



HAL
open science

Risques infectieux à fort impact des nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices dans le psoriasis : étude pharmaco-épidémiologique à partir des données du SNDS

Laetitia Penso

► **To cite this version:**

Laetitia Penso. Risques infectieux à fort impact des nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices dans le psoriasis : étude pharmaco-épidémiologique à partir des données du SNDS. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2022. Français. NNT : 2022PA120069 . tel-04345036

HAL Id: tel-04345036

<https://theses.hal.science/tel-04345036>

Submitted on 14 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Année 2021-2022



Thèse de Doctorat en Epidémiologie de l'Université Paris-Est Créteil

**Risques infectieux à fort impact des nouvelles
thérapeutiques immunomodulatrices dans le psoriasis.
Etudes pharmaco-épidémiologiques à partir des données
du Système National des Données de Santé.**

Thèse présentée et soutenue publiquement à Créteil, le 21 octobre 2022,

Par Laetitia Penso



École doctorale n°570 : Santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Santé publique – Recherche clinique

Unités de recherche: GIS-EpiPhare, 42 bd de la Libération, Saint Denis

Composition du Jury :

Bernard Begaud PU-PH, Université de Bordeaux	Président
Denis Jullien PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
Emmanuel Oger PU-PH, Université de Rennes 1	Rapporteur
Catherine Droitcourt MCU-PH, Université de Rennes 1	Examineur
Raphaele Seror PU-PH, Université Paris Saclay	Examineur
Julien Kirchesner MCU-PH, Sorbonne Université, Paris	Examineur
Emilie Shidian PU-PH, Université Paris Est Créteil	Directeur de thèse
Mahmoud Zureik PU-PH, Université Versailles Saint Quentin	Co – Directeur de thèse



Année 2021-2022



Thèse de Doctorat en Epidémiologie de l'Université Paris-Est Créteil

**Risques infectieux à fort impact des nouvelles
thérapeutiques immunomodulatrices dans le psoriasis.
Etudes pharmaco-épidémiologiques à partir des données
du Système National des Données de Santé.**

Thèse présentée et soutenue publiquement à Créteil, le 21 octobre 2022,

Par Laetitia Penso



École doctorale n°570 : Santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Santé publique – Recherche clinique

Unités de recherche: GIS-EpiPhare, 42 bd de la Libération, Saint Denis

Composition du Jury :

Bernard Begaud PU-PH, Université de Bordeaux	Président
Denis Jullien PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
Emmanuel Oger PU-PH, Université de Rennes 1	Rapporteur
Catherine Droitcourt MCU-PH, Université de Rennes 1	Examineur
Raphaele Seror PU-PH, Université Paris Saclay	Examineur
Julien Kirchgerner MCU-PH, Sorbonne Université, Paris	Examineur
Emilie Sbidian PU-PH, Université Paris Est Créteil	Directeur de thèse
Mahmoud Zureik PU-PH, Université Versailles Saint Quentin	Co – Directeur de thèse

Remerciements

En premier lieu, je tiens à exprimer ma gratitude aux membres du Jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

En second lieu, à mes directeurs et collègues :

A ma directrice de thèse, mon mentor, le professeur Emilie SBIDIAN avec qui je travaille depuis 5 ans, un merci tout particulier : La confiance que tu m'as apportée, ta disponibilité, ta bienveillance et ta bonne humeur communicante, m'ont mené où je suis aujourd'hui et je ne peux quant être fière. Emilie, merci.

A mon co-directeur de thèse, Professeur Mahmoud ZUREIK, et aux autres directeurs d'EpiPhare, Dr. Rosemary DRAY-SPIRA et Dr. Alain WEILL, merci pour votre accueil et de m'avoir accepté au « GIS » rendant tout cela possible. Merci pour votre gentillesse et vos précieux conseils.

Aux « colliers jaunes » et particulièrement Noémie et Solène: Merci pour tous les échanges constructifs et l'amitié qui en est née. GO GIRLS ! Dernière ligne droite !

Aux membres d'Epi(c)Derme : Clarisse, Laura, Léa, Mounya, Robin, Tarik et Sivem. Vous valez l'heure de trajet... Merci pour l'ambiance, les échanges et les kilos en trop (vous savez très bien !).

Enfin, à mes proches :

Andrea, Cécile et Eva. Je n'ai pas la place de vous écrire tout ce pourquoi j'aimerais vous remercier. J'écourterai à : Merci d'être là.

A ma sœur Claudia. Merci pour ton soutien inconditionnel. Si tu croyais en toi comme tu crois en moi, le monde serait à tes pieds. C'est moi qui suis fière de toi.

Maman, Papa. Merci pour votre soutien, votre amour et de m'avoir permis d'en arriver là. Cette thèse je me la dois mais vous y êtes pour beaucoup. J'en profite pour vous remercier pour tout le reste. Vous m'avez rendu la vie « facile » tout en m'inculquant la valeur du travail. Merci.

