé aux effets du médicament biologique. Certains facteurs augmentant le risque infectieux doivent aussi être appréhendés : l'âge avancé (1), le statut de fumeur, d'alcoolique, un poids faible, l'association aux corticoïdes ou à d'autres immunosuppresseurs, des antécédents de cancer, un taux basal de leucocytes faible (en particulier le marqueur CD (Cluster of Differentiation) 19 des lymphocytes B), les maladies chroniques comme le diabète, la BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), l'insuffisance rénale (28)...

La littérature fournit de nombreuses références montrant l'augmentation du risque infectieux également lors de l'utilisation des médicaments systémiques conventionnels (21) et de la photothérapie (15).

## 2. Efficacité des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis

Les médicaments biologiques ont un intérêt indiscutable chez les patients ne répondant pas aux traitements systémiques conventionnels du psoriasis modéré à sévère (29 – 30). Même si leur coût est bien supérieur aux TSC, leur efficacité aussi : une méta-analyse d'essais cliniques de 2008 de Schmitt et al. (31) l'a démontré. Une autre méta-analyse d'essais cliniques du même auteur (2014) prenant en compte les médicaments biologiques les plus récents a eu les mêmes conclusions (8).

## 3. Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis

Les médicaments biologiques sont plus efficaces que les TSC ; les deux lignes de prise en charge du psoriasis augmentent le risque infectieux. On peut s'interroger sur le différentiel de ce risque entre médicaments biologiques et TSC. Un risque identique entre les deux lignes de prise en charge donnerait un rapport bénéfice/risque en faveur des médicaments biologiques et pourrait modifier la stratégie de prise en charge de la maladie.

Il existe très peu d'études comparant le risque infectieux entre médicaments biologiques et TSC dans le psoriasis. Les essais cliniques ont le plus souvent été menés versus placebo et les larges méta-analyses d'essais cliniques n'ont pas apporté de conclusions dans ce sens (8, 31). L'essai clinique CHAMPION (32) n'a pas montré de différence de risque infectieux entre l'adalimumab et le méthotrexate. Un autre essai clinique a amené les résultats suivants : pas de différence significative entre un groupe traité par ustékinumab et un groupe traité par TSC pour le taux d'infections sévères (33). Depuis la mise sur le marché des médicaments biologiques dans le psoriasis, de nombreux registres de malades se sont constitués dans le monde, et en particulier en Europe (34 – 39). Seulement quatre publications comparant le risque infectieux des médicaments biologiques et des TSC sont issues de ces registres pour le moment. Trois n'ont pas montré de différences statistiquement significatives, malgré des risques relatifs légèrement supérieurs à 1 ; la quatrième a trouvé un risque infectieux supérieur avec les médicaments biologiques (cf. **Tableau 1**). Ces conclusions divergentes pourraient s'expliquer par une différence de risque infectieux non constante au cours du temps : une étude, dans la polyarthrite rhumatoïde, a montré qu'il existait un risque

d'effets indésirables infectieux sévères plus important par rapport aux TSC uniquement durant la première année d'exposition (40, 41).

➤ **Tableau 1.** Etudes évaluant le risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis

<b>AUTEURS.</b> Année	<b>TYPE D'ETUDE</b>	<b>CONCLUSIONS</b> Risque infectieux médicaments biologiques versus TSC	<b>Risque infectieux médicaments biologiques &gt; TSC ?</b>
Toussirot E et al. 2013 (33)	méta-analyse d'essais cliniques	Taux d'infections sévères à long terme non significativement différents entre groupe ustékinumab et groupe TSC (42)	non
Piaserico S et al. 2014 (43)	observationnelle (registre italien)	Pas de différences significatives ; adalimumab versus méthotrexate : surrisque proche significativité : p = 0.057	non
Rivera R et al. 2011 (44)	observationnelle (registre espagnol BIOBADADERM)	HR ajusté = 23 (IC95% = [3.2 ; 165.3]), p <0.01 <u>NB</u> : 1 an de suivi (417 exposés aux médicaments biologiques, 215 sous TSC)	oui
Medina C et al. 2014 (45)	observationnelle (registre espagnol BIOBADADERM)	Effets indésirables (quels qu'ils soient) : HR ajusté dans l'intervalle [0.6 ; 0.7], alpha = 5% <u>risque infectieux</u> : HR ajusté = 1.23 (IC95% = [0.83 ; 1.75])	non
Carretero G et al. 2015 (46)	observationnelle (BIOBADADERM)	Effets indésirables (quels qu'ils soient) : HR ajusté dans l'intervalle [0.5 ; 0.7], alpha = 5% <u>risque infectieux</u> : HR ajusté = 1.2 (IC95% = [0.90 ; 1.70])	non

#### 4. Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels quelle que soit l'indication

Devant le faible nombre d'études comparant le risque infectieux des médicaments biologiques et des traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis, nous avons recherchés celles qui comparaient ce risque dans d'autres indications (spondylarthrite ankylosante, MICI, polyarthrite rhumatoïde). La majorité des études ont analysé ce risque dans la polyarthrite rhumatoïde. Les conclusions divergent mais dans la polyarthrite rhumatoïde, il semble y avoir un risque infectieux légèrement supérieur avec les médicaments biologiques qu'avec les TSC, en particulier avec l'infliximab (47). En effet, les risques relatifs dans la polyarthrite rhumatoïde sont presque toujours supérieurs à 1, même lorsqu'ils ne sont pas significatifs et de nombreuses études montrent une augmentation significative du risque infectieux avec les médicaments biologiques (**Tableau 2**, ci-dessous), au moins dans les premiers mois d'exposition (48, 49).

➤ **Tableau 2.** Sélection d'études évaluant le risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans d'autres indications que le psoriasis

AUTEURS. Année	TYPE D'ETUDE	PATHOLOGIES	CONCLUSIONS Risque infectieux médicaments biologiques versus TSC	Risque infectieux médicaments biologiques > TSC ?
Curtis JR et al. 2007 (49)	observationnelle	PR	<u>Risque infections sévères :</u> Médicaments biologiques versus méthotrexate : HR ajusté dans l'intervalle [1.3 ; 2.8], risque alpha de 5%	Oui
Baddley JW et al. 2014 (50)	observationnelle	PR/MICI/ SPA/Psoriasis/ rhumatisme psoriasique	<u>Infections opportunistes non virales :</u> PR : HR ajusté dans l'intervalle [0.9 ; 3.1] ; MICI : HR ajusté dans l'intervalle [0.3 ; 2.8] ; SPA/Psoriasis/ rhumatisme psoriasique : HR ajusté dans l'intervalle [0.3 ; 6.4], alpha = 5%	Non
Grijalva CG et al. 2011 (47)	observationnelle	PR/MICI/ SPA/Psoriasis	<u>Risque infections sévères :</u> <u>PR :</u> tous médicaments biologiques confondus : pas de différence, infliximab versus TSC : HR ajusté dans l'intervalle [1.07 ; 1.48], alpha = 5% <u>Autres indications :</u> pas de différence	Non sauf infliximab dans PR
Pena-Sagredo JL. 2008 (51)	observationnelle	PR/rhumatisme psoriasique	Incidence des <u>infections à Listeria monocytogenes</u> de 0.256 pour 1000 patients-années contre 0 pour un registre espagnol suivant uniquement des patients traités par TSC	oui

Rodriguez Lozano C. 2011 [Article in Spanish] (52)	revue de la littérature	PR/SPA	<p><u>Risque infections sévères :</u></p> <p><u>PR :</u> une méta analyse d'EC/3 significative, RR dans l'intervalle [1.3 ; 3.1] ; méta analyse d'études observationnelles, RR dans l'intervalle [1.2 ; 1.6] ; registres : 7/14 montrent un sur-risque significatif avec médicaments biologiques, alpha = 5%</p> <p><u>SPA :</u> méta-analyse d'essais cliniques : pas de différence significative</p>	?
Singh JA et al. 2010 (53)	essai clinique	PR	<p><u>Risque infectieux global et infections sévères :</u></p> <p>Pas de différence entre groupe golimumab + méthotrexate et groupe méthotrexate</p>	Non
Greenberg JD et al. 2009 (54)	observationnelle	PR	<p><u>Risque infectieux global :</u></p> <p>RR dans l'intervalle [1.30 ; 1.78] : anti TNF alpha versus TSC (méthotrexate exclu), alpha = 5%</p>	Oui
Suzuki M et al. 2011 (55)	observationnelle	PR	<p><u>Complications infectieuses post chirurgicales :</u></p> <p>risque global : pas de différence entre le groupe exposé aux médicaments biologiques et le groupe exposé au TSC</p> <p>risque pour les arthroplasties : RR dans l'intervalle [1.48 ; 3.03], alpha = 5%</p>	Oui pour les arthroplasties
Ramiro S et al. 2014 (56)	Méta-analyse d'études observationnelles	PR	<p>Anti TNF alpha versus TSC, <u>risque infections sévères :</u> HR ajusté dans l'intervalle [1.1 ; 1.8], alpha = 5%</p>	Oui
Galloways JB et al. 2013 (57)	observationnelle	PR	<p><u>Infections de la peau et des tissus mous :</u> pas de différence</p> <p><u>Zona :</u> HR ajusté dans l'intervalle [1.2 ; 2.8], alpha = 5%</p>	Oui pour le zona

### III. Etude du risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis modéré à sévère

#### 1. Justification

En 2012, au sein de l'UMR (Unité Mixte de Recherche) 1027 à Toulouse, une étude de cohorte historique portant sur le psoriasis a été réalisée à partir du SNIIR-AM (Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie) Midi-Pyrénées couplé aux données du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information). Cette étude (58) (*Le Moigne et al*) a montré que les dépenses de santé des malades sous médicaments biologiques étaient cinq fois plus importantes que les dépenses de santé des patients traités par traitements systémiques conventionnels. Elle a également mesuré une plus grande consommation de médicaments anti-infectieux dans le groupe médicaments biologiques, suggérant des effets indésirables infectieux par rapport aux médicaments systémiques conventionnels. Afin d'analyser l'évolution de l'incidence des effets indésirables médicamenteux à type d'infection, il semblait intéressant de reprendre les patients de cette cohorte et de les suivre durant les deux années supplémentaires maintenant disponibles dans la base administrative (SNIIR-AM/PMSI). Pour les premiers patients recrutés, le recul peut alors atteindre 4 ans. Le recrutement de nouveaux patients permet également d'augmenter la taille de la cohorte et d'avoir des conclusions plus robustes.

**Hypothèse 1:** Les effets indésirables infectieux des médicaments biologiques par rapport aux traitements systémiques conventionnels, dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère de l'adulte, sont globalement plus fréquents et plus graves.

**Hypothèse 2:** Le risque infectieux des médicaments biologiques diminue au cours de la durée d'exposition.

#### 2. Objectifs

##### A. Principal :

- Comparer l'incidence des événements infectieux dans un groupe traité par médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels chez des patients adultes (âge > 18 ans) atteints de psoriasis dans la région Midi-Pyrénées

## B. Secondaires :

- Constituer une cohorte conséquente de patients atteints de psoriasis modéré à sévère en Midi-Pyrénées, dans un objectif de suivi à long terme.
- Comparer l'incidence des infections graves, c'est-à-dire ayant entraîné une hospitalisation, entre le groupe traitements systémiques conventionnels et le groupe médicaments biologiques.
- Faire une analyse descriptive du groupe médicaments biologiques : prise en charge précédent la mise sous médicament biologique (screening infectieux, vaccinations).

## 3. Méthodes

### A. Schéma général de l'étude

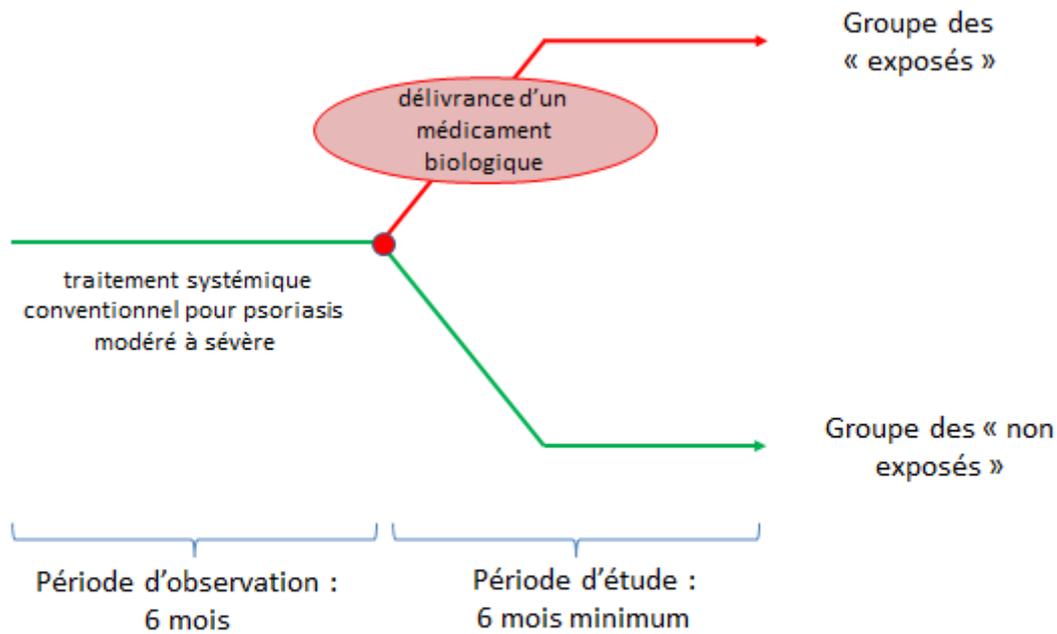
#### a. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique étiologique observationnelle, d'une cohorte historique (« rétrospective ») comparative. Nous avons comparé deux groupes de patients atteints de psoriasis modéré à sévère : un groupe « exposés » (patients sous médicament biologique) et un groupe « non exposés » (patients sous traitement systémique conventionnel).

L'étude a été réalisée à partir d'une base de données médico-administrative : base du SNIIR-AM couplée aux données du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information) pour la région Midi-Pyrénées. Nous avons accès aux données du 01/01/2010 au 31/12/2013.

#### b. Schéma de l'étude :

Nous avons défini deux périodes distinctes dans notre étude : une période d'observation de 6 mois puis une période d'étude de 6 mois minimum (cf. **Figure 1**). Durant la période d'observation, tous les patients étaient traités par traitement systémique conventionnel (photothérapie ou acitrétine ou méthotrexate ou ciclosporine) pour psoriasis modéré à sévère. Puis certains patients débutaient un médicament biologique, la date de délivrance du premier médicament biologique définissait le début de la période d'étude. Pour les patients qui n'avaient aucune délivrance de médicament biologique durant la période de recueil des données, la période d'étude commençait 6 mois après la première délivrance de médicament systémique conventionnel ou la première séance de photothérapie.



**Figure 1.** Schéma général de l'étude

## B. Population étudiée

### a. Patients souffrant d'un psoriasis modéré à sévère en Midi-Pyrénées

La population d'intérêt était l'ensemble des malades souffrant d'un psoriasis modéré à sévère et traités soit par traitement systémique conventionnel soit par médicament biologique dans la région Midi-Pyrénées. Nous avons accès au SNIIR-AM et au PMSI de cette région, c'est-à-dire à l'ensemble des remboursements de soins de 2 950 000 habitants (4.5% de la population Française (59)). Le SNIIR-AM apportait des informations sur les soins ambulatoires et le PMSI sur les soins hospitaliers.

En considérant que 0.5% de la population Française est touché par une forme modérée à sévère de psoriasis (1-2) et que ce pourcentage est identique dans la région Midi-Pyrénées, on s'attendait à retrouver 14 à 15 000 patients dans notre base de données (tous âges confondus, c'est-à-dire en prenant en compte les patients mineurs).

Nous avons considéré qu'un patient était atteint de psoriasis modéré à sévère lorsqu'il était pris en charge par un traitement systémique conventionnel du psoriasis, c'est-à-dire acitrétine =

SORIATANE<sup>®</sup>, ciclosporine = NEORAL<sup>®</sup>-SANDIMMUN<sup>®</sup>, méthotrexate = NOVATREX<sup>®</sup>-METOJECT<sup>®</sup>-IMETH<sup>®</sup>-LEDERTREXATE<sup>®</sup> ou photothérapie. Le SNIIR-AM ne donne pas d'informations sur l'indication des médicaments (60), et les traitements systémiques conventionnels du psoriasis peuvent être utilisés pour traiter d'autres pathologies. Nous avons donc considéré uniquement les médicaments systémiques conventionnels prescrits par un dermatologue. Lorsque la spécialité du prescripteur n'était pas connue, le patient devait avoir au moins 2 consultations chez un dermatologue dans l'année suivant la première prescription du médicament systémique conventionnel pour être sélectionné. Les patients devaient aussi avoir au moins un remboursement d'un médicament topique n'ayant l'AMM que dans le psoriasis, sur la période de recueil des données : tacalcitol = APSOR<sup>®</sup>, huile de cade = CADITAR<sup>®</sup>, propionate de clobetasol = CLOBEX<sup>®</sup>, calcipotriol-béthaméthasone = DAIVOBET<sup>®</sup>, calcipotriol = DAIVONEX<sup>®</sup>, calcitriol = SILKIS<sup>®</sup>, calcipotriol-béthaméthasone = XAMIOL<sup>®</sup>, tazarotène = ZORAC<sup>®</sup>.