Résumé

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire chronique dont la prévalence chez l'adulte est estimée à 4% en population française. Il n'existe pas de traitements curatifs. Les formes modérées à sévères nécessitent un traitement systémique incluant les biomédicaments, dont l'offre ne cesse d'augmenter depuis les années 2000 avec 11 molécules disponibles en France. Du fait de leurs actions immunosuppressives, un sur-risque d'infections graves est attendu, et des précautions sont prises avant l'introduction de ces traitements, notamment la mise à jour du carnet vaccinal. Les résultats de tolérance des essais cliniques ont une portée limitée due à un manque de puissance pour les événements rares tels que les infections graves et des limites de validités externes puisque 30 à 78% des patients psoriasiques issus de cohortes nationales ne seraient pas éligibles à un essai portant sur un biomédicament. Les données des études observationnelles disponibles sont quant à elles contradictoires. Par ailleurs, il existe un défaut de couverture vaccinale chez 70% des patients psoriasiques sous biomédicament. La survenue de la pandémie à la COVID-19, a soulevé de nouvelle question sur le risque d'infection et/ou de décès chez les patients psoriasiques sous biomédicament ou autre traitement systémique. Les données préliminaires de registres auto-déclaratif internationaux comme PsoProtect, étaient rassurantes mais limitées à un nombre restreint de patients. L'objectif de ce travail de thèse était (i) d'évaluer le risque d'infections sévères des patients psoriasiques nouveaux utilisateurs de biomédicament selon le biomédicament initié en prenant un autre biomédicament comme comparateur ; (ii) d'étudier le risque de hospitalisation ou de mortalité à l'hôpital pour COVID-19 chez les patients psoriasiques selon le profil de traitements utilisé ; (iii) et d'estimer l'impact de l'adhésion au calendrier vaccinal pneumococcique recommandé pour les initiations de biomédicament, sur le risque infectieux pulmonaire. La source de données des travaux de la thèse était les données en vie réelle du Système National des Données de Santé (SNDS) comprenant 98% de la population française. Dans un premier temps, nous avons montré un risque infectieux différentiel selon le biomédicament initié avec une sur-risque retrouvé pour les initiateurs d'adalimumab (HRp de 1.22, IC95% 1.07 – 1.38) et d'infliximab (1.79, 1.49 – 2.16) et un sous-risque d'infection grave sous ustékinumab (0.79, 0.67 – 0.94), par rapport à l'étanercept. Les traitements biologiques les plus récents (anti IL17 et anti IL23) n'étaient pas associées à un sur-risque infectieux par rapport à l'étanercept. On retrouvait également la prise concomitante de corticostéroïde au cours de la biothérapie comme facteur de risque d'une infection grave et notamment de l'infection pulmonaire. Aucun risque de formes graves de la COVID-19 (hospitalisation ou décès à l'hôpital pour COVID-19) était retrouvé au cours de la pandémie sous traitement systémique. Enfin nous n'avons pas pu montrer d'effet protecteur de la vaccination anti-pneumocoque à l'initiation d'un biomédicament et ceux quelques soit la définition retenue de l'exposition. Ces trois études ont permis d'apporter des preuves quant à la sécurité des biomédicaments vis à vis du risque infectieux. Les risques différentiels rapportés et le sur-risque sous corticothérapies pourront aider les prescripteurs dans leur choix thérapeutique.

Mots clefs : psoriasis, biomédicaments, risque infectieux, vie réelle, base médico-administrative (SNDS)

Abstract

Psoriasis is a chronic, immune-mediated skin disease that affects 4% of the french population. There is currently no cure for psoriasis. However systemic non-biologic therapies, targeted therapies or biologics are commonly used to manage moderate to severe psoriasis. With the fast emergence of these new therapeutics, 11 biologics are commercialized in France. These treatments have immunosuppressive action thus patients with moderate to severe psoriasis may be at increased risk of serious infection depending on the biologic agent used. Safety precautions as vaccination update are usually taken before starting a biologic treatment. Clinical trials did not observe an increased risk of serious infection, but they are not adequately powered to assess rare events as serious infection and have limited external validity because 30% to 78% of psoriasis patients receiving biologics in national cohorts are ineligible for randomized controlled trials. Observational studies have had diverging results, used different methodologies, and mostly used non-biologic agents as a comparator and prevalent users (immortal and depletion bias). In addition, 70% of psoriasis patients using biologic do not have the full vaccination coverage as they should (population at risk). The COVID-19 pandemic has raised new safety issue (hospitalisation and death by COVID-19) regarding the use immunosuppressive treatment as systemic treatment (including biologic). Preliminary results from international registry were reassuring but the number of patients was limited. The purpose of this theses was to (i) estimate the risk of serious infection of biologic new user patients in psoriasis taking into account the biologic initiated ; (ii) study the risk of hospitalization or in-hospital mortality due to COVID-19 during the first and second wave of the pandemic in psoriasis related treatment ; (iii) search and estimate, if there is, a protective effect of a the recommended pneumococcal vaccination uptake in biologic new user, on serious pulmonary infection. The source of data for the thesis was the French national health data system (Système National des Données de Santé [SNDS]) which covers 98% of the French population. First, we have shown a differential risk of serious infection depending on which biologic was initiated. New users of adalimumab (1.22, IC95% 1.07 – 1.38) and infliximab (1.79, 1.49 – 2.16) were more at risk then new users of etanercept, new users of ustekinumab were less at risk (0.79, 0.67 – 0.94). We also found that the concomitant use of systemic corticosteroid increased the risk of serious infection, notably the risk of pulmonary infection. We did not find a risk of hospitalization or in-hospital mortality due to COVID-19 during the pandemic in psoriasis patients under systemic treatment. Lastly, we were not able to show a protective effect of the pneumococcal vaccination uptake in biologic new user regardless the exposition definition used. These three studies had given more information about biologic safety and the risk of serious infection. The differential risk among biologic initiation and the increased risk with the concomitant use of systemic corticosteroid during the biotherapy, observed during the these should help clinical practitioner in their therapeutic choice.