Nous avons conservé les patients recrutés pour l'année 2010 lors de l'étude de Le Moigne et al (58), et sélectionné de nouveaux patients à partir de l'année 2011.

b. Critères d'inclusion des patients « exposés »

- Patient majeur au début de la période d'observation
- Patient nouvellement traité par médicament biologique (patient incident) pour un psoriasis
- Patient précédemment traité par TSC pour un psoriasis
- Absence de diagnostic retrouvé de pathologies auto-immunes pour lesquelles un médicament biologique ou un TSC pourrait être utilisé
- Initiation du médicament biologique entre le 01/07/2010 et le 30/06/2013

Nous avons recherché les délivrances de médicaments biologiques par leurs codes CIP (Code d'Identification de la Présentation) pour les délivrances ambulatoires et leurs codes UCD (Unité Commune de Dispensation) pour les délivrances hospitalières. Nous avons considéré que les patients ayant au moins une délivrance d'ustékinumab (STELARA<sup>®</sup>) étaient traités pour un psoriasis, puisque ce médicament n'a l'AMM que dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Les patients traités par infliximab (REMICADE<sup>®</sup>), médicament toujours administré en milieu hospitalier, ont été sélectionnés de la façon suivante : code « Z512 » (chimiothérapie pour affection non tumorale) en diagnostic principal ou en diagnostic associé, avec pour diagnostic relié, principal ou associé un diagnostic de psoriasis (L40) ou de rhumatisme psoriasique (M070, M071, M072, M073). Pour les patients traités par adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>) ou étanercept (ENBREL<sup>®</sup>), l'indication étant inconnue, nous avons conservé les patients dont le prescripteur était dermatologue, ou qui avaient au moins deux

consultations chez un dermatologue dans l'année qui suivait la première délivrance du médicament biologique lorsque la spécialité du prescripteur était inconnue. Pour les patients traités uniquement par golimumab (SIMPONI®), spécialité ayant l'AMM dans la rectocolite hémorragique, la PR (Polyarthrite Rhumatoïde), la SPA (Spondylarthrite Ankylosante) et le rhumatisme psoriasique, le prescripteur devait être rhumatologue et le patient ne devait pas avoir de diagnostic, hospitalier ou associé aux ALD, de PR ou de SPA.

c. Critères d'inclusion des patients « non exposés »

- Patient majeur au début de la période d'observation
- Patient nouvellement traité par TSC (patient incident) pour un psoriasis
- Absence de diagnostic retrouvé d'autres pathologies auto-immunes pour lesquelles un TSC pourrait être utilisé
- Initiation du TSC entre le 01/01/2010 et le 01/01/2013
- Patient toujours pris en charge par TSC au début de la période d'étude

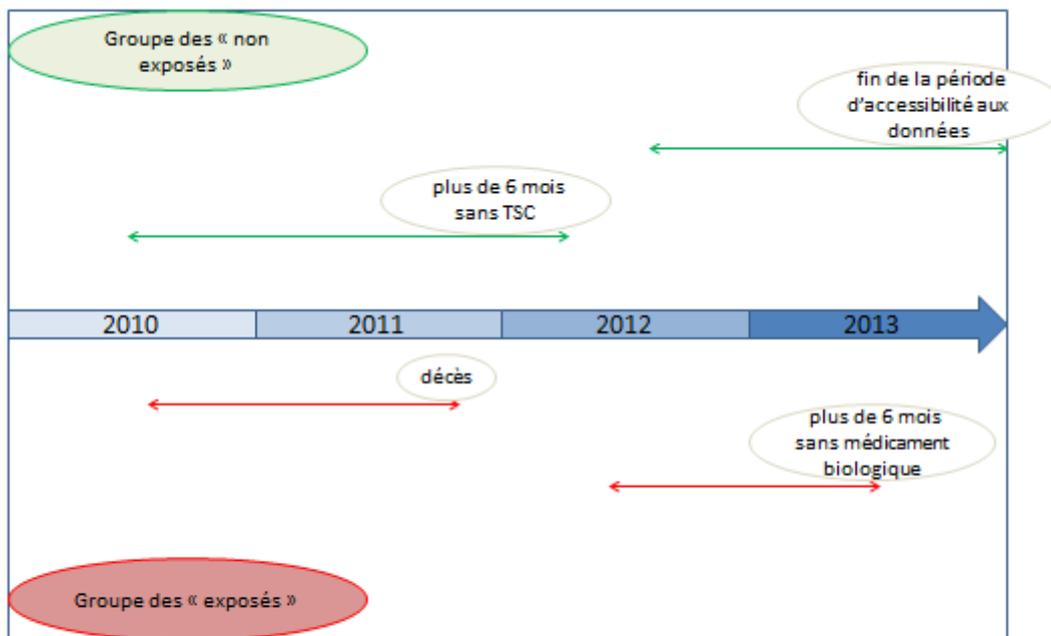
C. Critères d'évaluation

a. Définition de la période d'étude

Le risque infectieux a été étudié pendant la période d'étude. Cette période débutait en même temps que la première délivrance d'un médicament biologique pour le groupe des « exposés » et 6 mois après le premier traitement systémique conventionnel pour le groupe des « non exposés ». Pour ne pas introduire de biais de temps immortel, il a fallu définir une date de fin d'étude en fonction du traitement effectif du patient par TSC ou par médicament biologique. Dans l'idéal, un patient du groupe des « exposés » ou du groupe des « non exposés » continue son traitement jusqu'à la fin de l'accessibilité des données (31/12/2013). En pratique, certains patients interrompent leur traitement pendant une période plus ou moins longue. Les médicaments biologiques ont des demi-vies longues (de 3 à 32 jours, cf. **Annexe 6**) et leur effet pharmacodynamique peut perdurer plusieurs mois puisqu'il est conseillé de ne pas débuter de grossesse dans les 6 mois qui suivent leur interruption. Ces considérations se retrouvent pour certains TSC comme le méthotrexate (cf. **Annexe 6**). Nous avons donc décidé de considérer un patient comme exposé aux effets du TSC ou du médicament biologique jusqu'à 6 mois après la dernière délivrance de ces derniers. Par exemple, pour un patient qui présentait 8 mois d'interruption entre le médicament biologique n et le médicament biologique n + 1, nous avons considéré sa date de fin d'exposition comme la date de délivrance du médicament n + 6 mois.

Ainsi, la date de fin d'étude était la suivante (cf. **Figure 2**) :

- Date d'administration du TSC n ou du médicament biologique n, + 6 mois si interruption de plus de 6 mois entre le traitement n et le traitement n+1.
- 31/12/2013 (fin d'accessibilité des données) ou date de décès pour les patients n'ayant pas plus de 6 mois entre deux administrations successives de TSC ou de médicaments biologiques.



**Figure 2.** Schéma de la cohorte historique (chaque flèche représente la période d'étude d'un patient)

#### b. Définition des événements infectieux

Nous avons voulu étudier le risque infectieux global, sans distinction de germes. Un événement infectieux pouvait donc avoir une étiologie virale, bactérienne, mycosique ou parasitaire.

Ayant accès aux données du PMSI et du SNIIR-AM, trois proxys ont été utilisés pour rechercher un événement infectieux : la recherche de remboursements de médicaments anti-infectieux dans le SNIIR-AM, les diagnostics d'hospitalisation (principal, relié ou associé) en rapport avec un

phénomène infectieux ainsi que les anti-infectieux hors-GHS (Groupe Homogène de Séjour) dans le PMSI.

- Proxy 1 : remboursement d'un médicament anti-infectieux systémique :

Nous avons sélectionné les médicaments d'intérêt délivrés pendant la période d'étude avec la classification ATC (Anatomic and Therapeutic Classification) et les codes CIP associés (cf. **Annexe 7**).

Les codes ATC J01 (antibactériens à usage systémique), J02 (antimycosiques à usage systémique), J04 (antimycobactériens à usage systémique), J05 (antiviraux à usage systémique) et P (antiparasitaires, insecticides) étaient recherchés dans le SNIIR-AM.

Les codes ATC retenus étaient les plus spécifiques possibles. Tous ceux en lien avec une infection locale : usage dermatologique, gynécologique, digestif, ophtalmologique, otologique, ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) ont été exclus.

- Proxy 2 : Diagnostic d'hospitalisation en rapport avec une infection (diagnostic principal, associé ou relié) :

Le codage des diagnostics dans le PMSI utilise la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies version 10). Comme pour le proxy par code ATC, les codes CIM-10 manquant de spécificité ont été exclus.

- Proxy 3 : délivrance d'un anti-infectieux hors GHS dans le PMSI :

Il n'est pas possible de rechercher dans le PMSI les délivrances d'anti-infectieux puisque ceux-ci sont inclus dans les GHS. Seuls les délivrances d'anti-infectieux hors GHS peuvent être retrouvées, soit 4 principes actifs : caspofungine (CANCIDAS®), micafungine (MYCAMINE®), amphotéricine B pour la spécialité ABELCET® et voriconazole uniquement sous forme injectable (VFEND®). Les délivrances hospitalières de ces anti-infectieux étaient retrouvées grâce à leurs codes UCD.

Ainsi, nous avons constitué un critère combiné d'événements infectieux à partir de ces 3 proxys.

### c. Méthodes d'analyse comparative du risque infectieux :

Notre objectif principal était d'analyser le risque infectieux des médicaments biologiques versus les traitements systémiques conventionnels. Deux méthodologies ont été retenues :

- Recherche du délai entre le début de la période d'étude et l'apparition du premier événement infectieux.
- Recherche des événements infectieux graves.
- **Mesure du délai écoulé entre le début de la période d'étude et le premier événement infectieux**

Sans préjuger de la gravité de l'événement infectieux, nous avons cherché à analyser la précocité d'apparition de celui-ci au cours de la période d'étude.

Les patients étaient classés en deux groupes : ceux ayant développé un événement infectieux durant la période d'étude (codés 1) et ceux n'ayant pas développé d'événement infectieux (codés 0).

Afin d'être surs que l'événement infectieux avait débuté lors de la période d'étude, chacun des événements a été analysé et ceux qui commençaient pendant la période d'observation ont été exclus. Si un patient débutait un traitement antibiotique à la fin de la période d'observation et que le même antibiotique ou un antibiotique pouvant être utilisé dans la même indication était retrouvé au début de la période d'étude, l'événement infectieux n'était pas pris en compte, sauf s'il s'écoulait plus d'un mois entre les 2 délivrances. Les traitements anti-infectieux liés à une pathologie infectieuse chronique (VIH, hépatite B par exemple) ou au respect des recommandations avant l'instauration des médicaments biologiques (traitement d'une tuberculose latente par exemple) n'étaient pas considérés comme des événements infectieux.

➤ **Recherche des événements infectieux graves :**

Pour comparer le risque infectieux entre les patients « exposés » et ceux « non exposés », il était important d'étudier le critère de gravité des événements infectieux. Nous avons adopté un nouveau proxy : une infection était considérée comme grave s'il elle avait entraîné une hospitalisation. Nous avons donc recherché toutes les hospitalisations avec comme diagnostic principal ou relié un événement infectieux et/ou un remboursement d'au moins un anti-infectieux hors GHS dans les 48 premières heures du séjour hospitalier.

Nombre de cas d'hospitalisations pour infection attendus dans le groupe des « exposés » :

En se basant sur les résultats de l'étude de *Kimball A.B et al (2013)* (61), où l'incidence des événements infectieux ayant entraîné une hospitalisation était de 26.2/1000 patients-année dans un

groupe traité par médicaments biologiques, on s'attendait à retrouver dans notre étude 7 à 8 hospitalisations pour infections dans le groupe médicaments biologiques. Nous estimions au regard du nombre de patients inclus par année (35) lors de l'étude de *Le Moigne et al* atteindre un chiffre approximatif de 300 patients-année.

d. Autres critères recherchés :

Dans un objectif descriptif, nous avons également recherché les remboursements d'actes et de médicaments en rapport avec les recommandations lors de l'instauration d'un médicament biologique. Nous nous sommes intéressés aux remboursements des vaccins antigrippaux, antipneumococciques et atténués, aux actes médicaux en lien avec la recherche d'une infection par le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le VIH et la tuberculose. Nous avons recherché ces variables pendant la période d'observation mais également pendant la période d'étude.

D. Recueil de données : définitions et méthodes de mesure

a. Aspects réglementaires :

Un avis favorable du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) a été obtenu.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique et de la Recherche du Centre Hospitalier de Toulouse.

b. Variables demandées :

Les extractions successives des données ambulatoires (SNIIR-AM) et hospitalières (PMSI), pour sélectionner de nouveaux patients puis pour l'analyse du risque infectieux, étaient réalisées par un correspondant de la caisse nationale d'assurance maladie de la région Midi-Pyrénées.

➤ Pour la sélection des patients

Nous avons utilisé les données suivantes :

- Données de remboursements de médicaments (codes CIP des médicaments topiques spécifiques du psoriasis, des médicaments biologiques, des médicaments systémiques conventionnels, dates de délivrance, spécialité du prescripteur).
- Données de remboursements d'actes (photothérapie à l'hôpital et en ambulatoire retrouvées par leurs codes CCAM (classification commune des actes médicaux), date de la

séance ou date d'entrée et de sortie si séance réalisée lors d'une hospitalisation, dates des consultations dermatologiques avec le code des actes réalisés par le dermatologue).

- Données de soins hospitaliers (date d'entrée et de sortie, diagnostic principaux et associés codés Z512 (chimiothérapie pour affection non tumorale), diagnostic principaux, reliés et associés pour chacune des hospitalisations).
- Données administratives : chacun des remboursements était relié à un patient par son numéro d'anonymisation et son rang gémellaire. Nous avons fait appel à l'année de naissance des patients présélectionnés afin de ne garder que les patients majeurs. Comme nous n'avions pas le jour et le mois de naissance, nous considérons à chaque fois que le patient était né en milieu d'année (01 juillet).

#### ➤ Pour la comparaison des 2 groupes

Nous avons extrait le numéro du département de résidence, le code du régime d'assurance maladie, l'année de naissance, le sexe, la CMU (Couverture Médicale Universelle) et la date de décès le cas échéant, les ALD avec les diagnostics CIM-10 associés.

#### ➤ Pour l'analyse du risque infectieux

Nous avons extrait l'ensemble des remboursements de médicaments des patients sélectionnés avec la date de délivrance, la spécialité du prescripteur, le nombre de boîtes délivrées et les codes CIP ou UCD (pour les médicaments délivrés par une PUI (Pharmacie à Usage Intérieur)). Nous avons aussi demandé l'ensemble des hospitalisations des patients sélectionnés avec la date d'entrée, de sortie, les diagnostics principaux, reliés et associés. Enfin, nous avons extrait l'ensemble des actes de biologie médicale des patients sélectionnés avec la date de l'acte, son code et la spécialité du prescripteur.

### E. Analyse statistique

#### a. Description des patients dans chacun des groupes :

##### ➤ Description des deux groupes : variables sociodémographiques, comorbidités et variables de confusion potentielles :

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne, la médiane, l'écart-type et l'étendue. Nous avons analysé la normalité des distributions à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnov et des courbes de distribution.

Pour les variables qualitatives, nous avons calculé l'effectif et la fréquence pour chacune des modalités de la variable.

➤ Comparaison des deux groupes pour les variables décrites auparavant :

Pour comparer les moyennes des variables quantitatives et la répartition des effectifs pour chacune des modalités des variables qualitatives, entre le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés », nous avons utilisé les tests suivants :

- Pour les variables qualitatives : le test du Chi2 en cas d'effectifs théoriques supérieurs à 5, le test de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5. Le risque alpha était de 5%.
- Pour les variables quantitatives : le test de Student en cas de distribution normale, sinon le test de Wilcoxon. Le risque alpha était de 5%. L'égalité des variances était testée avec le test de Fisher d'égalité des variances.

b. Etude du risque infectieux dans le groupe des « exposés » versus le groupe des « non exposés » :

Nous aurions pu utiliser un modèle de régression logistique pour comparer le risque infectieux entre les deux groupes (événement infectieux oui/non) mais nos patients n'avaient pas tous la même durée de période d'étude et cela ne préjugait pas du moment où l'événement infectieux avait eu lieu. Un modèle de survie nous a paru plus judicieux.

➤ Etude du délai d'apparition du premier événement infectieux :

Nous avons utilisé une procédure d'analyse des données de survie :

Une courbe de survie, pour une exposition fixe, a été tracée dans chacun des groupes à l'aide de la méthode de Kaplan Meier. Nous avons différencié les événements infectieux ambulatoires et hospitaliers après l'étude des événements infectieux, quels qu'ils soient. Le test du log-rank nous permettait d'estimer s'il existait une différence statistiquement significative dans les délais d'apparition du premier événement infectieux entre les patients « exposés » et les patients « non exposés ».

Puisque certains patients inclus dans l'étude de *Le Moigne et al* comme « non exposés » débutaient par la suite un médicament biologique, nous avons également utilisé la méthode de Kaplan Meier pour une exposition variable. Les patients qui débutaient un médicament biologique dans les 6 mois suivants la dernière exposition à un TSC et qui n'avaient donc pas d'interruption dans leur période

d'étude étaient considérés comme des patients à exposition variable. A la date de la première délivrance du médicament biologique, ils passaient donc du groupe des « non exposés » au groupe des « exposés ».

Nous avons réalisé un modèle de Cox afin d'obtenir un Hazard Ratio du risque infectieux pour les patients « exposés » par rapport aux patients « non exposés ». Le modèle multivarié permettait d'ajuster sur les variables de confusion potentielles et de mettre en évidence des associations significatives entre certaines variables et notre événement d'intérêt.

➤ Etude des événements infectieux graves :

Nous avons calculé le nombre de patients ayant développé au moins une infection grave pour 1000 patients-années dans chacun des groupes et comparé ces nombres à l'aide d'un test du Chi-2.

c. Analyses descriptives des recommandations avant l'initiation d'un médicament biologique

Nous avons recherché les proportions de patients du groupe des « exposés » et du groupe des « non exposés » ayant reçu une vaccination contre la grippe, le pneumocoque ou par vaccin atténué, lors de la période d'observation et la période d'étude. Nous avons comparé ces proportions à l'aide de tests du Chi-2 ou de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5. Le risque alpha était de 5%. De la même manière, nous avons comparé les proportions de patients ayant subi un examen recherchant le statut du patient vis-à-vis du VIH, du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et de la bactérie responsable de la tuberculose, dans le groupe des « exposés » et des « non exposés ».

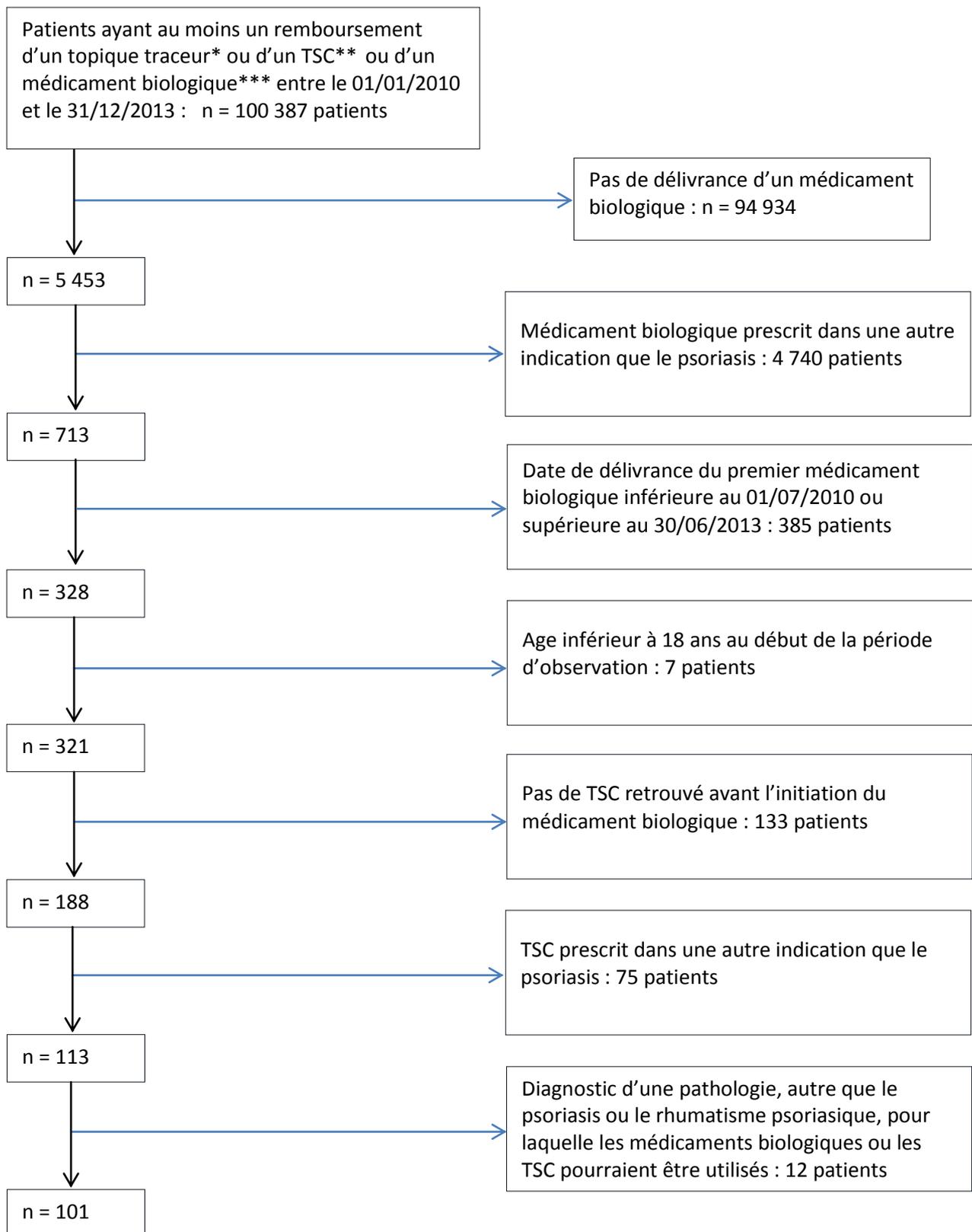
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

## 4. Résultats

### A. Caractéristiques des patients sélectionnés :

Les diagrammes globalisés suivants (**Figures 3 et 4**) reprennent l'ensemble des patients sélectionnés au final dans chacun des groupes (entre 2010 et 2013), soit 101 patients dans le groupe des « exposés » et 788 patients dans le groupe des « non exposés ». Au total 889 patients ont donc été recrutés.

L'analyse des codes CIM-10 associés aux ALD et des diagnostics hospitaliers a permis d'exclure 12 patients du groupe des « exposés » et 24 du groupe des « non exposés ». Ceux-ci étaient a priori traités pour une autre pathologie auto-immune. Il n'existe pas d'ALD pour le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique. Ainsi, certains patients avaient des ALD de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite grave mais le code CIM-10 associé était un code de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique. L'accès à ces codes CIM-10 a donc permis de conserver ces patients. Certains patients avaient initialement une ALD avec un code CIM-10 de polyarthrite rhumatoïde puis ce code devenait un rhumatisme psoriasique. Ces patients ont été inclus dans notre étude. Enfin, les codes CIM-10 associés aux ALD nous ont permis d'exclure 2 autres patients du groupe des « non exposés » : l'un était traité pour ichtyose et l'autre pour kératose palmo-plantaire, par acitrétine et topique « spécifique » du psoriasis.

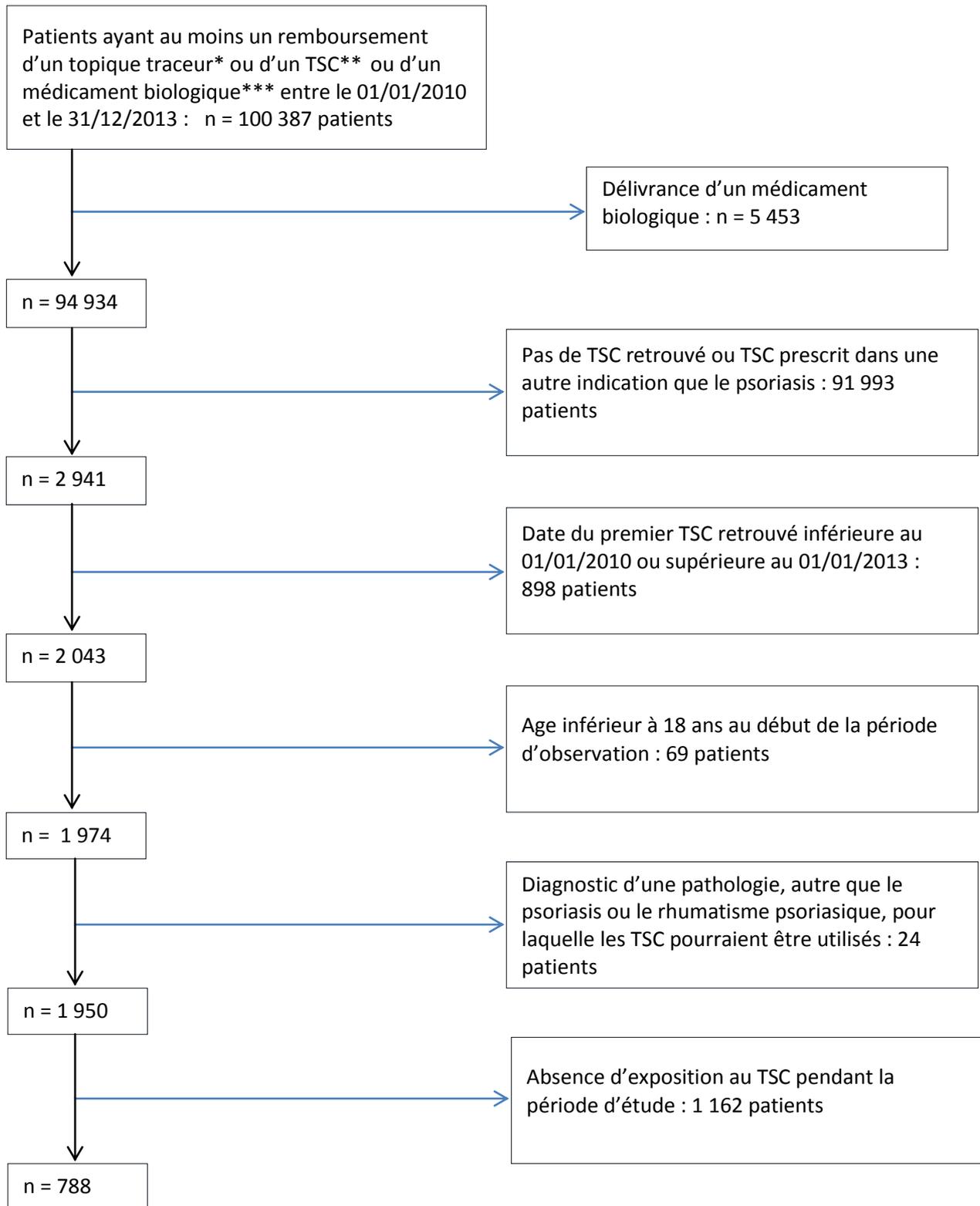


\* topique traceur : APSOR/CADITAR/CLOBEX/DAIVOBET/DAIVONEX/LACCODERM/SILKIS/XAMIOL/ZORAC

\*\* TSC (traitement systémique conventionnel) : acitrétine/ciclosporine/méthotrexate/photothérapie

\*\*\* médicaments biologiques : infliximab/adalimumab/étanercept/ustékinumab/golimumab

**Figure 3.** Flow-chart des patients « exposés »



\* topique traceur : APSOR/CADITAR/CLOBEX/DAIVOBET/DAIVONEX/LACCODERM/SILKIS/XAMIOL/ZORAC

\*\* TSC (traitement systémique conventionnel) : acitrétine/ciclosporine/méthotrexate/photothérapie

\*\*\* médicaments biologiques : infliximab/adalimumab/étanercept/ustékinumab/golimumab

**Figure 4.** Flow-chart des patients « non exposés »

➤ **Tableau 3.** Détails de consommation des différents médicaments biologiques

Schéma thérapeutique	Nombre de patients (%)
Un seul médicament biologique	79 (78,2)
Infliximab (REMICADE®)	13 (12.9)
Adalimumab (HUMIRA®)	20 (19.8)
Etanercept (ENBREL®)	9 (8.9)
Ustékinumab (STELARA®)	37 (36.6)
Plusieurs médicaments biologiques	22 (21,8)
Infliximab puis Etanercept	2 (2)
Infliximab puis Adalimumab	1 (1)
Infliximab puis Adalimumab puis Ustékinumab	1 (1)
Adalimumab puis Ustékinumab	1 (1)
Adalimumab puis Etanercept	1 (1)
Adalimumab puis Etanercept puis Ustékinumab	1 (1)
Etanercept puis Adalimumab	3 (3)
Etanercept puis Ustékinumab	6 (5.8)
Etanercept puis Adalimumab puis Golimumab (SIMPONI®)	1 (1)
Etanercept puis Adalimumab puis Ustékinumab	2 (2)
Ustékinumab puis Adalimumab	3 (3)

Le STELARA® était le médicament biologique le plus utilisé. Un patient sur deux en a reçu au moins une fois, souvent après avoir été traité par un voire deux autres médicaments biologiques (cf.

**Tableau 3).**

➤ **Tableau 4.** Comparaison des deux groupes pour les variables sociodémographiques, les comorbidités et les variables de confusion

Variables comparatives		Groupe des « exposés » (n = 101)	Groupe des « non exposés » (n = 788)	Significativité (p)
<b>Variables sociodémographiques</b>				
Age moyen en années (médiane)		48.5 (48.5)	49.7 (50.6)	0.48 †
Ecart-type (min-max)		14.6 (18.4-82.2)	16 (18.4-90.7)	
Sexe	N (%)			
<i>Femmes</i>		43 (42.6)	340 (43.2)	0.91 †
Décès	N (%)	0 (0)	4 (0.5)	1 †
CMU	N (%)	9 (8.9)	65 (8.3)	0.82 †
Régime	N (%)			0.46 †
<i>RG</i>		94 (93.1)	705 (89.5)	
<i>MSA</i>		2 (2)	39 (5)	
<i>RSI</i>		5 (4.9)	44 (5.6)	
Département	N (%)			0.08 †
<i>Ariège</i>		3 (2.9)	28 (3.6)	
<i>Aveyron</i>		7 (6.8)	47 (6)	
<i>Gers</i>		2 (1.9)	67 (8.5)	
<i>Haute Garonne</i>		45 (44.6)	353 (44.8)	
<i>Haute Pyrénées</i>		13 (12.6)	75 (9.5)	
<i>Lot</i>		1 (1)	24 (3.1)	
<i>Tarn</i>		10 (9.7)	105 (13.3)	
<i>Tarn et Garonne</i>		20 (19.4)	87 (11)	
<i>Autres départements</i>		0 (0)	2 (0.3)	
<b>Comorbidités</b>				
ALD	N (%)	78 (77.2)	329 (41.8)	< 0.0001 †
ALD augmentant le risque infectieux	N (%)	20 (19.8)	141 (17.9)	0.64 †
Diabète	N (%)	14 (13.9)	72 (9.1)	0.13 †

Hépatite B chronique	N (%)	1 (1)	0 (0)	0.11 ‡
Hépatite C chronique	N (%)	1 (1)	6 (0.8)	0.57 ‡
VIH	N (%)	0 (0)	2 (0.3)	1 ‡
Néoplasie	N (%)	2 (2)	43 (5.5)	0.13 †
Pathologie cardio-vasculaire	N (%)	37 (36.6)	274 (34.8)	0.71 †
Pathologie psychiatrique	N (%)	35 (34.7)	236 (30)	0.33 †
Pathologie respiratoire chronique	N (%)	17 (16.8)	100 (12.7)	0.25 †
<b>Variables de confusion potentielles</b>				
Événement infectieux pendant la période d'observation	N (%)	61 (60.4)	298 (37.8)	< 0.0001 †
Événement infectieux pendant la période d'observation (médicaments du screening infectieux exclus)	N (%)	53 (52.5)	297 (37.7)	0.0049 †
Événement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) pendant les 3 premiers mois de la période d'observation	N (%)	37 (36.6)	186 (23.6)	0.007 †
Événement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) pendant le premier mois de la période d'observation	N (%)	19 (18.8)	81 (10.3)	0.0178 †
Délivrance d'immunosuppresseurs autres que les TSC (période d'observation)	N (%)	29 (28.7)	144 (18.3)	0.0126 †
Délivrance d'immunosuppresseurs autres que les TSC (période d'étude, avant 1 <sup>er</sup> événement infectieux)	N (%)	11 (10.9)	150 (19)	0.0454 †
Nombre moyen de médicaments par patient pour 6 mois de période d'observation (médicaments anti-infectieux exclus)		11.03 (10)	9.2 (8)	0.0018 <i>f</i>
Ecart-type (min-max)		6.3 (0-33)	6.2 (0-47)	
Au moins une hospitalisation sur les 6 mois de la période d'observation	N (%)	44 (43.6)	115 (14.6)	< 0.0001 †

‡ Test de Student *f* Test de Wilcoxon † Test du Chi2 ‡ Test exact de Fischer

Le **Tableau 4** compare différentes données (sociodémographiques, comorbidités, variables de confusion potentielles) entre les groupes « exposés » et « non exposés ».

Les patients du groupe des « exposés » avaient un âge moyen de 48.5 ans contre 49.7 ans pour le groupe des « non exposés ». L'étendue pour la variable âge était plus importante dans le groupe des « non exposés » (72.3 ans) que dans le groupe des « exposés » (63.8 ans).

Dans les deux groupes, la majorité des patients étaient des hommes : 57.4 % pour le groupe des « exposés » et 56.8 % pour le groupe des « non exposés ».

On observait 4 décès durant la période d'accessibilité aux données dans le groupe des « non exposés », aucun dans le groupe des « exposés ».

Dans les deux groupes, environ un patient sur douze était bénéficiaire de la CMU : 8.9 % dans le groupe des « exposés » et 8.3 % dans le groupe des « non exposés ».

Dans les deux groupes, la majorité des patients dépendaient du régime général (93.1% dans le groupe des « exposés », 89.5% dans le groupe des « non exposés »), le régime social des indépendants ne regroupait qu'environ 5% des patients et le régime agricole (MSA : mutualité sociale agricole) moins de 5%.

Presque un patient sur deux était domicilié en Haute-Garonne dans les deux groupes. On notait plus de patients domiciliés dans le Tarn et Garonne dans le groupe des « exposés » et plus de patients domiciliés dans le Gers dans le groupe des « non exposés ».

Concernant les comorbidités, l'analyse des ALD (toutes ALD confondues : cf. **Annexe 8** pour l'intitulé des différentes ALD) montrait un plus grand pourcentage de patients sous ALD dans le groupe des « exposés » (77.2 %) que dans le groupe des « non exposés » (41.8 %). Les ALD en lien avec la pathologie psoriasis concernaient 39 patients (38.6%) chez les « exposés » contre 40 patients (5.1%) chez les « non exposés ». Le détail des ALD pour les 889 patients recrutés est en **Annexe 9**.

Nous avons sélectionné certaines ALD qui sont plus à même d'augmenter le risque infectieux d'un patient (cf. ci-dessous). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les pourcentages de patients présentant ces ALD dans chacun des groupes (groupe des « exposés » : 19.8 % des patients, groupe des « non exposés » : 17.9 % des patients).

## Liste des ALD augmentant le risque infectieux

- 2 Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
- 4 Bilharziose compliquée
- 5 Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
- 6 Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
- 7 Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé et infection par le VIH
- 8 Diabète de type 1 et diabète de type 2
- 14 Insuffisance respiratoire chronique grave
- 18 Mucoviscidose
- 19 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
- 28 Suites de transplantation d'organe
- 29 Tuberculose active et lèpre
- 30 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Pour les ALD codées 0 ou 31 ou 88 ou 98 ou 99 (qui ne correspondent pas à des pathologies déterminées), nous avons aussi recherché les diagnostics qui se rapportaient aux 12 ALD ci-dessus

Nous nous sommes focalisés sur certaines comorbidités qui pouvaient également favoriser les infections ou interférer dans l'initiation d'un médicament biologique : le diabète, la séropositivité au VIH, les infections chroniques par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, les pathologies cardiovasculaires, psychiatriques, respiratoires chroniques, les antécédents de néoplasie. Le **Tableau 5** décrit les différents types de cancer retrouvés en fonction du sexe. Dans le groupe des « exposés », on remarquait que les pourcentages de patients ayant des antécédents de néoplasie et séropositifs pour le VIH étaient moins importants que dans le groupe des « non exposés ». C'était l'inverse pour les autres comorbidités. Néanmoins, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ces différents pourcentages.

➤ **Tableau 5.** Types de cancer retrouvés en fonction du sexe

Genre (effectif)	Type de cancer
Hommes (28)	Bronche, colon, estomac, leucémie, lymphome, mélanome, os, polyglobulie, poumons, prostate, rectum, rein, sein, thrombocytose essentielle, tissus conjonctifs, vessie
Femmes (17)	Bronche, col de l'utérus, colon, leucémie, ovaire, poumons, sein ++, thyroïde, tissus lymphoïdes

En analysant le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement infectieux durant la période d'observation dans chacun des groupes, il ressortait une différence statistiquement significative entre les deux groupes. 60.4 % avaient développé au moins un événement infectieux dans le groupe des « exposés » contre 37.8 % dans le groupe des « non exposés ». Le pourcentage de patients ayant développé au moins un événement infectieux restait supérieur dans le groupe des « non exposés » lorsque l'on enlevait les médicaments du screening infectieux et également lorsqu'on se limitait au trois premiers mois ou au premier mois de la période d'observation. Ces différences étaient statistiquement significatives.

Un plus grand pourcentage de patients consommait au moins un immunosuppresseur (TSC exclus) durant la période d'observation dans le groupe des « exposés » (28.7 % contre 18.3 % dans le groupe des « non exposés »). Cette différence était statistiquement significative. Par contre, lorsqu'on étudiait ces pourcentages durant la période d'étude, la tendance était inversée : il y avait un pourcentage significativement plus important de patients consommant au moins un immunosuppresseur (TSC exclus) dans le groupe des « non exposés » (19% contre 10.9% dans l'autre groupe).