Keywords: psoriasis, biologic, infectious risk, real life, medico-administrative database (SNDS)

Publications et communications issues des travaux de la thèse

- **Articles publiés**

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Psoriasis-related treatment exposure and hospitalization or in-hospital mortality due to COVID-19 during the first and second wave of the pandemic: cohort study of 1 326 312 patients in France. *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):59-68. <https://doi.org/10.1111/bjd.20659>

(Research letter) **Penso L**, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol*. 2021 Sep;185(3):671-673. <https://doi.org/10.1111/bjd.20406>

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Pina Vegas L, Zureik M, Sbidian E. Association between biologics use and risk of serious infection in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2021 Sep 1;157(9):1056-1065. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2599>

- **Article en cours**

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of serious pulmonary infection or invasive pneumococcal infection after immunization with pneumococcal vaccine in biologics new users patients with psoriasis. [Soumission au *JAMA Dermatol*]

- **Communications orales**

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Traitements du psoriasis et risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19. Etude de cohorte à propos de 1 326 312 patients atteints de psoriasis en France. Les Journées Dermatologiques de Paris : Paris (France), 1-2 Décembre 2021.

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risque infectieux à fort impact des nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices dans le psoriasis. Etude de cohorte de 48 476 patients à partir des données du SNDS. Les Journées Dermatologiques de Paris : Paris (France), 3 Décembre 2020.

- **Communications affichées**

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Diminution drastique des initiations de biomédicaments chez les patients atteints de psoriasis durant la pandémie à la covid-19 en France. Les Journées Dermatologiques de Paris : Paris (France), 30 Novembre - 4 Décembre 2021.

Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of serious infection in patients with psoriasis : a cohort study of 44 239 biologic-naïve patients using the french national health data

system. International Society for Pharmacoepidemiology (Annual conference) : virtual , 24 Aout 2021.

Travaux réalisés en parallèle de la thèse

- **Articles publiés**

Pina Vegas L, **Penso L**, Claudepierre P, Sbidian E. Long-term persistence of first-line biologics for patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the French Health Insurance Database. JAMA Dermatol. 2022 May 1;158(5):513-522. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0364>

Penso L, Bergqvist C, Meyer A, Herlemont P, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R, Sbidian E. Risk of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis initiating interleukin 17 inhibitors: a nationwide population-based study using the French national health data system. Arthritis Rheumatol. 2022 Feb;74(2):244-252. <https://doi.org/10.1002/art.41923>

Sbidian E, **Penso L**, Meyer A. Reply: comment on: Risk of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis initiating interleukin 17 inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2021 Aug 30. <https://doi.org/10.1002/art.41962>

Pina Vegas L, Le Corvoisier P, **Penso L**, Paul M, Sbidian E, Claudepierre P. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. Rheumatology (Oxford). 2021 Jul 9:keab522. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab522>

Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Vabre C, Cuenot F, **Penso L**, Herlemont P, Sbidian E, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. Hypertension. 2021 Mar 3;77(3):833-842. <https://doi.org/1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314>

Pina Vegas L, Sbidian E, **Penso L**, Claudepierre P. Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database. Rheumatology (Oxford). 2021 Mar 2;60(3):1243-1251. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa448>

Afach S, Chaimani A, Evrenoglou T, **Penso L**, Brouste E, Sbidian E, Le Cleach L. Meta-analysis results do not reflect the real safety of biologics in psoriasis. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):415-424. <https://doi.org/10.1111/bjd.19244>

Condamina M, **Penso L**, Tran VT, Hotz C, Guillem P, Villani AP, Perrot P, Bru MF, Jacquet E, Nassif A, Bachelez H, Wolkenstein P, Beylot-Barry M, Richard MA, Ravaud P, Viguier M, Sbidian E. Baseline Characteristics of a National French E-Cohort of Hidradenitis Suppurativa in ComPaRe and Comparison with Other Large Hidradenitis Suppurativa Cohorts. Dermatology. 2021;237(5):748-758. <https://doi.org/10.1159/000513447>

Sbidian E, **Penso L**, Herlemont P, Botton J, Baricault B, Semenzato L, Drouin J, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Long-term exposure to hydroxychloroquine or chloroquine and the risk of hospitalisation with COVID-19: a nationwide, observational cohort study in 54 873 exposed individuals and 155 689 matched unexposed individuals in France. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug 28;annrheumdis-2020-218647. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218647>

- **Communications orales**

Penso L, Bergqvist C, Meyer A, Herlemont P, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R, Sbidian E. Risque de maladie inflammatoire chronique des intestins chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante et initiant un traitement par anti-interleukine 17. Les Journées Dermatologiques de Paris : Paris (France), 1-2 Décembre 2021.

Penso L, Bergqvist C, Meyer A, Herlemont P, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R, Sbidian E. Risque de maladie inflammatoire chronique des intestins chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante et initiant un traitement par anti-interleukine 17. 34^e Congrès Français de Rhumatologie : Paris (France), 13 Décembre 2021.

Mission doctorale

Mission d'enseignement en biostatistique (« Utilisation des statistiques en science de la vie ») dans le cadre du MASTER Santé parcours RG3PE pour l'année 2021/2022, semestre 1. Les missions spécifiques étaient :

- Rédaction/présentation des cours en format pré-enregistré (9,5h)
- Rédaction des énoncés et corrigés/présentation des travaux dirigés en distanciel via la visioconférence (4,5h)
- Participation à la recherche d'articles/Rédaction d'énoncés/Correction pour les modalités d'évaluation : deux devoirs maison et un devoir sur table.

Temps personnel investi pour la préparation de l'ensemble : 30h

Table des matières

Liste des figures	13
Liste des tableaux	15
Introduction	20
1.1 Le psoriasis, une maladie inflammatoire cutanée chronique.....	20
1.1.1 Epidémiologie	20
1.1.2 Diagnostic.....	20
1.1.3 Maladies associées	21
1.1.4 Facteurs de risque.....	21
1.1.5 Mécanismes physiopathologiques.....	22
1.1.6 Traitements du psoriasis modéré à sévère.....	23
1.2 Risque infectieux et biomédicaments	27
1.2.1 Etude du risque infectieux dans les essais cliniques randomisés	27
1.2.2 Etude du risque infectieux dans les études observationnelles.....	30
1.3 Objectifs de la thèse.....	31
1.4 Source des données : Les bases médico-administrative française et population d'étude.....	33
1.4.1 Les bases médico-administrative françaises.....	33
Le Système National des Données de Santé (SNDS)	33
1.4.2 La population d'étude.....	37
CHAPITRE I : Risque d'infections graves dans le psoriasis modéré à sévère : étude de cohorte chez 44 239 nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'aprémilast en France	43
1.1 Introduction	43
1.1.1 Contexte	43
1.1.2 Les principales problématiques rencontrées	43
1.1.3 Objectif de l'étude	47
1.2 Méthodes	47
1.2.1 Population d'étude.....	48
1.2.2 Expositions	48
1.2.3 Critère de jugement principal : la survenue de l'infection grave	52
1.2.4 Co-variables	56
1.2.5 Analyses statistiques	58
1.3 Résultats.....	63

1.3.1	Caractéristiques des nouveaux utilisateurs.....	63
1.3.2	Description des infections graves.....	70
1.3.3	Risque d'une infection grave chez les nouveaux utilisateurs de biomédicament ou d'aprémilast.....	74
1.4	Discussion.....	89
1.4.1	Synthèse et discussion des résultats	89
1.4.2	Limites et forces de cette étude	91
1.5	Conclusion	93
CHAPITRE II : Risque d'hospitalisation ou de décès hospitalier pour cause de COVID-19 au cours de la première et de la seconde vague de la pandémie et selon le traitement antipsoriasique en cours : Etude de cohorte chez 1 326 312 patients psoriasiques en France. 94		
2.1	Introduction	94
2.1.1	Contexte	94
2.2	Méthodes	99
2.2.1	Population d'étude.....	99
2.2.2	Expositions	100
2.2.3	Critère de jugement principal	100
2.2.4	Co-variables	101
2.2.5	Analyses statistiques	102
2.3	Résultats.....	104
2.3.1	Caractéristiques de la population	104
2.3.2	Risque de formes graves de COVID-19.....	111
2.3.3	Analyses de sous-groupes	118
2.3.4	Analyses de sensibilité	120
2.4	Discussion.....	123
2.4.1	Synthèse et discussion des résultats	123
2.4.2	Limites et forces de cette étude	125
2.5	Conclusion	125
CHAPITRE III : Risques d'infections graves pulmonaires ou invasives à pneumocoque selon l'exposition ou non au vaccin antipneumocoque dans le psoriasis modéré à sévère : étude de cohorte chez 20 023 nouveaux utilisateurs de biomédicaments 126		
3.1	Introduction	126
3.1.1	Contexte	126
3.1.2	Objectif de l'étude.....	130
3.2	Méthodes	130