Les patients « exposés », durant la période d'observation et significativement, consommaient un plus grand nombre de médicaments différents (médicaments anti-infectieux exclus) : 11.03 contre 9.2 dans le groupe des « non exposés ». La proportion de patients ayant été hospitalisés au moins une fois était également significativement supérieure dans le groupe des « exposés » : 43.6% contre 14.6% dans le groupe des « non exposés ».

## B. Analyse comparative du risque infectieux : groupe des « exposés » versus groupe des « non exposés »

### a. Etude du délai d'apparition du premier événement infectieux par la méthode de Kaplan- Meier :

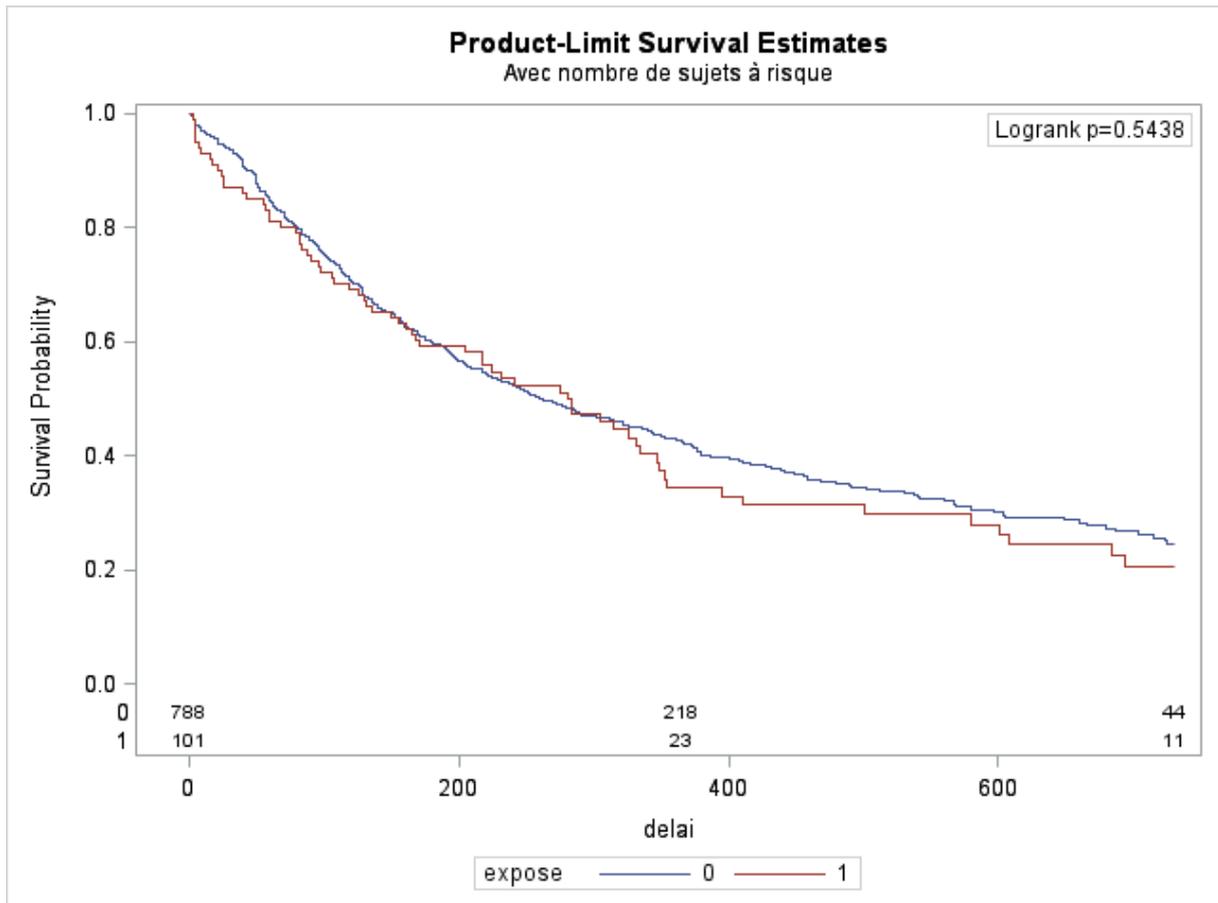
#### ➤ Tous événements confondus (ambulatoires et hospitaliers) avec une exposition fixe :

Dans le groupe des « exposés », 71 patients avaient subi au moins un événement infectieux (70.3% des patients) durant la période d'étude. Dans le groupe des « non exposés », le chiffre était de 500 patients (63.5%). Le délai de suivi moyen avant censure des patients était de 281.7 jours. Le délai médian avant censure de 218 jours. L'étendue était de 1259 jours (1 ; 1260). Cependant, plus de 90% des patients avaient un délai de suivi avant censure de moins de deux ans. Nous avons donc décidé

de censurer tous nos patients au bout de deux ans de suivi et d'étudier le risque infectieux uniquement sur les deux premières années d'exposition.

Parmi les 889 patients, 558 (62.8%) ont développé au moins un événement infectieux durant la période d'étude avec censure au bout de deux ans de suivi : 68 patients (67.3%) dans le groupe des « exposés » et 490 (62.2%) dans le groupe des « non exposés ». Ces deux proportions ne présentaient pas de différence statistiquement significative : le p du test du Chi2 était égal à 0.31.

Comme expliqué auparavant, nous avons exclu les événements infectieux qui correspondaient à une prise en charge antérieure au début de la période d'étude. Cela a modifié le délai d'apparition du premier événement infectieux de 27 patients, dont 14 patients du groupe des « exposés », et changé notre courbe de survie (cf. **Annexe 10**). Après modification des délais pour ces 27 patients, il n'y avait plus de différence statistiquement significative au niveau du délai d'apparition du premier événement infectieux entre les deux groupes (cf. **Figure 5**). En effet le p du test du log rank était supérieur à 0.05 ( $p = 0.544$ ). La médiane de survie était de 281 jours (IC95% = [171 ; 347]) dans le groupe des « exposés » contre 263 jours (IC95% = [227 ; 313]) dans le groupe des « non exposés ». La survie moyenne était de 325 jours pour les « exposés » et de 352.4 jours pour les « non exposés ».



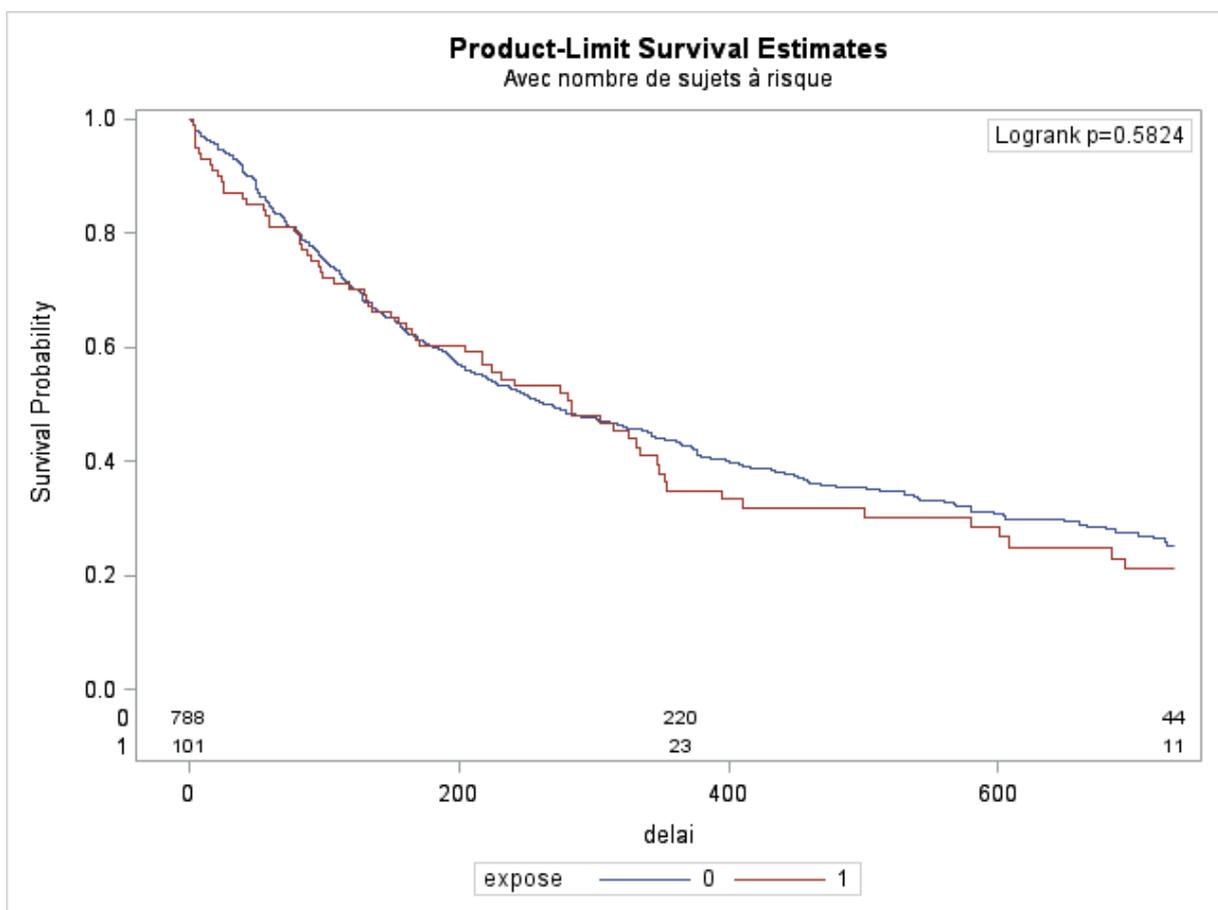
**Figure 5.** Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), tous événements infectieux confondus et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours)

- Tous événements confondus (ambulatoires et hospitaliers) avec une exposition variable :

Dix patients inclus dans le groupe des « non exposés » lors de l'étude de *Le Moigne et al* ont par la suite débuté un médicament biologique et avaient moins de 6 mois entre le dernier TSC et la première délivrance du médicament biologique. Ces patients, avec nos critères d'exposition passaient donc du groupe des « non exposés » au groupe des « exposés » lors de la première administration d'un médicament biologique. Il n'y avait pas de différence significative au niveau du délai d'apparition du premier événement infectieux entre le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés ». En effet, même si le Hazard Ratio était légèrement supérieur à 1 (1.102), l'intervalle de confiance contenait la valeur 1 (IC95% = [0.859 ; 1.415]) et le petit p était supérieur à 0.05 (0.45).

➤ En ne considérant que les événements ambulatoires :

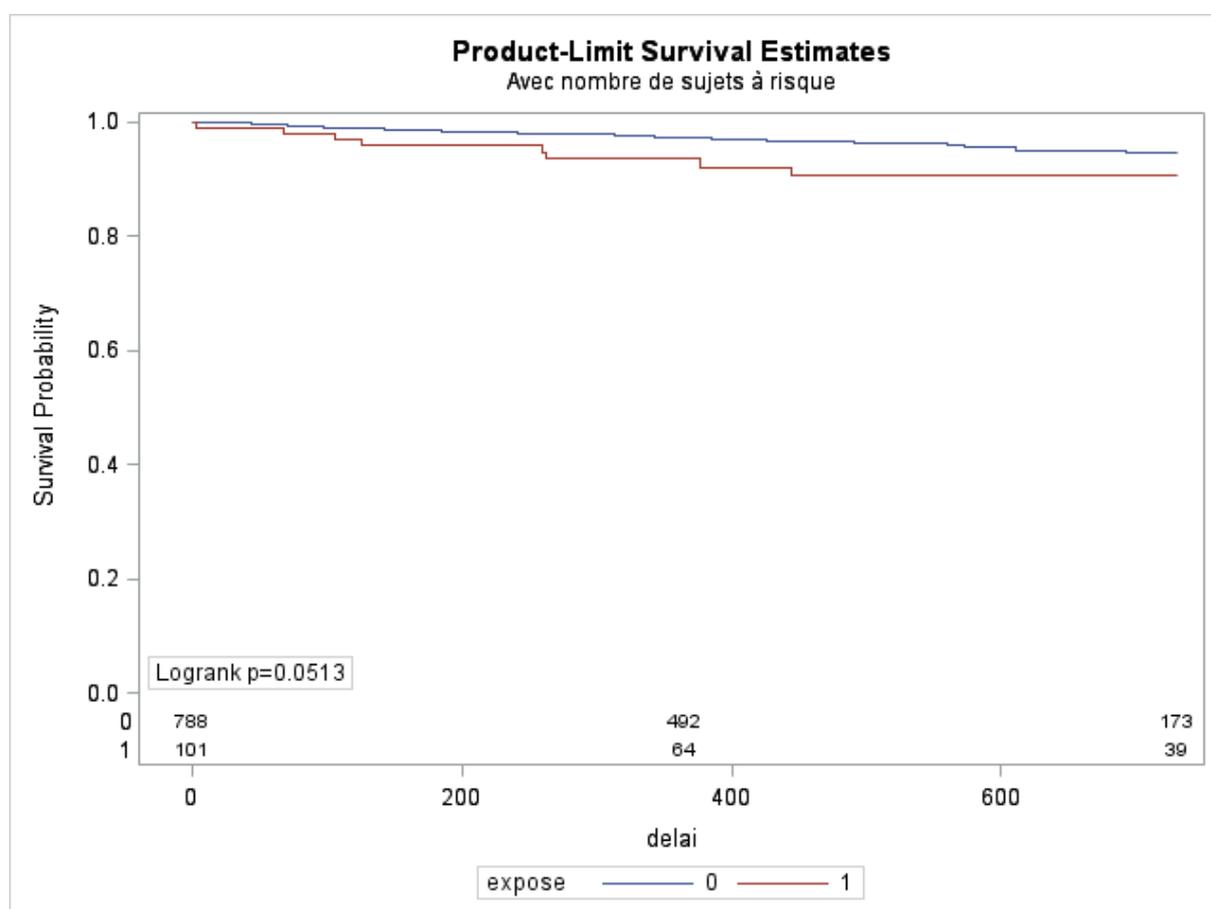
Pour prendre en compte le premier événement infectieux, nous avons considéré uniquement le premier proxy, c'est-à-dire les remboursements de médicaments anti-infectieux systémiques en ambulatoire. Dans ce cas, avec une censure au bout de deux ans, 67 (66.3%) patients « exposés » et 485 (61.6%) patients « non exposés » présentaient un événement infectieux. Ces deux proportions ne présentaient pas de différence statistiquement significative : le p du test du Chi2 était égal à 0.35. Les courbes de survie n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (cf. **Figure 6**). En effet le p du test du log rank était supérieur à 0.05 (p = 0.582).



**Figure 6.** Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), pour les événements infectieux en ambulatoire et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours)

➤ En ne considérant que les événements infectieux hospitaliers :

Pour prendre en compte le premier événement infectieux, nous avons considéré le deuxième et le troisième proxy, c'est-à-dire les diagnostics hospitaliers à type d'infection et les remboursements de médicaments anti-infectieux systémiques hors GHS. Dans ce cas, avec une censure au bout de deux ans, 8 (7.9 %) patients « exposés » et 27 (3.4 %) patients « non exposés » présentaient un événement infectieux (cf. **Tableau 6**). Ces deux proportions étaient significativement différentes : le p du test de Fischer était égal à 0.0496. Les courbes de survie n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (cf. **Figure 7**). En effet le p du test du log rank était supérieur à 0.05 ( $p = 0.051$ , c'est-à-dire très proche de la significativité).



**Figure 7.** Courbes de survie comparant le groupe des « exposés » (en rouge) au groupe des « non exposés » (en bleu), pour les événements infectieux hospitaliers et avec un suivi de 2 ans (730.5 jours)

➤ **Tableau 6.** Détail des événements infectieux hospitaliers dans le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés »

Groupes (nombre de patients)	Libellé des événements infectieux (nombre)
« Exposés » (8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Autres agents bactériens précisés, cause de maladies classées dans d'autres chapitres</li> <li>➤ Autres agents infectieux précisés, cause de maladies classées dans d'autres chapitres</li> <li>➤ Escherichia coli, cause de maladies classées dans d'autres chapitres</li> <li>➤ Infection des voies urinaires, siège non précisé</li> <li>➤ Infection localisée de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, sans précision (2)</li> <li>➤ Infection après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classée ailleurs</li> <li>➤ Septicémie à staphylocoques dorés</li> </ul>
« Non exposés » (27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abscess cutané, furoncle et anthrax du tronc (2)</li> <li>➤ Autres infections localisées précisées de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (2)</li> <li>➤ Appendicite aiguë (2)</li> <li>➤ Autres agents infectieux précisés, cause de maladies classées dans d'autres chapitres</li> <li>➤ Bronchite aiguë (4)</li> <li>➤ Erysipèle (3)</li> <li>➤ Escherichia coli, cause de maladies classées dans d'autres chapitres</li> <li>➤ Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées</li> <li>➤ Impétiginisation d'autres dermatoses</li> <li>➤ Infection à tænia saginata</li> <li>➤ Infection des voies urinaires, siège non précisé</li> <li>➤ Intertrigo érythémateux</li> <li>➤ Orchite, épидidymite et épидidymo-orchite, avec abcès</li> <li>➤ Pharyngite à streptocoques</li> <li>➤ Staphylococcus aureus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres (3)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse sans défaillance d'organe</li> <li>➤ Teigne du pied</li> </ul>
--	--

b. Etude du délai d'apparition du premier événement infectieux par un modèle de Cox :

➤ **Modèle de Cox en univarié :**

Pour étudier le lien entre les différentes variables décrites précédemment et le délai d'apparition du premier événement infectieux (ambulatoire ou hospitalier), nous avons décidé de réaliser un modèle de Cox. Les variables ALD et ALDinf n'ont pas été testés car elles regroupaient des morbidités décrites par d'autres variables. En raison du faible effectif (2 patients), la variable VIH a été exclue. Pour les mêmes raisons, nous avons regroupé les variables hépatite B et hépatite C.