3.2.1	Population d'étude.....	131
3.2.2	Expositions	131
3.2.3	Critère de jugement principal	132
3.2.4	Co-variables	135
3.2.5	Analyses statistiques	136
3.3	Résultats.....	140
3.3.1	Caractéristiques des nouveaux utilisateurs.....	140
3.3.2	Description des infections graves pulmonaire.....	145
3.3.3	Risque d'une infection grave pulmonaire chez les nouveaux utilisateurs de biomédicament selon le statut vaccinal	152
3.3.4	Description des infections graves invasives à pneumocoque.....	164
3.4	Discussion.....	166
3.4.1	Synthèse et discussion des résultats	166
3.4.2	Limites et forces de cette étude	169
3.5	Conclusion	171
	Discussion générale.....	172
1.	Les principaux résultats	172
2.	Les principales forces et limites	174
3.	Perspectives	176
	Conclusion : A retenir	178
	Bibliographie.....	179
	ANNEXES	199

Liste des figures

Figure 1. Voies physiopathologiques impliquées dans le psoriasis et cibles thérapeutiques en lien

Figure 2. Schématisation de la prise en charge thérapeutique pour le psoriasis en plaques de l'adulte en France

Figure 3. Les trois principales sources médico-administratives composant le SNDS

Figure 4. Schématisation des cas de biais de temps immortel

Figure 5. Schématisation d'une séquence thérapeutique

Figure 6. Schématisation des séquences (tn, N de 0 à 14) des variables dépendantes du temps à changement multiple créées à partir des délivrances dans le DCIR

Figure 7. Schématisation des biais d'amplification et de collision

Figure 8. Diagramme en flux de l'étude 1

Figure 9. Visualisation graphique des différences standardisées pour chacune des covariables incluses dans le score de propension, avant et après pondération stabilisée en IPTW (modèle principale sur les 44 239 nouveaux utilisateurs)

Figure 10. Radar plot. (a) Nombre de patient psoriasiques consommateurs de biomédicament par mois entre 2015 et 2020 (b) Nombre de patient psoriasiques nouveaux utilisateurs de biomédicament par mois entre 2015 et 2020

Figure 11. Diagramme en flux de l'étude 2

Figure 12.a. Visualisation graphique des différences standardisées pour chacune des covariables incluses dans le score de propension, avant et après pondération stabilisée en IPTW (1ère période)

Figure 12.b. Visualisation graphique des différences standardisées pour chacune des covariables incluses dans le score de propension, avant et après pondération stabilisée en IPTW (2ème période)

Figure 13. Visualisation graphique des différences standardisées pour chacune des covariables incluses dans le score de propension, avant et après pondération en IPTW (modèle principale sur les 20 023 nouveaux utilisateurs de biomédicaments)

Figure 14. Schéma des personne-temps non comptabilisés dans notre étude pour les non-exposés à l'inclusion ayant été vacciné au cours du suivi

Liste des tableaux

Tableau 1. Les différents biomédicaments disponibles en France dans le cadre du traitement du psoriasis modéré à sévère

Tableau 2. Risque de survenue d'infections graves sous biomédicaments dans le psoriasis en appliquant la loi binomiale adaptée aux évènements rares. Résultats issus de la table 5 de la méta-analyse réalisée par Afach et al. 2021 sur la survenue d'évènements indésirables dans les essais randomisés biomédicaments vs. Placebo

Tableau 3. Codes ATC/CIP/UCD utilisés pour l'identification des patients psoriasiques

Tableau 4. Résumé des méthodes divergentes entre les études de cohortes étudiant le risque d'infection grave dans le psoriasis sous biomédicaments

Tableau 5. Période de couverture des molécules d'intérêt

Tableau 6. Exemple de construction de séquence thérapeutique pour un patient donné X1

Tableau 7. Codes CIM-10 utilisés pour la détection de tous les diagnostics d'infections graves dans les tables du PMSI, classés par type d'infections graves

Tableau 8. Caractéristiques de la population sélectionnée de nouveaux utilisateurs de biomédicaments et d'apremilast de l'Etude 1

Tableau 9. Description des infections graves (première occurrence) et des décès survenus au cours du suivi par molécules

Tableau 10. Description des infections graves par types d'infections (sites et nature de l'infection quand précisée)

Tableau 11. Analyse principale : Estimation du risque d'infection grave ; modèle de Cox brut et modèle de Cox pondéré (IPTW) ajusté sur les variables dépendantes du temps

Tableau 12. Analyse en sous-groupe : Estimation du risque d'infection grave ; modèle de Cox pondéré (IPTW) ajusté sur les variables dépendantes du temps

Tableau 13. Analyse de sensibilité : Estimation du risque d'infection grave ; modèle de Fine & Gray et Modèles Cox avec variation du GAP (60 et 120 jours). Modèles pondérés (IPTW) et ajustés sur les variables dépendantes du temps

Tableau 14. Estimation du risque d'infection grave entre molécules par l'option 'Pairwise' du modèle de Fine & Gray. Modèles pondérés (IPTW) et ajustés sur les variables dépendantes du temps

Tableau 15. Analyse de Sensibilité : Estimation du risque d'infection grave par modèle de Cox classique, ajusté sur les variables incluses dans le score de propension et sur les variables dépendantes du temps

Tableau 16. Analyse de Sensibilité : Estimation du risque d'infection grave par modèle de Cox apparié sur le score de propension et ajusté sur les variables dépendantes du temps

Tableau 17. Caractéristiques de la population sélectionnée de l'Etude 2 par exposition à la première et seconde période de la pandémie considérées

Tableau 18. Analyse principale : Estimation de formes graves de COVID-19 sous traitements antipsoriasiques par modèle de Cox en brut et en pondéré par IPTW (Première période : Février à Juin 2020, N= 1 326 312)

Tableau 19. Analyse principale : Estimation de formes graves de COVID-19 sous traitements antipsoriasiques par modèle de Cox en brut et en pondéré par IPTW (Seconde période: Octobre à Décembre 2020, N= 1 289 962)

Tableau 20. Analyse en sous-groupe : Estimation de formes graves de COVID-19 sous traitements antipsoriasiques par modèle de Cox pondéré par IPTW chez les patients sans comorbidités au cours de la 1^{ère} et 2^{ème} période de la pandémie

Tableau 21. Analyse de sensibilité : Estimation du risque d'hospitalisation pour COVID-19 sous traitements antipsoriasiques par modèle de Cox pondéré par IPTW avec changement du temps de recueil de l'exposition, modèle de Fine & Gray pondéré par IPTW et Modèle de Cox classique ajuste au cours de la 1^{ère} et 2^{ème} période de la pandémie

Tableau 22. Analyse de sensibilité : Estimation du risque de décès à l'hôpital pour COVID-19 sous traitements antipsoriasiques par modèle de Cox pondéré par IPTW avec changement du temps de recueil de l'exposition, modèle de Fine & Gray pondéré par IPTW et Modèle de Cox classique ajuste au cours de la 1^{ère} et 2^{ème} période de la pandémie

Tableau 23. Recommandations vaccinales spécifiques des adultes traités par immunosuppresseurs, corticothérapie, biothérapie issus du tableau 1 d'un article de synthèse réalisée par Morel et al. 2015 sur les vaccinations rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte

Tableau 24. Schéma vaccinal recommandé selon le profil vaccinal en cours. Vaccination contre le pneumocoque

Tableau 25. Codes ATC/CIP utilisés pour le suivi des délivrances de vaccins antipneumocoque

Tableau 26. Codes CIM-10 utilisés pour la détection des diagnostics d'infections graves pulmonaire dans les tables du PMSI

Tableau 27. Codes CIM-10 utilisés pour la détection des diagnostics d'infections invasives à pneumocoque dans les tables du PMSI

Tableau 28. Caractéristique à l'inclusion de la population de nouveaux utilisateurs de l'Etude 3, selon le profil vaccinal antipneumococcique

Tableau 29. Détails des maladies constituant l'indice de Charlson de la population de nouveaux utilisateurs selon le profil vaccinal antipneumococcique

Tableau 30. Taux d'incidence des infections pulmonaires selon le profil vaccinal antipneumococcique

Tableau 31. Description des infections graves pulmonaires survenues au cours du suivi selon le profil de vaccination antipneumococcique

Tableau 32. Caractéristiques des patients hospitalisés pour infection grave pulmonaire au cours du suivi

Tableau 33. Description du séjour hospitalier des patients hospitalisés pour une pneumopathie grave

Tableau 34. Analyse principale : Estimation du risque d'infection pulmonaire grave selon le statut vaccinal à l'initiation du biomédicament par modèle de Cox en brut et en pondéré par IPTW (N= 20 023)

Tableau 35. Analyse en sous-groupe : Estimation du risque d'infection pulmonaire grave selon le statut vaccinal à l'initiation du biomédicament par modèle de Cox en pondéré par IPTW

Tableau 36. Analyse de sensibilité : Estimation du risque d'infection pulmonaire grave selon le statut vaccinal à l'initiation du biomédicament par modèle de Cox en pondéré par IPTW

Tableau 37. Analyse de sensibilité : Variation de la définition des exposés. Estimation du risque d'infection pulmonaire grave selon le statut vaccinal à l'initiation du biomédicament par modèle de Cox en pondéré par IPTW

Tableau 38. Analyse de sensibilité : Estimation du risque d'infection pulmonaire grave selon le statut vaccinal à l'initiation du biomédicament par modèle de Cox ajusté (classique)

Tableau 39. Description des premières infections invasives à pneumocoque survenues au cours du suivis selon le statut vaccinal (20 023 nouveaux utilisateurs de biomédicaments)

Introduction

1.1 Le psoriasis, une maladie inflammatoire cutanée chronique

1.1.1 Epidémiologie

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire chronique touchant l'ensemble de la population, autant les femmes que les hommes.¹ La prévalence de la maladie est plus importante à l'âge adulte et est estimée à 3.2% (versus. 0.1% chez l'enfant)^{2,3} en population générale, avec des pics d'apparition entre 18-39 ans et 50-69ans⁴. Cette prévalence varie en fonction des pays entre 0.9 (Etats-Unis) et 8.5% (Norvège).⁴ En France, elle était estimée à 4.4% (IC 95% : 4.1-4.7) en 2018 à partir d'une étude d'enquête transversale⁵ et à 2.2% en population générale française⁶.