➤ **Tableau 7. Résultats du modèle de Cox univarié non stratifié**

<b>Variab</b> les	<b>HR</b>	<b>IC 95</b>	<b>Significativité (p)</b>
âge	1.001	[0.996 ; 1.007]	0.6517
sexe	1.337	[1.132 ; 1.58]	<b>0.0006</b>
CMU	1.665	[1.263 ; 2.196]	<b>0.0003</b>
régime			0.3018
département			0.3351
Diabète	0.962	[0.726 ; 1.273]	0.7852
Hépatite B ou C chronique	2.709	[1.346 ; 5.455]	<b>0.0052</b>
Néoplasie	1.863	[1.326 ; 2.617]	<b>0.0003</b>
Pathologie cardio-vasculaire	1.168	[0.984 ; 1.388]	<b>0.0762</b>
Pathologie psychiatrique	1.421	[1.194 ; 1.692]	<b>&lt;.0001</b>
Pathologie respiratoire chronique	1.64	[1.301 ; 2.068]	<b>&lt;.0001</b>
Evénement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) durant la période d'observation	2.022	[1.711 ; 2.39]	<b>&lt;.0001</b>
Délivrance d'immunosuppresseurs autres que les TSC	1.585	[1.301 ; 1.930]	<b>&lt;.0001</b>
Délivrance d'immunosuppresseurs autres que les TSC (période d'étude)	0.970	[0.784 ; 1.202]	0.7833
Nombre moyen de médicaments par patient pour 6	1.049	[1.035 ; 1.063]	<b>&lt;.0001</b>

mois de période d'observation (médicaments anti-infectieux exclus)			
Au moins une hospitalisation sur les 6 mois de la période d'observation	1.298	[1.054 ; 1.6]	<b>0.0143</b>
Exposition	1.082	[0.839; 1.394]	0.3675

A la suite du modèle univarié, nous avons exclu les variables dont le p était supérieur à 0.25 (cf. **Tableau 7**). On a donc exclu le régime, le département de résidence et l'âge. Les autres variables étaient conservées pour le modèle multivarié. Nous avons choisi de forcer les variables suivantes : diabète, exposition aux médicaments biologiques et délivrance d'autres immunosuppresseurs pendant la période d'étude. Ces variables avaient un p supérieur à 0.25 mais étaient intéressantes pour l'analyse du risque infectieux : le diabète et les délivrances d'autres immunosuppresseurs pendant la période d'étude sont en effet connus pour être des facteurs de risque d'infection, l'exposition était notre variable d'intérêt. Nous avons délibérément choisi de ne pas forcer l'âge car l'augmentation du risque infectieux pour une augmentation d'une année était très faible (HR (Hazard Ratio) = 1.0001) et notre population avait peu de patients très âgés (> 80 ans).

➤ **Vérification des hypothèses :**

Pour la variable quantitative continue conservée à la suite du modèle univarié, c'est-à-dire le nombre de médicaments (médicaments anti-infectieux exclus) délivrés pendant la période d'observation, nous avons vérifié la log-linéarité. Cette variable pouvait être testée en continu car elle vérifiait l'hypothèse de log-linéarité.

Nous avons testé la proportionnalité des risques de chacune des variables du modèle prises une à une. Cette hypothèse était vérifiée pour toutes les variables, nous n'avons donc pas besoin de réaliser de stratification.

Il n'y avait pas de données manquantes : les 889 patients pouvaient donc être intégrés dans le modèle en multivarié.

➤ **Modèle de Cox en multivarié :**

Nous avons vérifié l'absence de colinéarité entre les différentes variables avant de débiter le processus d'élimination des variables par la méthode manuelle pas à pas descendante. Aucune

variable n'était colinéaire avec une autre et on pouvait donc garder toutes les variables dans notre modèle de Cox multivarié.

Après le processus d'élimination des variables par la méthode manuelle pas à pas descendante, il restait les variables du **Tableau 8**. Certaines variables avaient un p supérieur à 0.05 : elles ont été conservées car elles induisaient plus de 20% de variation des coefficients bêta des autres variables (variables de confusion ou modificateur d'effet).

➤ **Tableau 8.** Résultats du modèle de Cox multivarié non stratifié

<b>Variab</b> les	<b>HR</b>	<b>IC 95</b>	<b>Significativité (p)</b>
sexe	1.233	[1.041 ; 1.462]	<b>0.0155</b>
CMU	1.44	[1.082 ; 1.915]	<b>0.0123</b>
Diabète	0.703	[0.52 ; 0.95]	<b>0.0219</b>
Hépatite B ou C chronique	2.744	[1.349 ; 5.584]	<b>0.0053</b>
Néoplasie	1.702	[1.195 ; 2.424]	<b>0.0032</b>
Pathologie respiratoire chronique	1.183	[0.911 ; 1.535]	0.2073
Événement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) durant la période d'observation	1.735	[1.444 ; 2.083]	<b>&lt;.0001</b>
Nombre moyen de médicaments par patient pour 6 mois de période d'observation (médicaments anti-infectieux exclus)	1.026	[1.009 ; 1.043]	<b>0.0022</b>
Au moins une hospitalisation sur les 6 mois de la période d'observation	1.079	[0.858 ; 1.356]	0.5148
Exposition	0.935	[0.714 ; 1.224]	0.6227

Les variables suivantes étaient associées de manière significative au délai d'apparition du premier événement infectieux ( $p < 0.05$ ) : sexe, CMU, diabète, hépatite B ou C chronique, néoplasie, événement infectieux pendant la période d'observation, nombre de médicament (médicament anti-infectieux exclus) pendant la période d'observation. Les femmes avaient un risque d'événement infectieux 1.23 fois plus important que les hommes. Bénéficiaire de la couverture maladie universelle multipliait le risque d'événement infectieux par 1.44. Souffrir d'hépatite B ou C chronique multipliait le risque d'événement infectieux par 2.74, avec cependant une faible précision due au faible effectif de patients souffrant de ces pathologies. Les patients qui avaient des antécédents de néoplasie présentaient un risque d'événements infectieux 1.7 fois plus important que ceux qui n'avaient pas ce

type d'antécédents. Avoir eu au moins un événement infectieux durant les 6 mois de la période d'observation multipliait le risque infectieux par 1.74. La polymédication durant la période d'observation était également un facteur de risque d'apparition d'un événement infectieux pendant la période d'étude. Chaque médicament supplémentaire entraînait une augmentation de 1.03 du risque d'événement infectieux. Les patients diabétiques semblaient présenter un risque diminué d'événement infectieux (HR = 0.7) par rapport aux non diabétiques.

Nous avons recherché la présence d'interactions entre les différentes variables prises deux à deux. Nous avons mis en évidence une interaction entre le sexe et la variable néoplasie. Nous avons donc stratifié sur la variable sexe afin de mettre en évidence des différences au niveau des facteurs de risque d'apparition d'un événement infectieux entre les hommes et les femmes.

➤ **Modèle de Cox multivarié stratifié sur la variable sexe : groupe des femmes**

Après l'analyse univariée, deux variables ne respectaient pas l'hypothèse de proportionnalité des risques : le diabète et l'hépatite B ou C. Afin de les prendre en compte dans le modèle, nous avons testé à nouveau en univarié l'ensemble des autres variables en stratifiant sur le diabète et l'hépatite B ou C. Les variables dont le petit p était inférieur à 0.25 ont été incluses dans notre modèle multivarié stratifié sur le diabète et l'hépatite B ou C. Nous avons ensuite éliminé une à une les variables dont le p était supérieur à 0.05, par la méthode manuelle pas à pas descendante. Le modèle final incluait 3 variables (cf. **Tableau 9**).

➤ **Tableau 9. Résultats du modèle de Cox multivarié chez la femme, stratifié sur les variables hépatite B ou C et diabète**

<b>Variab</b> les	<b>HR</b>	<b>IC 95</b>	<b>Significativité (p)</b>
Événement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) durant la période d'observation	1.739	[1.34 ; 2.257]	<b>&lt;.0001</b>
Nombre moyen de médicaments par patient pour 6 mois de période d'observation (médicaments anti-infectieux exclus)	1.026	[1.003 ; 1.05]	<b>0.0276</b>
Exposition	1.194	[0.818 ; 1.743]	0.3588

Chez la femme, seules deux variables étaient associées de manière significative au délai d'apparition du premier événement infectieux : le nombre de médicaments délivrés pendant la période d'observation et le fait d'avoir eu au moins un événement infectieux durant cette même période.

L'exposition aux médicaments biologiques durant la période d'étude n'était pas associée à notre variable d'intérêt (délai d'apparition du premier événement infectieux). Pour une augmentation d'une unité du nombre de médicaments différents délivrés pendant la période d'observation, le risque d'apparition d'un événement infectieux durant la période d'étude était multiplié par 1.026. Avoir eu au moins un événement infectieux durant la période d'observation multipliait le risque d'apparition d'un événement infectieux durant la période d'étude par 1.739. Ces résultats prenaient en compte les variables hépatite B ou C et diabète puisque nous avons stratifié sur celles-ci. Cependant, le lien entre ces dernières et le délai d'apparition du premier événement infectieux ne pouvait pas être quantifié.

➤ **Modèle de Cox multivarié stratifié sur la variable sexe : groupe des hommes**

Après l'analyse univariée, une variable ne respectait pas l'hypothèse de proportionnalité des risques : les pathologies respiratoires chroniques. Afin de la prendre en compte dans le modèle, nous avons testé à nouveau en univarié l'ensemble des autres variables en stratifiant sur cette dernière. Les variables dont le petit p était inférieur à 0.25 ont été incluses dans notre modèle multivarié stratifié sur les pathologies respiratoires chroniques. Nous avons ensuite éliminé une à une les variables dont le p était supérieur à 0.05, par la méthode manuelle pas à pas descendante. Le modèle final incluait 5 variables (cf. **Tableau 10**).

➤ **Tableau 10. Résultats du modèle de Cox multivarié chez l'homme, stratifié sur la variable pathologie respiratoire chronique**

<b>Variabiles</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95</b>	<b>Significativité (p)</b>
Hépatite B ou C chronique	3.336	[1.364 ; 8.158]	<b>0.0083</b>
Néoplasie	1.866	[1.177 ; 2.958]	<b>0.008</b>
Événement infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) durant la période d'observation	1.759	[1.362 ; 2.273]	<b>&lt;.0001</b>
Nombre moyen de médicaments par patient pour 6 mois de période d'observation (médicaments anti-infectieux exclus)	1.026	[1.005 ; 1.047]	<b>0.0146</b>
Exposition	0.813	[0.567 ; 1.167]	0.2611

Chez l'homme, quatre variables étaient associées de manière significative au délai d'apparition du premier événement infectieux : le nombre de médicaments délivrés pendant la période d'observation, le fait d'avoir eu au moins un événement infectieux durant cette même période, les

antécédents de néoplasie et l'hépatite B ou C chronique. L'exposition aux médicaments biologiques durant la période d'étude n'était pas associée à notre variable d'intérêt (délai d'apparition du premier événement infectieux). Pour une augmentation d'une unité du nombre de médicaments différents délivrés pendant la période d'observation, le risque d'apparition d'un événement infectieux durant la période d'étude était multiplié par 1.026. Avoir eu au moins un événement infectieux durant la période d'observation multipliait le risque d'apparition d'un événement infectieux durant la période d'étude par 1.759. Souffrir d'hépatite B ou C chronique multipliait le risque d'événement infectieux par 3.336, avec cependant une faible précision due au faible effectif de patients souffrant de ces pathologies. Les patients qui avaient des antécédents de néoplasie présentaient un risque d'événements infectieux 1.866 fois plus important que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents. Ces résultats prenaient en compte la variable pathologie respiratoire chronique puisque nous avons stratifié sur celle-ci. Cependant, le lien entre cette dernière et le délai d'apparition du premier événement infectieux ne pouvait pas être quantifié.

### c. Etude des événements infectieux graves

En utilisant le proxy ciblant les événements infectieux graves (cf. § II.3.C.b) et toujours en limitant la période d'étude à 2 ans, on retrouvait 2 événements infectieux graves dans le groupe des « exposés » et 10 dans le groupe des « non exposés » (cf. **Tableau 11**). Cela correspondait à un nombre d'événements infectieux graves pour 1000 patients-années de 13.8 dans le groupe des « exposés » et de 9.9 dans le groupe des « non exposés ». Ces deux proportions n'étaient cependant pas significativement différentes ( $p = 0.42$ ).

#### ➤ **Tableau 11.** Détail des événements infectieux graves dans le groupe des « exposés » et le groupe des « non exposés » (suivi de deux ans)

Groupes (nombre de patients)	Libellé des événements infectieux graves (nombre de patients)
« Exposés » (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Délivrance de linézolide (ZYVOXID®) en comprimés de 600 mg</li> <li>➤ Septicémie à staphylocoques dorés</li> </ul>
« Non exposés » (10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Abscess cutané, furoncle et anthrax du tronc (2)</li> <li>➤ Appendicite aiguë (2)</li> <li>➤ Bronchite aiguë (2)</li> <li>➤ Erysipèle (2)</li> <li>➤ Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées</li> <li>➤ Orchite, épидидymite et épидидymo-orchite, avec abscess</li> </ul>

## C. Analyses descriptives des recommandations avant l'initiation d'un médicament biologique

### a. Vaccinations :

Chez les patients traités par médicament biologique, une vaccination antigrippale annuelle et une vaccination antipneumococcique avant l'instauration du médicament biologique ou au moins tous les 3 à 5 ans étaient recommandés (25). Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant la période de traitement par médicament biologique (cf. **Tableau 12**).

#### ➤ **Tableau 12.** Pourcentages de patients vaccinés durant les différentes périodes de suivi dans chacun des groupes

Type de vaccins	Groupe sous		Significativité (p)
	médicament biologique (%)	Groupe sous TSC (%)	
<b>Période d'observation</b>			
Grippe	4	2.9	0.54 †
Pneumocoque	7.9	1	<b>0.00013 †</b>
Vivants atténués	0	0.1	1 †
<b>Période d'étude</b>			
Grippe	17.8	8.3	<b>0.0019 †</b>
Pneumocoque	14.9	3.2	<b>&lt; 0.0001 †</b>
Vivants atténués	0	0.5	1 †

† Test du Chi2 ‡ Test exact de Fischer

### b. Recherche du VIH, du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C et de *Mycobacterium tuberculosis* :

Avant l'initiation d'un médicament biologique, les statuts du patient vis-à-vis du VIH, du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C et de l'agent responsable de la tuberculose doivent être recherchés, afin de limiter les risques de décompensation d'une maladie latente (cf. **Tableau 13**).

- **Tableau 13.** Pourcentages de patients ayant subi au moins un examen en lien avec la recherche de son statut VIH-hépatiteB/C-tuberculose, durant les différentes périodes de suivi, dans chacun des groupes

Germe recherché	Groupe sous		Significativité (p)
	médicament biologique (%)	Groupe sous TSC (%)	
<b>Période d'observation</b>			
VIH	18	4.2	<b>0.0003 †</b>
Virus de l'hépatite B	21.3	5.8	<b>0.0002 †</b>
Virus de l'hépatite C	21.3	5.1	<b>&lt; 0.0001 †</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	31.2	7.8	<b>&lt; 0.0001 †</b>
<b>Période d'étude</b>			
VIH	8.2	13.4	0.26 †
Virus de l'hépatite B	8.2	12.3	0.36 †
Virus de l'hépatite C	6.6	12.5	0.18 †
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14.8	15.4	0.9 †

† Test du Chi2 ‡ Test exact de Fischer

**NB :** La période d'étude correspond à une durée moyenne de 1.69 années chez les « exposés » et de 1.42 années chez les « non exposés ».

## 5. Discussion

### A. Rappel des principaux résultats

Nous avons recruté 101 patients dans le groupe des « exposés » et 788 dans le groupe des « non exposés ». Les patients ne présentaient pas de différence statistiquement significative concernant leurs données sociodémographiques. Dans les deux groupes, la majorité des patients était des hommes (sex ratio = 1.32), l'âge moyen était d'un peu moins de 50 ans. Le sexe ratio du psoriasis, tous stades confondus, est considéré comme étant égal à 1 (62). Dans notre étude portant sur les stades modéré à sévère, il était supérieur mais non significativement différent de 1. Même si une étude a affirmé que la gravité du psoriasis et le sexe n'étaient pas corrélés (63), de plus en plus de publications trouvent une proportion plus importante d'hommes dans les stades modérés à sévères (46, 64, 65).

Les « exposés » sont des patients dont le psoriasis est résistant aux traitements systémiques conventionnels, donc souffrant d'un psoriasis plus grave ou plus évolué. Le psoriasis est associé à des comorbidités comme l'obésité, les pathologies cardiaques, psychiatriques ou même le diabète (9). Si les patients « exposés » ont un psoriasis plus évolué, ils souffrent aussi peut-être plus des comorbidités citées ci-dessus. Néanmoins, on peut affirmer que les patients des deux groupes étaient comparables du point de vue de leurs comorbidités. En effet, les différences dans les proportions de patients souffrant des différentes comorbidités étudiées entre le groupe des « exposés » et des « non exposés » n'étaient pas statistiquement significatives. De plus, la différence significative au niveau du pourcentage de patients en ALD entre les deux groupes s'expliquait par les ALD liées à la maladie psoriasique, qui étaient beaucoup plus fréquentes dans le groupe des « exposés ». Lorsque l'on comparait la proportion de patients souffrant d'ALD liées à des maladies pouvant potentiellement augmenter le risque infectieux, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Nous avons retrouvé plus de patients diabétiques ou ayant des antécédents psychiatriques ou cardio-vasculaires chez nos patients (les deux groupes confondus) que dans la population générale (cf. **Tableau 14**), ces pathologies étant associées au psoriasis.

Le pourcentage de patients ayant des antécédents de néoplasie semblait plus faible dans le groupe des « exposés » que dans le groupe des « non exposés » (différence non significative) (cf. **Tableau 14**). Une tumeur solide dans les cinq dernières années constitue une contre-indication aux anti-TNF (66), les cancers cutanés et liquides sont présents dans la liste des effets indésirables des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des anti-TNF, il est donc normal que les cliniciens aient

moins tendance à prescrire des médicaments biologiques aux patients ayant des antécédents de néoplasie.

Durant la période d'observation, les « exposés » développaient significativement plus d'événements infectieux que les « non exposés », suggérant un risque infectieux basal plus important chez les « exposés ». Cependant, ces derniers recevaient significativement plus d'immunosuppresseurs (TSC exclus) que les « non exposés », sans doute en raison d'un échappement thérapeutique.