1.1.2 Diagnostic

Le diagnostic de la maladie se fait cliniquement par l'observation de plaques érythémato-squameuses bien limitées des zones bastions (cuir chevelu, coudes, genoux, sacrum, ombilic). Cette forme de psoriasis, appelée psoriasis en plaques représente 90% des cas de psoriasis. D'autres formes cliniques de psoriasis existent : le psoriasis en goutte, sous forme de petites plaques de moins d'un centimètre, décrit principalement chez les enfants ; le psoriasis érythrodermique dont la caractéristique clinique est une atteinte d'au moins 90% de la surface corporelle ; le psoriasis pustuleux localisé (palmoplantaire) ou diffus, fait de semis de pustules surmontant des nappes érythémateuses. Des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, troubles hémodynamiques) sont associés aux formes érythrodermiques et pustuleuses généralisées, formes les plus sévères.

1.1.3 Maladies associées

Le psoriasis est associé à de multiples comorbidités. En effet les individus ayant un psoriasis ont plus fréquemment une ou des maladies cardiovasculaires associées, une hyperlipidémie, et/ou un syndrome métabolique, comparativement à la population générale.⁷⁻¹¹ Le psoriasis est également associé à d'autres maladies inflammatoires comme les maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI, telle que la maladie de Crohn)¹² et le rhumatisme psoriasique, caractérisé par une atteinte inflammatoire des articulations, chez près d'un tiers des personnes atteintes de psoriasis^{13,14}.

A ces comorbidités s'ajoutent l'anxiété, la dépression et la tentative de suicide ou suicide, témoignant de l'impact important de la maladie sur la qualité de vie.¹⁵⁻¹⁷

1.1.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque du psoriasis c'est-à-dire les facteurs associés à un développement et/ou à une aggravation de la maladie, sont majoritairement environnementaux et comportementaux. On retrouve notamment le tabagisme, certaines infections (telles que les infections à streptocoques ou les infections virales ORL)¹⁸, l'usage de certains traitements comme le lithium^{19,20}, le stress et les traumatismes cutanés (les zones de frottements et de frictions ou les zones lésées sont des lieux propices à l'apparition du psoriasis - phénomène de Koebner).²¹ Parmi les facteurs de risque, on retrouve également la prédisposition génétique avec notamment l'identification des allèles HLA-Cw6, HLADQ*02 :01, CCHCR1 et CYP1A1 et les loci PSORS1-9, PSORSASI comme gènes impliqués dans le développement de la maladie.^{22,23} On observe par ailleurs une prédisposition chez les individus ayant des antécédents familiaux de psoriasis.^{24,25}

1.1.5 Mécanismes physiopathologiques

Les lésions anatomopathologiques du psoriasis en plaques sont l'épaisseur de l'épiderme par rapport à un tissu non lésé (acanthose), une différenciation incomplète des kératinocytes (parakératose) ainsi qu'une jonction dermo-épidermique dentelée (papillomatose). Ces lésions sont occasionnées par un renouvellement cellulaire anarchique tous les 3 à 4 jours au lieu de 21 jours dans un tissu cutané sain.^{21,26}

La physiopathologie de ce renouvellement anarchique repose sur une dysrégulation immunitaire en lien avec des facteurs stimulants environnementaux. Les principales cellules impliquées sont les cellules dendritiques (CD), les kératinocytes ainsi que les lymphocytes T. Celles-ci entretiennent le mécanisme inflammatoire via des interactions complexes impliquant l'activation du système immunitaire innée et adaptatif. De façon synthétique la stimulation de ces CD par les cytokines inflammatoires dont les facteurs de nécrose tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor α - TNF α), les interférons gamma (IFN γ) et les interleukines 1 (IL1), engendre la production d'interleukines 12 (IL12) et d'interleukines 23 (IL-23). Ces dernières activent les lymphocytes T qui vont produire des TNF α et de l'IFN γ , résultant au maintien de l'inflammation par une nouvelle stimulation des CD sous forme d'un « cercle vicieux ». Les TNF α et d' IFN γ produits vont également contribuer à la cascade inflammatoire à l'image d'autres interleukines dont les interleukines 17 (IL17) et interleukines 22 (IL22), produites elles-aussi par la voie IL12/23.²⁶

La compréhension de ces mécanismes a notamment permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques, avec dans les années 2000 l'avènement des biomédicaments, efficaces dans la rémission du psoriasis modéré à sévère, en stoppant ce cercle vicieux inflammatoire (Figure 1).