➤ **Tableau 14.** Comparaison des prévalences des différentes comorbidités des groupes « exposés » et « non exposés » et de la population générale en France

Pathologies	Groupe des « exposés » (%)	Groupe des « non exposés » (%)	Population Française (%)
Diabète	13.9	9.1	3.8 (diabète traité, année 2009 (67))
Hépatite B chronique	1	0	0.65 (année 2004, adultes (68))
Hépatite C chronique	1	0.8	0.84 (année 2004, adultes (68))
VIH	0	0.3	0.23 (année 2010 (69))
Néoplasie	2	5.5	2.17 (2012 (70))
Pathologie cardio-vasculaire	36.6	34.8	6.43 (2012, uniquement les ALD (71))
Pathologie psychiatrique	34.7	30	27 (Europe, sur une période de 1 an (72))
Pathologie respiratoire chronique	16.8	12.7	13.5 (prévalence de l'asthme + prévalence de la BPCO (73))

Notre étude a comparé le délai d'apparition du premier événement infectieux, chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère, entre un groupe exposé aux médicaments biologiques (les « exposés ») et un groupe exposé aux traitements systémiques conventionnels du psoriasis (les « non exposés »).

Si l'on s'intéresse au délai d'apparition du premier événement infectieux, en prenant en compte à la fois les événements hospitaliers et les événements ambulatoires, le fait d'être « exposé » ne semblait pas augmenter le risque infectieux par rapport au fait d'être « non exposé ». En effet, le p du test du log-rank était supérieur à 0.05. En intégrant les patients qui avaient une exposition variable, les conclusions étaient les mêmes (p = 0.4445).

Si l'on prend en compte uniquement les événements infectieux ambulatoires, l'« exposition » ne semblait pas augmenter le risque infectieux par rapport à la « non exposition » ( $p$  du test du log-rank égal à 0.582).

Si l'on prend en compte uniquement les infections hospitalières, le  $p$  du test du log-rank était non significatif mais très proche de la significativité ( $p = 0.051$ ). Il est donc possible que le délai d'apparition d'un événement infectieux hospitalier soit diminué chez les patients « exposés » par rapport aux patients « non exposés ». Le faible nombre d'événements infectieux hospitaliers entraîne peut-être un manque de puissance qui masque la significativité.

Nous avons également étudié les événements infectieux graves. Les patients « exposés » semblaient développer plus d'événements infectieux graves que ceux « non exposés ». En effet, l'incidence des événements infectieux graves était de 13.8 pour 1000 patients-années dans le groupe des « exposés » contre 9.9 pour 1000 patients-années dans le groupe des « non exposés ». Ces deux incidences n'étaient cependant pas significativement différentes. On retrouve une incidence d'événements infectieux graves proche de celle de l'étude de *Kimball A.B et al (2013)* (61) où 26.2 patients pour 1000 patients-année développaient un événement infectieux grave sous médicaments biologiques. Cependant, dans notre étude, la robustesse de notre incidence d'événements infectieux graves est faible en raison du petit nombre d'événements observés.

Après réalisation d'un modèle de Cox multivarié non stratifié avec comme variable d'intérêt le délai d'apparition d'un premier événement infectieux (ambulatoire ou hospitalier), l'exposition à un médicament biologique n'apparaissait pas comme une variable diminuant ce délai par rapport aux patients traités par traitements systémiques conventionnels ( $p = 0.62$ ). Les rares études observationnelles ayant étudié le risque infectieux des médicaments biologiques versus TSC dans le psoriasis (données des registres espagnol et italien) ne trouvent pas non plus de différence (43, 45, 46). Seule la publication la plus ancienne du registre espagnol concluait à un risque infectieux plus important avec les médicaments biologiques (44) mais les effectifs étaient faibles (662 patients les deux groupes confondus, manque de puissance) et les patients n'étaient suivis que pendant 1 an. Le risque relatif ajusté était de 23 (très forte augmentation du risque infectieux avec les médicaments biologiques par rapport aux TSC) mais ce résultat était imprécis car l'intervalle de confiance à 95% était très large ([3.2 ; 165.3]). Notre étude vient donc renforcer les résultats les plus récents des registres espagnol et italien qui sont rassurants quant au risque infectieux des médicaments biologiques dans le psoriasis à moyen terme. Notre étude est sans doute encore plus représentative des patients traités pour psoriasis modéré à sévère que l'étude espagnole car le registre espagnol utilise des données transmises par des hôpitaux volontaires alors que les données du SNIIR-AM

couvrent quasiment toute la population. Il est vrai qu'il semble y avoir un risque infectieux plus important avec les médicaments biologiques par rapport aux TSC dans la polyarthrite rhumatoïde mais les TSC ne sont pas stricto sensu les mêmes dans la polyarthrite et dans le psoriasis. Le risque infectieux est aussi sans doute plus important avec certains médicaments biologiques qu'avec d'autres (47) et les fréquences d'utilisation de chacun différentes d'une pathologie à l'autre. De plus, les résultats trouvés dans une pathologie ne sont pas toujours extrapolables à une autre pathologie (74). Les registres italien et espagnol ont étudié le risque infectieux chez les plus de 65 ans et il ne semble pas y avoir d'interaction entre l'âge et le risque infectieux, puisque le registre espagnol trouve des résultats similaires chez les moins de 65 ans et les plus âgés. Cela suggère un positionnement indépendant de l'âge des médicaments biologiques dans la stratégie de prise en charge du psoriasis. Si nos résultats sont confirmés lors d'une utilisation à long terme des médicaments biologiques, il est possible que ceux-ci soient de plus en plus utilisés en première intention dans la prise en charge d'une forme modérée à sévère de psoriasis. Cependant, les contraintes médico-économiques, l'incertitude sur les risques de cancer (75) et la crainte d'un épuisement de l'arsenal thérapeutique (apparition d'auto-anticorps contre les médicaments biologiques (76)) encouragent à repousser le plus possible l'usage de ces nouvelles thérapies.

Les variables suivantes étaient par contre significativement associées au délai d'apparition du premier événement infectieux : sexe, CMU, diabète, hépatite B ou C chronique, antécédents de néoplasie, événements infectieux (médicaments du screening infectieux exclus) durant la période d'observation et nombre de médicaments par patient durant la période d'observation (cf. **Tableau 8**). Le fait d'être une femme augmentait le risque d'apparition d'un premier événement infectieux. Les femmes ont tendance à consulter plus facilement un médecin que les hommes et se voient donc prescrire plus facilement des antibiotiques que les hommes (77). Cette différence peut donc s'expliquer par une différence de comportement entre les deux sexes. Le fait de bénéficier de la CMU augmentait également le risque de développer un premier événement infectieux. Nos résultats vont dans le sens d'une étude récente qui a montré que les populations les plus défavorisées en Ecosse consommaient plus facilement des antibiotiques (78). On peut penser que ce phénomène s'observe aussi en France. Skoog J et al. (79) ont trouvé une augmentation du nombre de prescriptions chez la femme et les sujets ayant un niveau socio-économique faible. Cela impliquerait donc plus de prescriptions d'antibiotiques chez ces sujets et pourrait expliquer l'association statistique que nous avons trouvée. Le fait de souffrir d'hépatite B ou C chronique augmentait le risque infectieux. On sait que la malnutrition entraîne l'immunodépression et une augmentation du risque infectieux (80, 81). On peut conjecturer que les patients souffrant de pathologies hépatiques chroniques sont plus à

même d'être insuffisants hépatiques, de souffrir d'hypoalbuminémie et donc de malnutrition. La maladie hépatique chronique peut entraîner un état inflammatoire qui pourrait accentuer la dénutrition (82). Les patients ayant des antécédents de néoplasie avaient également un risque infectieux majoré. Ces patients sont potentiellement plus à risque d'être dénutris et donc de développer des infections. On peut aussi souligner que les patients ayant une hépatite chronique ou des antécédents de cancer sont des patients fragilisés et donc logiquement plus à même de développer des infections.

Avoir développé au moins un événement infectieux durant la période d'observation diminuait le délai d'apparition du premier événement infectieux durant la période d'étude. Les patients qui ont développé un ou plusieurs événements infectieux durant la période d'observation formaient un groupe à risque, il n'est donc pas surprenant qu'ils aient développé un événement infectieux plus précocement durant la période d'étude. Les patients qui consommaient un plus grand nombre de médicaments différents durant la période d'observation étaient aussi plus à risque de développer un événement infectieux précoce durant la période d'étude. On sait que la polymédication est un signe de fragilité, et donc un facteur de risque d'infection, en particulier chez la personne âgée (83). Ces patients, polymédiqués durant la période d'observation, l'étaient sans doute toujours pendant la période d'étude. Il n'est donc pas surprenant que cette variable soit associée à un délai plus court avant l'apparition du 1<sup>er</sup> événement infectieux. Le diabète, pathologie qui augmente le risque d'apparition d'un événement infectieux (84) apparaissait paradoxalement comme un facteur protecteur dans notre étude. Les patients diabétiques de notre étude étaient peut-être d'autant plus suivis et donc équilibrés au niveau de leur glycémie. En cas de glycémie normale, le risque infectieux n'est pas plus important que chez un individu non diabétique. De plus, puisque ces patients savent qu'ils sont plus à risque de développer une infection, ils prennent peut-être plus de précautions (hygiène des mains, contact réduits avec les jeunes enfants, meilleure hygiène de vie...) et développent finalement moins d'infections que les non diabétiques.

Après réalisation d'un modèle de Cox multivarié stratifié sur le sexe, avec comme variable d'intérêt le délai d'apparition d'un premier événement infectieux (ambulatoire ou hospitalier), l'exposition à un médicament biologique n'apparaissait pas comme une variable diminuant ce délai par rapport aux patients traités par traitements systémiques conventionnels, chez l'homme comme chez la femme (cf. **Tableaux 9 et 10**). Pour les deux sexes, le fait d'avoir développé au moins un événement infectieux et la polymédication durant la période d'observation diminuaient le délai d'apparition du 1<sup>er</sup> événement infectieux durant la période d'étude. Pour ces deux variables, les Hazard Ratio ne variaient pas entre l'homme et la femme (cf. **Tableaux 9 et 10**). L'influence de

certaines variables n'a pas pu être mesurée en raison de la non-vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques : les pathologies respiratoires chroniques chez l'homme et le diabète ainsi que l'hépatite B ou C chronique chez la femme. La variable hépatite B ou C chronique était un facteur de risque dans la diminution du délai d'apparition du 1<sup>er</sup> événement infectieux dans le modèle non stratifié et chez l'homme. On peut formuler l'hypothèse que c'est aussi un facteur de risque chez la femme puisqu'il n'y a a priori aucune différence dans la physiopathologie de l'hépatite B ou C entre les 2 sexes. Les antécédents de néoplasie diminuaient le délai d'apparition du 1<sup>er</sup> événement infectieux chez l'homme et pas chez la femme. Chez la femme, on retrouvait surtout de l'hormonothérapie pour la prise en charge du cancer du sein alors que chez l'homme, les patients semblaient souffrir de cancers de pronostic plus péjoratifs (cf. **Tableau 5**). Les hommes pourraient donc être dans un état général plus altéré, plus dénutris du fait de leur cancer que les femmes. Cela pourrait expliquer que la variable antécédent de néoplasie ne soit associée au délai d'apparition du 1<sup>er</sup> événement infectieux que chez l'homme.

Concernant l'étude des recommandations avant l'instauration des médicaments biologiques, notre étude montre une faible couverture vaccinale des patients. Les patients du groupe des « exposés » étaient vaccinés significativement plus fréquemment contre le pneumocoque et contre la grippe (période d'étude) que les patients du groupe des « non exposés ». Cela va dans le sens de recommandations. Cependant, si l'on additionne les pourcentages de patients vaccinés durant la période d'étude et durant la période d'observation contre la grippe, on obtient moins de 22% de patients sur une période de 2.2 ans. Même s'il est possible que certaines vaccinations (hospitalières) ne soient pas retrouvées, on devrait obtenir des chiffres bien supérieurs si tous les patients sous médicaments biologiques recevaient une vaccination antigrippale annuelle. Pour la vaccination contre le pneumocoque, en admettant que les patients vaccinés pendant la période d'observation et ceux vaccinés durant la période d'étude ne soient pas les mêmes, on atteint dans le groupe médicament biologique une couverture de 23% sur une période de 2.2 ans en moyenne, soit 52% sur une période de 5 ans. On devrait là encore obtenir un pourcentage proche de 100% si tous les patients étaient vaccinés tous les 5 ans. En revanche, on ne retrouvait aucune vaccination par vaccins vivants pendant la période d'exposition au médicament biologique, ce qui va dans le sens des recommandations. Des études ont montré que la couverture vaccinale des patients sous médicaments biologiques était insuffisante (85, 86) mais à notre connaissance, aucune étude n'a étudié la couverture vaccinale des patients souffrant de psoriasis et traités par médicaments biologiques. Notre étude confirme que dans le psoriasis, comme cela a été montré pour d'autres maladies inflammatoires systémiques, la couverture vaccinale contre le virus de la grippe et le

pneumocoque est insuffisante si l'on se base sur les recommandations générales avant l'introduction d'un médicament biologique (25).

Durant la période d'observation, un pourcentage plus important de patients subissait un examen en lien avec la recherche du statut vis-à-vis du VIH, du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et de *Mycobacterium tuberculosis* dans le groupe des « exposés » que dans le groupe des « non exposés ». S'il est normal, en se basant sur les recommandations avant l'instauration d'un médicament biologique, que la recherche des 4 statuts infectieux ci-dessus soit réalisée durant la période qui précède le début du traitement par médicament biologique, les cliniciens réalisent souvent ce screening avant d'instaurer un TSC (87). Dans ce cas, il n'est plus nécessaire de réaliser le screening lorsque le patient change de traitement pour un médicament biologique. Cet argument explique en partie les faibles proportions de patients qui ont réalisé ces examens (entre 18 et 31% selon l'examen). Une partie des examens a aussi pu être réalisée plus de 6 mois avant l'instauration du médicament biologique, mais toujours dans un objectif de débiter un médicament biologique. De plus, les actes de biologie médicale réalisés dans les hôpitaux publics sont inclus dans les GHS et nous n'avons pas pu les exploiter dans notre analyse. Il est donc difficile de conclure quant à la proportion des patients qui ont subi les examens de screening avant de débiter le médicament biologique.

## B. Validité des résultats

### a. Forces de notre étude :

En utilisant les données du SNIIR-AM et du PMSI, nous avons accès à tous les remboursements de soins, à la fois hospitaliers et ambulatoires, de la région Midi-Pyrénées pour 3 régimes (RG, MSA, RSI). Cela permettait de réaliser une inclusion des patients atteints de psoriasis modéré à sévère sur pratiquement tous les habitants de la région Midi-Pyrénées, soit prêt de 3 millions d'habitants. Nous étions assurés d'utiliser les mêmes critères de sélection pour tous les malades de psoriasis de la région Midi-Pyrénées, contrairement à certains registres basés sur le volontariat. Le SNIIR-AM, en France, est l'une des sources les plus riches pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques (88).

### b. Limites de notre étude :

#### ➤ Biais de sélection :

La sélection des patients a été réalisée à l'aide d'un algorithme non validé, et par deux personnes différentes (Marie Le Moigne pour les patients de 2010 et Sylvain Couderc pour les autres). Dans un souci de spécificité et afin de construire une période d'exposition suffisante, les critères de sélection

ont entraîné l'élimination d'un grand nombre de patient. Les 788 patients sélectionnés sont ceux qui étaient traités en continu et pour lesquels on retrouvait également des médicaments topiques voire des diagnostics de psoriasis. C'était sans doute les patients les plus gravement atteints. La proportion importante, parmi nos patients sélectionnés, de patients souffrant des comorbidités associées au psoriasis va dans le sens de cette hypothèse.

➤ **Biais d'information :**

Pour l'étude du risque infectieux, nous n'avions pas accès aux données de délivrance des médicaments en automédication qui ne sont pas remboursés. Certains anti-infectieux à usage local (terbinafine, aciclovir) sont disponibles sans prescription médicale (89), nous avons donc décidé de rechercher uniquement les anti-infectieux systémiques, qui nécessitent toujours une prescription médicale. Nous n'avions pas non plus accès aux délivrances de médicaments anti-infectieux compris dans les GHS.

Pour l'étude du screening infectieux avant l'instauration d'un médicament biologique, nous n'avions pas accès aux examens de biologie médicale réalisés dans les hôpitaux publics lorsque ceux-ci étaient compris dans les GHS.

Nous avons cherché à recruter des patients incidents, c'est-à-dire de nouveaux utilisateurs de médicaments biologiques, en considérant la 1<sup>ère</sup> délivrance retrouvée d'un médicament biologique. Or, certains patients pouvaient avoir déjà reçu un médicament biologique avant l'année 2010 ou encore dans une autre région pour les patients qui ont déménagés.

La base de données administrative du SNIIR-AM couplé au PMSI fournit peu d'informations cliniques et paracliniques qu'il aurait été intéressant d'intégrer à notre modèle de Cox multivarié (poids de l'individu, ancienneté de la maladie, leucopénie éventuelle, insuffisance rénale éventuelle...). Il est aussi possible que certaines informations soient manquantes (demande de remboursements différée, c'est-à-dire plusieurs mois voire plusieurs années après l'administration et donc non retrouvées dans notre étude) voire erronées (spécialité du prescripteur renseignée par défaut comme généraliste lorsque celui-ci est hospitalier par exemple).

➤ **Biais d'interprétation :**

Les données du SNIIR-AM sont des données de délivrance et pas des données d'administration. Concernant les médicaments dermatologiques et les médicaments anti-infectieux, une étude de *Noize et al* (90) a montré que la concordance entre les données de remboursements et les données d'interrogatoire des patients était faible, suggérant une différence importante entre les

données de remboursement et l'exposition réelle des patients. Cependant, les délivrances de médicaments biologiques et de traitements systémiques conventionnels concernent des patients ayant un psoriasis sévère et nécessitant un traitement. Nous avons donc considéré que l'observance était correcte et que les médicaments délivrés étaient bien administrés. La délivrance d'un médicament anti-infectieux suggère un diagnostic d'infection par un médecin et nous suffisait donc pour rechercher des événements infectieux. Nous avons considéré que la date de délivrance et la date d'administration étaient identiques, ce qui n'est pas toujours exacte. Aussi, nous avons considéré qu'un patient était exposé aux effets pharmacodynamiques d'un médicament biologique jusqu'à 6 mois après la dernière administration. Cela peut introduire un biais de temps immortel. Il serait intéressant de réaliser un nouveau modèle en modifiant les critères définissant l'exposition (selon la demi-vie du médicament par exemple).

Les deux groupes paraissaient comparables d'un point de vue des variables sociodémographiques et des comorbidités. Nous avons réalisé un modèle de Cox multivarié pour ajuster sur des variables de confusion potentielles mais certaines variables de confusion, absentes de notre modèle, peuvent biaiser nos résultats.

Notre étude portait sur la population de la région Midi-Pyrénées. Cette population est-elle représentative de la population Française et nos résultats peuvent-ils être extrapolés à l'ensemble de la population Française ?

## C. Conclusion

Notre étude a permis d'isoler 889 patients souffrant de psoriasis modéré à sévère : 788 patients pris en charge par traitements systémiques conventionnels (groupe des « non exposés ») et 101 patients traités par médicaments biologiques (groupe des « exposés »). Les patients des 2 groupes étaient comparables d'un point de vue des données sociodémographiques et des comorbidités.

Dans notre étude, l'incidence des événements infectieux graves était de 13.8 pour 1000 patients-années dans le groupe des « exposés » contre 9.9 pour 1000 patients-années dans le groupe des « non exposés » (différence non statistiquement significative). Si l'on comparait le délai d'apparition d'un premier événement infectieux entre les 2 groupes (tous événements infectieux confondus, sur une période de 2 ans), le fait d'être « exposé » ne semblait pas diminuer ce délai par rapport au fait d'être « non exposé » (HR = 0.935, IC95% = [0.714 ; 1.224], p = 0.6227). Différentes variables augmentant le risque infectieux ont été mise en évidence : être une femme, bénéficier de la

CMU, l'hépatite B ou C chronique, les antécédents de néoplasie (chez l'homme), avoir eu au moins un événement infectieux durant la période d'observation et le nombre de médicaments différents consommés durant la période d'observation. La variable « exposition aux médicaments biologiques » vérifiait la proportionnalité des risques du modèle de Cox : le risque infectieux semblait donc constant au cours du temps. Notre étude a aussi montré que la proportion de patients traités par médicaments biologiques et vaccinés contre la grippe et contre le pneumocoque était insuffisante.

Concernant les infections hospitalières et les infections graves, il est possible que notre étude, par manque de puissance, soit passée à côté d'une différence entre les « exposés » et les « non exposés ». Il serait intéressant de continuer le suivi et le recrutement de nouveaux patients afin d'augmenter les effectifs dans chaque groupe, le nombre d'infections hospitalières et d'infections graves et la durée moyenne de suivi. Nous pourrions alors vérifier nos résultats et aussi analyser le risque infectieux pour chaque médicament biologique pris isolément. Concernant l'algorithme de sélection, il faudrait également le valider en réalisant la sélection suivant nos critères sur une population de patients ayant assurément un psoriasis.

## REFERENCES

1. Site grand public de la Société Française de Dermatologie : le psoriasis, 2014 [Internet]. Accessible à : [http://dermato-info.fr/article/Le\\_psoriasis](http://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis)
2. SMF FR: Artikeldetailansicht - Schweizerisches Medizin-Forum [Internet]. Accessible à : [http://medicalforum.ch/index.php?id=644&L=1&tx\\_topiccollection\\_tccollection%5Baction%5D=show&tx\\_topiccollection\\_tccollection%5Bcontroller%5D=Article&cHash=5b80fd677279e0a9c7e78c13658bec5d&tx\\_topiccollection\\_tccollection%5Barticle%5D=6528](http://medicalforum.ch/index.php?id=644&L=1&tx_topiccollection_tccollection%5Baction%5D=show&tx_topiccollection_tccollection%5Bcontroller%5D=Article&cHash=5b80fd677279e0a9c7e78c13658bec5d&tx_topiccollection_tccollection%5Barticle%5D=6528)
3. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63619.
4. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014; 3(1): 61-78.
5. Le psoriasis vulgaire: de la pathogenèse au traitement - 2006-23-124.pdf [Internet]. Accessible à : <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2006/2006-23/2006-23-124.pdf>
6. Microsoft Word - Score PASI.doc - PASI.pdf [Internet]. Accessible à : <http://www.abbviecare.fr/UserFiles/Documents/PASI.pdf>
7. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(1): 9-20.
8. 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; 170(2): 274-303.
9. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(1): 84-91.
10. Ståhle M. Psoriasis: in between the skin and the fat. *Exp Dermatol*. 2015; 24(3): 181-2.
11. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f5961.
12. Meyer N, Paul C, Feneron D, Bardoulat I, Thiriet C, Camara C, et al. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010; 24(9): 1075-82.
13. Kim GE, Seidler E, Kimball AB. A measure of chronic quality of life predicts socioeconomic and medical outcomes in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015; 29(2): 249-54.

14. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
15. Bédane C. Photodermatologie: photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Wolters Kluwer (France); 2008.
16. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(4): 616-23.
17. Palazzi C, D'Angelo S, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Safety of anti-tumor necrosis factor agents in psoriatic arthritis - an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(2): 191-6.
18. Kamangar F, Neuhaus IM, Koo JYM. An evidence-based review of skin cancer rates on biologic therapies. *J Dermatol Treat*. 2012; 23(4): 305-15.
19. Park S-H, Kim C-G, Kim J-Y, Choe J-Y. Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. *Rheumatol Int*. 2008; 28(5): 475-7.
20. Semble AL, Davis SA, Feldman SR. Safety and tolerability of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15(1): 37-43.
21. Site Thériaque [Internet]. Accessible à : [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php)
22. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J*. 2012; 59(7): C4480.
23. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol*. 1999; 30(2): 185-91.
24. Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42(3): 315-22.
25. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNF $\alpha$  antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013; 80(6): 574-81.
26. Rahier J-F, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaeert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010; 49(10): 1815-27.

27. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, Gluckman SJ, Van Voorhees AS. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6): 1003-13.
28. Heusele M, Clerson P, Guery B, Lambert M, Launay D, Lefevre G, et al. Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab. *Clin Rheumatol*. 2014; 33(6): 799-805.
29. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15(3): 165-80.
30. Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, et al. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2012; 12(13)-EHC144-EF.
31. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008; 159(3): 513-26.
32. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008; 158(3): 558-66.
33. Toussirot E, Michel F, Béreau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7: 369-77.
34. Lecluse LLA, Naldi L, Stern RS, Spuls PI. National registries of systemic treatment for psoriasis and the European « Psonet » initiative. *Dermatol Basel Switz*. 2009; 218(4): 347-56.
35. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke W-H, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2014; 12(1): 48-57.
36. Burden AD, Warren RB, Kleyn CE, McElhone K, Smith CH, Reynolds NJ, et al. The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *Br J Dermatol*. 2012; 166(3): 545-54.
37. Nijsten T, Wakkee M. Psocare: Italy shows the way in postmarketing studies. *Dermatol Basel Switz*. 2008; 217(4): 362-4.
38. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. [BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2011; 102(2): 132-41.
39. Schmitt-Egenolf M. PsoReg--the Swedish registry for systemic psoriasis treatment. The registry's design and objectives. *Dermatol Basel Switz*. 2007; 214(2): 112-7.

40. Sibilia J, Solignac M. [The experience of anti-TNF-alpha registries and observatories]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2010; 137(4 Suppl): 18-21.
41. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 2896-904.
42. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66(5): 742-51.
43. Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94(3): 293-7.
44. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. [BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2011; 102(2): 132-41.
45. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 (in press).
46. Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha Sebastián F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015; 29(1): 156-63.
47. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011; 306(21): 2331-9.
48. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 58(11): 1587-98.
49. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(4): 1125-33.
50. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAfety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(11): 1942-8.

51. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernandez S, Ortiz A, et al. *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(5): 854-9.
52. Rodríguez Lozano C. [Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER]. *Reumatol Clin*. 2011; 6S3: S1-6.
53. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD008341.
54. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(2): 380-6.
55. Suzuki M, Nishida K, Soen S, Oda H, Inoue H, Kaneko A, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2011; 16(6): 778-84.
56. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3): 529-35.
57. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(2): 229-34.
58. Le Moigne M, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bourrel R, Molinier L, Paul C, et al. Healthcare cost impact of biological drugs compared with traditional systemic treatments in psoriasis: a cohort analysis in the French insurance database. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014; 28(9): 1235-44.
59. Insee - Population - Évolution de la population totale au 1er janvier 2013 [Internet]. Accessible à : [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=7&ref\\_id=poptc02101](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=7&ref_id=poptc02101)
60. Martin-Latry K, Bégau B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19(3): 256-65.
61. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol*. 2014; 170(2): 366-73.

62. Farber EM, Peterson JB. Variations in the natural history of psoriasis. *Calif Med.* 1961; 95: 6-11.
63. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PCM, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006; 155(4): 729-36.
64. Fang H-Y, Liao W-C, Lin C-L, Chen C-H, Kao C-H. Association Between Psoriasis and Asthma: A Population-Based Retrospective Cohort Analysis. *Br J Dermatol.* 2014 (in press)
65. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63619.
66. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-entérologie : Tolérance aux biothérapies [Internet]. Accessible à : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/tolerance-aux-biotherapies>.
67. Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.
68. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson J-M, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol.* 2010; 82(4): 546-55.
69. Rapport\_Morlat\_2013 [Internet]. Accessible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
70. WHO. International Agency for Research on Cancer : globocan 2012 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Accessible à : [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
71. AMELI. Fréquence des ALD [Internet]. Accessible à : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>
72. WHO. Mental health: data and statistics [Internet]. Accessible à : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-statistics>
73. INVS. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France [Internet]. Accessible à : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

74. Burmester GR, Mease P, Dijkmans B a. C, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(12): 1863-9.
75. Kouklakis G, Efremidou EI, Pitiakoudis M, Liratzopoulos N, Polychronidis AC. Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF- $\alpha$  antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF- $\alpha$  blockers and cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7: 195-9.
76. Jullien D. [Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2012; 139 Suppl 2: S58-67.
77. Enquête québécoise sur les limitations d'activités 1998 [Internet]. Accessible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/incapacite/enquete-limitations-quebec.pdf>
78. Covvey JR, Johnson BF, Elliott V, Malcolm W, Mullen AB. An association between socioeconomic deprivation and primary care antibiotic prescribing in Scotland. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(3): 835-41.
79. Skoog J, Midlöv P, Beckman A, Sundquist J, Halling A. Drugs prescribed by general practitioners according to age, gender and socioeconomic status after adjustment for multimorbidity level. *BMC Fam Pract*. 2014; 15(1): 183.
80. Powers J, Samaan K. Malnutrition in the ICU patient population. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014; 26(2): 227-42.
81. Iliakis D, Kressig RW. [The relationship between malnutrition and immune]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique*. 2014; 71(1): 55-61.
82. Inflammation et état nutritionnel, 2006 [Internet]. Accessible à : <http://www.nephro-anca.com/upload/telechargements/61.pdf>
83. Bouteloup C. Polymédication et prise alimentaire. *Nutr Clin Métabolisme*. 2005; 19(1): 20-24.
84. Guillausseau P-J, Farah R, Laloi-Michelin M, Tielmans A, Rymer R, Warnet A. Urinary tract infections and diabetes mellitus. *Rev Prat*. 2003; 53(16): 1790-1796.
85. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(8): 1834-1840.
86. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008; 46(9): 1459-1465.

87. Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par méthotrexate [Internet]. Accessible à : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/information-patient/methotrexate-001900a05bcd6b72b8e85b3b02e5155a.pdf>
88. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2014 (in press).
89. Médicaments en accès direct - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Accessible à : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0).
90. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18(4): 310-319.

## **ANNEXES**

## Annexe 1. Lésions psoriasiques typiques



Psoriasis en gouttes



Psoriasis du cuir chevelu



Psoriasis des coudes



Psoriasis des ongles



Psoriasis palmoplantaire



Psoriasis inversé

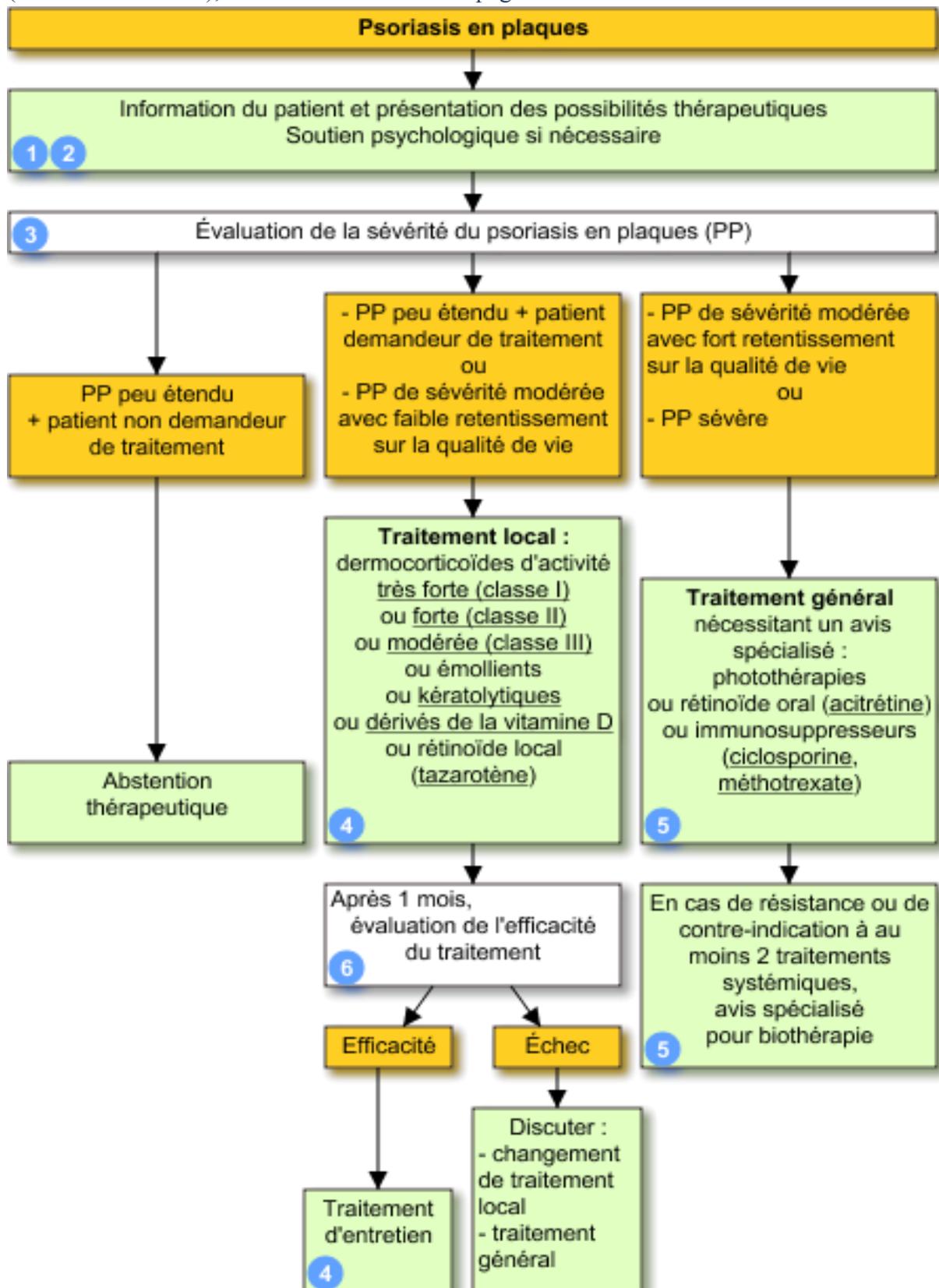


Psoriasis pustuleux



Erythrodermie psoriasique

**Annexe 2.** Arbre de décision dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte (source : Vidal reco), détails des numéros : cf. page suivante



## 1 Information sur le psoriasis

Il est nécessaire d'expliquer au patient la maladie, son évolution et les principes du traitement

## 2 Principes thérapeutiques

Le protocole thérapeutique doit être simple (éviter les ordonnances avec de trop nombreux produits et formes galéniques).

## 3 Évaluation de la sévérité

La sévérité du psoriasis en plaques étant largement subjective, on doit tenir compte de son retentissement sur la qualité de vie (préjudices esthétique, professionnel, relationnel), de l'étendue des lésions (pourcentage de surface corporelle atteinte), de la sévérité clinique de la maladie, de la résistance aux traitements antérieurs.

Des scores évaluent la qualité de vie (DLQI) et la gravité clinique (PASI).

Le [score DLQI](#) (Dermatology Life Quality Index) est une échelle d'évaluation de la qualité de vie du patient. Dix questions sont posées au patient : impact esthétique, impact sur sa profession, sur ses loisirs, sa vie sexuelle, sociale. Le résultat se situe entre 10 et 30 ; plus il est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère.

## 4 Traitements locaux

Émoullissants, kératolytiques, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D et un rétinoïde (le tazarotène) peuvent être utilisés, seuls ou associés entre eux en fonction de la localisation et de l'étendue des lésions.

Le tazarotène est particulièrement indiqué pour les plaques peu nombreuses et fixes.

La galénique du produit doit être adaptée à la localisation et à l'aspect des lésions : lotion, gel ou shampooing sur le cuir chevelu, pommade en cas de lésions très kératosiques, crème sur les lésions peu squameuses ou les plis.

## 5 Traitements généraux

Ils relèvent d'une prescription spécialisée : traitements systémiques (acitrétine, méthotrexate, ciclosporine) et photothérapies (PUVA et UVB à spectre étroit), et sont indiqués en cas de fort retentissement sur la qualité de vie (DLQI  $\geq$  10), de sévérité des lésions (PASI  $\geq$  10 ou surface corporelle atteinte  $\geq$  10 %) et de résistance aux traitements locaux.

Les médicaments biologiques (étanercept, adalimumab, infliximab et ustékinumab) sont indiqués en cas de contre-indication ou inefficacité des traitements précédents. Leur initiation doit être hospitalière.

## 6 Efficacité du traitement

Elle est jugée sur la satisfaction du patient (compromis entre contrainte du traitement, tolérance, efficacité réelle et amélioration ressentie, soit DLQI  $<$  5) et sur l'amélioration clinique (pourcentage de surface corporelle et PASI pour les formes sévères). L'amélioration est franche si l'amélioration du score PASI  $\geq$  75 % du score initial.

**Annexe 3.** Classes thérapeutiques du psoriasis (source : Vidal-Thériaque)

Classes thérapeutiques	Sous classes	Molécules
Traitements locaux (topiques) +/- AINS dans le rhumatisme psoriasique	Analogues vitamine D	Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcidol
	Chlorméthine	
	Corticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>activité modérée</i> : Désonide</li> <li>- <i>activité forte</i> : Bétaméthasone, Hydrocortisone, Fluticasone, Difluprednate, Diflucortolone</li> <li>- <i>activité très forte</i> : Bétaméthasone + propylène glycol, Clobétasol</li> </ul>
	Photosensibilisants	Méthoxsalène
	Réducteurs	Huile de cade
	Rétinoïdes	Tazarotène
Traitements systémiques +/- AINS dans le rhumatisme psoriasique	Traitements systémiques conventionnels	Méthotrexate Ciclosporine Acitrétine + Photothérapie et ses agents sensibilisants (méthoxsalène : MELADININE®)
	Médicaments biologiques	Etanercept Adalimumab Infliximab Golimumab Ustékinumab

#### Annexe 4. Description des médicaments biologiques utilisés dans le psoriasis

Médicaments biologiques ayant l'AMM dans le psoriasis (date AMM)	Pharmacodynamie	Indications de l'AMM (taux de remboursement)	Schéma d'administration
Etanercept ENBREL® (2003)	Dimère humain constitué du récepteur soluble du TNFalpha et d'un fragment Fc d'une IgG1	Psoriasis en plaques modéré à sévère, Rhumatisme psoriasique (65%)	50-100 mg par semaine en SC
Adalimumab H UMIRA® (2005)	Ac monoclonal IgG1 humain recombinant anti TNFalpha	Psoriasis en plaques modéré à sévère, Rhumatisme psoriasique (65%)	1 injection à 80 mg en SC la première semaine puis 40 mg une semaine/2
Infliximab = REMICADE® (2006)	Ac monoclonal chimérique humain/murin anti TNFalpha	Psoriasis en plaques modéré à sévère, Rhumatisme psoriasique	5 mg/kg en perfusion IV à S1-S2-S6 puis toutes les 8 semaines
Golimumab = SIMPONI® (2012)	Ac monoclonal humain anti TNFalpha	Rhumatisme psoriasique (65%)	50 mg par mois en SC
Ustékinumab = STELARA® (2009)	Ac monoclonal IgG1 humain anti IL-12 et 23	Psoriasis en plaques modéré à sévère, Rhumatisme psoriasique (65%)	45 mg ou 90 mg (si poids > 100 kg) en SC à S1-S5 puis tous les 3 mois

### Annexe 5. Coût des médicaments biologiques utilisés dans le psoriasis

Médicaments biologiques ayant l'AMM dans le psoriasis	Coût annuel pour la sécurité sociale (2012, toutes indications confondues, source MEDIC'AM, euros) *prix d'une unité en officine (dosage), euros, source Thériaque	Coût mensuel en euros (posologie usuelle)
Etanercept = ENBREL®	205.8 millions *989 (50mg)	4 injections à 50mg →3956
Adalimumab = HUMIRA®	262 millions *943 (40mg)	2 injections à 40mg →1886
Infliximab = REMICADE®	Réservé usage hospitalier, hors GHS *tarif de responsabilité = 482 (100mg)	Non Applicable
Golimumab = SIMPONI	2.02 millions *937 (50mg)	1 injection à 50 mg →937
Ustékinumab = STELARA®	17.5 millions *3122 (45mg)	1 injection tous les 3 mois →1041

### Annexe 6. Temps d'exposition à chacun des médicaments biologiques ou des TSC

PA	Demi-vie maximum → temps d'élimination	remarques PK
acitrétine	96 h acitrétine, 123 h métabolite actif, 99% éliminé en 36J (1,2mois)	pas de grossesse dans les 2M qui suivent l'arrêt voire 2 ans après
méthotrexate	2-3h --> 21h	pas de grossesse dans les 6M qui suivent l'arrêt
ciclosporine	20h --> 140h (5,8J)	pas d'informations
photothérapie	Non Applicable	Non Applicable
étanercept	3 J --> 21J (0,7mois)	pas d'allaitement ni de grossesse dans les 3S qui suivent l'arrêt
ustékinumab	32 J --> 224J (7,5mois)	pas d'allaitement ni de grossesse dans les 15S qui suivent l'arrêt
adalimumab	14 J --> 98J (3,3mois)	pas d'allaitement ni de grossesse dans les 5M qui suivent l'arrêt
influximab	9,5 J --> 66,5J (2,2mois) Mais détection dans sérum possible jusqu'à 28 S	pas d'allaitement ni de grossesse dans les 6M qui suivent l'arrêt
golimumab	15 J --> 105J (3,5mois)	pas d'allaitement ni de grossesse dans les 6M qui suivent l'arrêt

### Annexe 7. Détail du nombre de codes CIP d'intérêt (proxy 1) pour l'étude du risque infectieux des médicaments biologiques dans le psoriasis

Groupe ATC	Nombre de molécules actives	Nombre de spécialités = nombre de code CIP
J01	144	814
J02	11	103
J04	16	25
J05	51	171
P	72	82
TOTAL	294	1463 (ajout des spécialités retirées du marché entre 2010 et 2013)

## Annexe 8. Codes et intitulés des différentes ALD

- 0 Sans Objet
- 1 Accident vasculaire cérébral invalidant
- 2 Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
- 3 Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
- 4 Bilharziose compliquée
- 5 Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
- 6 Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
- 7 Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé et infection par le VIH
- 8 Diabète de type 1 et diabète de type 2
- 9 Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont Myopathie), Epilepsie grave
- 10 Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles, acquises sévères
- 11 Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
- 12 Hypertension artérielle sévère
- 13 Maladie coronaire
- 14 Insuffisance respiratoire chronique grave
- 15 Maladie d'Alzheimer et autres démences
- 16 Maladie de Parkinson
- 17 Maladies métaboliques héréditaires (MMH) nécessitant un traitement prolongé spécialisé
- 18 Mucoviscidose
- 19 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
- 20 Paraplégie
- 21 Vascularites, Lupus érythémateux systémique, Sclérodermie systémique
- 22 Polyarthrite rhumatoïde évolutive
- 23 Affections psychiatriques de longue durée
- 24 Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique évolutives
- 25 Sclérose en plaques
- 26 Scoliose idiopathique structurale évolutive
- 27 Spondylarthrite grave
- 28 Suites de transplantation d'organe
- 29 Tuberculose active et lèpre
- 30 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique
- 31 (forme grave d'une maladie, ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave, ne figurant pas sur la liste des ALD)
- 88 Valeur Inconnue
- 98 Transcodage
- 99 Affections hors liste ou ald non ventilées

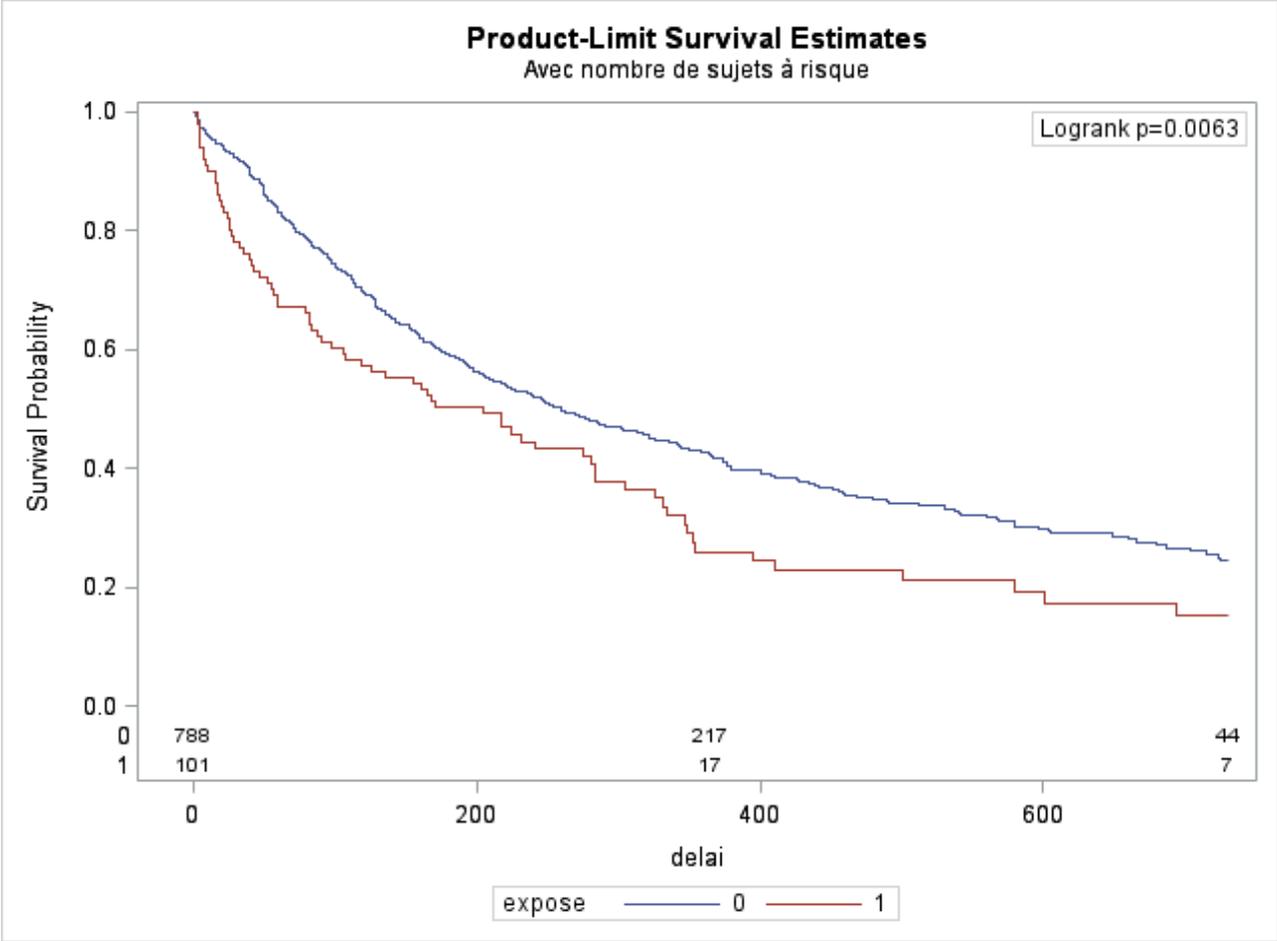
**Annexe 9.** Détails des ALD des 889 patients recrutés

Numéro ALD (intitulé) <i>CIM-10 associées</i>	Groupe des « exposés » (n = 101) Nombre - Effectif (pourcentage) <i>nombre</i>	Groupe des « non exposés » (n = 788) Nombre - Effectif (pourcentage) <i>nombre</i>
0 (sans objet) Dont : <i>psoriasis arthropathique (M07.0-M07.3*, M09.0*)</i> <i>arthropathies psoriasiques et entéropathiques</i> <i>psoriasis</i> <i>psoriasis pustulaire généralisé</i> <i>psoriasis, sans précision</i> <i>psoriasis vulgaris</i> <i>autres psoriasis</i>	72-57 (56.4)    3 35 1	276-183 (23.2) 1 1 33  1 1 1
1 (Accident vasculaire cérébral invalidant)	2-2 (2)	6-5 (0.6)
2 (Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques)	0-0 (0)	1-1 (0.1)
3 (Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques) anévrisme cérébral, (non rompu)	2-2 (2)	17-15 (1.9)
5 (Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves)	1-1 (1)	20-17 (2.2)
6 (Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses)	2-2 (2)	14-13 (1.7)
7 (Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé et infection par le VIH)	0-0 (0)	4-3 (0.4)
8 (Diabète de type 1 et diabète de type 2)	13-12 (11.9)	72-63 (8)

9 (Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont Myopathie), Epilepsie grave)	0-0 (0)	5-5 (0.6)
12 (Hypertension artérielle sévère)	1-1 (1)	20-20 (2.5)
13 (Maladie coronaire)	6-4 (3.9)	37-35 (4.4)
14 (Insuffisance respiratoire chronique grave)	4-4 (3.9)	10-10 (1.3)
15 (Maladie d'Alzheimer et autres démences)	0-0 (0)	2-2 (0.3)
16 (Maladie de Parkinson)	0-0 (0)	3-3 (0.4)
17 (Maladies métaboliques héréditaires (MMH) nécessitant un traitement prolongé spécialisé)	0-0 (0)	2-2 (0.3)
19 (Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif)	0-0 (0)	3-3 (0.4)
21 (Vascularites, Lupus érythémateux systémique, Sclérodémie systémique)	0-0 (0)	2-2 (0.3)
22 (Polyarthrite rhumatoïde évolutive) Dont : <i>arthropathies psoriasiques et entéropathiques</i> <i>psoriasis arthropathique (M07.0-M07.3*, M09.0*)</i>	22-20 (19.8)  17  2	29-29 (3.7)  27
23 (Affections psychiatriques de longue durée)	11-9 (8.9)	45-38 (4.8)
25 (Sclérose en plaques)	0-0 (0)	1-1 (0.1)
27 (Spondylarthrite grave)	1-1 (1)	1-1 (0.1)
29 (Tuberculose active et lèpre)	0-0 (0)	1-1 (0.1)
30 (Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique)	2-2 (2)	41-38 (4.8)
31 (forme grave d'une maladie, ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave, ne figurant pas sur la liste des ALD)	1-1 (1)	6-6 (0.8)

Dont : <i>psoriasis</i>		2
<i>psoriasis vulgaris</i>		1
<i>psoriasis, sans précision</i>	1	1
98 (Transcodage)	0-0 (0)	5-5 (0.6)
Dont : <i>psoriasis</i>		1
99 (Affections hors liste ou ALD non ventilées)	1-1 (1)	3-3 (0.4)

**Annexe 10.** Courbe de survie avant suppression des événements infectieux ayant commencé avant la période d'étude



# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES .....	2
SOMMAIRE DE LA THESE.....	5
REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS .....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES ANNEXES.....	13
THESE.....	14
REFERENCES.....	71
ANNEXES .....	79
TABLE DES MATIERES .....	93
SERMENT DE GALIEN.....	94
RESUME.....	95
ABSTRACT.....	97

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

# RESUME

## Introduction

Le psoriasis modéré à sévère touche près de 0.5% de la population. Sa prise en charge repose sur les traitements systémiques conventionnels (TSC : photothérapie, acitrétine, méthotrexate et ciclosporine) et en seconde intention sur les médicaments biologiques (étanercept, infliximab, ustékinumab, adalimumab, golimumab). Ces derniers, particulièrement coûteux, peuvent exacerber une infection aiguë ou réactiver une infection latente. Les résultats des études (principalement des essais cliniques) comparant le risque infectieux des TSC et des médicaments biologiques sont divergents. Aucune étude observationnelle sur ce risque n'a été réalisée en France.

Notre étude avait pour objectif principal de comparer le risque infectieux lié à la consommation de médicaments biologiques versus TSC, dans une population de patients majeurs traités pour psoriasis modéré à sévère en Midi-Pyrénées.

## Méthodes

Nous avons réalisé une cohorte historique à partir des données du SNIIR-AM (Système Nationale d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie) couplé au PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) pour la région Midi-Pyrénées du 01/01/2010 au 31/12/2013. Nous avons sélectionné des patients majeurs traités de manière incidente pour psoriasis modéré à sévère. Durant une période d'observation de 6 mois, tous les patients étaient pris en charge par TSC. Puis débutait la période d'étude durant laquelle certains continuaient les TSC (« non exposés ») et d'autres changeaient pour un médicament biologique (« exposé »). Nous avons réalisé une analyse de survie sur le premier événement infectieux, pendant une période allant jusqu'à 6 mois après la dernière dispensation de TSC ou de médicament biologique. Un événement infectieux correspondait à une délivrance ambulatoire ou hospitalière d'un médicament anti infectieux systémique ou à un diagnostic hospitalier d'infection.

## Résultats

Nous avons sélectionnés 101 patients « exposés » et 788 patients « non exposés », comparables du point de vue des données sociodémographiques et des comorbidités. Dans notre modèle de Cox multivarié (tous événements infectieux confondus, sur une période de 2 ans), l'« exposition » ne diminuait pas le délai d'apparition du premier événement infectieux par rapport à la « non exposition » (HR = 0.935, IC95% = [0.714 ; 1.224], p = 0.6227). Etre une femme (HR = 1.233),

bénéficier de la CMU (HR = 1.44), souffrir d'hépatite B ou C chronique (HR = 2.744), les antécédents de néoplasie (HR = 1.702), avoir eu un événement infectieux durant la période d'observation (HR = 1.735), ainsi que le nombre de médicaments différents consommés durant la période d'observation (HR = 1.026) augmentaient significativement le risque infectieux.

### **Conclusion**

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de risque infectieux entre les TSC et les médicaments biologiques. Ce risque semble constant les 2 premières années d'utilisation (proportionnalité des risques respectée). Il serait intéressant de recruter d'autres patients pour renforcer la validité de notre étude.

# ABSTRACT

## Introduction

Moderate to severe psoriasis affects 0.5 % of general population. The management of this disease is based on traditional systemic treatments (TST: phototherapy, acitretin, methotrexate and cyclosporin) and, in second line, on biological drugs (etanercept, infliximab, ustekinumab, adalimumab, golimumab). Biological drugs are very expensive and can exacerbate an acute infection or reactivate a latent infection. The studies (mainly clinical trials) comparing the risk of infection caused by TST versus biologic drugs show divergent conclusions. No such observational study has been conducted in France to date.

Our work aimed at comparing the infectious risk due to consumption of biological drugs versus TST, in an adult population treated against moderate to severe psoriasis in Midi-Pyrénées.

## Methods

We built a retrospective observational cohort study from the French health insurance database in the Midi-Pyrénées area using data from 01/01/2010 to 12/31/2013. We selected adults patients newly treated for moderate to severe psoriasis. During a 6-month period all patients were treated by TST. Then the study period began in which some patients continued the TST (« unexposed ») and others changed to biological drugs (« exposed »). We realized a survival analysis on the first infectious event, during a period of time until 6 months after the last TST or biological drug dispensation. An infectious event corresponded to an anti-infective drug delivery or a hospital diagnosis of infection.

## Results

We selected 101 « exposed » patients and 788 « unexposed » patients. The 2 groups had similar socio-demographic and comorbidity data. In our multivariate Cox model (all infectious events included, study period of 2 years), « exposure » did not decrease the time frame of the first infectious event compared with « non-exposure » (HR = 0.935, 95% confidence interval = [0.714; 1.224], p = 0.6227). We found factors increasing the risk of infection: being female (HR = 1.233), economic deprivation (HR = 1.44), chronic hepatitis B or C (HR = 2.744), history of cancer (HR = 1.702), at least one infectious event during the observation period (HR = 1.735) and the number of different drugs during the observation period (HR = 1.026).

## **Conclusion**

We did not find any difference of infective risk between the biological drugs and the TST. This risk seems to be constant during the first two years of exposure (proportionality of risks respected). It would be interesting to recruit others patients to enhance the validity of our study.