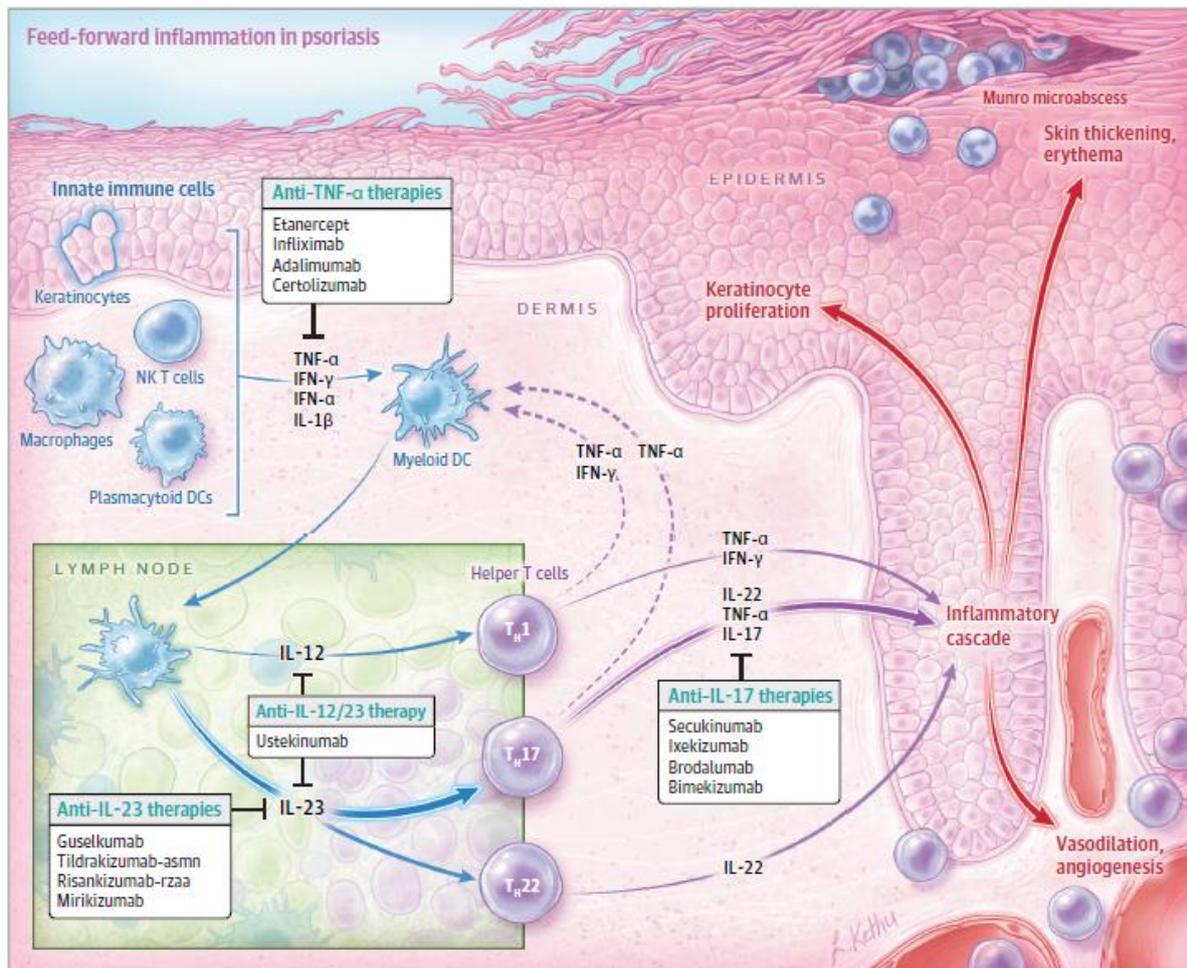


FIGURE 1. VOIES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUÉES DANS LE PSORIASIS ET CIBLES THÉRAPEUTIQUES EN LIEN

Source : Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.

1.1.6 Traitements du psoriasis modéré à sévère

Il n'existe pas de traitements curatifs du psoriasis, ce pourquoi les traitements disponibles nécessitent souvent d'être pris au long court afin de permettre une amélioration de la maladie ou une rémission. Les formes minimales de la maladie, peu étendues avec retentissement modéré sur la qualité de vie du patient, sont traitées par dermocorticoïdes et/ou par des analogues de la vitamine D topiques. Les formes modérées à sévères sont quant à elles traitées par de la photothérapie (UVA/psolarène et/ou UVB) ou bien par des traitements systémiques. Ces

derniers peuvent être non biologiques, comme la ciclosporine (immunosuppresseur), le méthotrexate (immunomodulateur), de l'acitrétine (rétinoïde) ou encore l'aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4) ; ou biologiques (les biomédicaments), une classe thérapeutiques plus récentes et plus efficaces que les traitements non biologiques (Figure 2). Les biomédicaments, par leurs actions ciblées sur les protéines de l'inflammation vont inhiber une des voies inflammatoires vues précédemment. On estime par ailleurs que 10 à 20% des personnes atteintes de psoriasis modéré à sévère nécessitent l'usage d'un traitement systémique.²⁷

En France, il n'y a pas de règles de décisions quant aux choix du premier traitement pour le psoriasis modéré à sévère. De ce fait, le choix du traitement est laissé à la charge du prescripteur qui s'appuie sur la forme clinique du psoriasis, sa localisation, son étendue mais aussi sur l'âge, le sexe et la présence de comorbidités et/ou d'une atteinte articulaire associée chez le patient.^{28,29} Cependant, pour obtenir le remboursement des biomédicaments, les patients doivent présenter une contre-indication ou être en échec d'un ou d'au moins deux traitements non biologiques (Figure 2).

Prise en charge

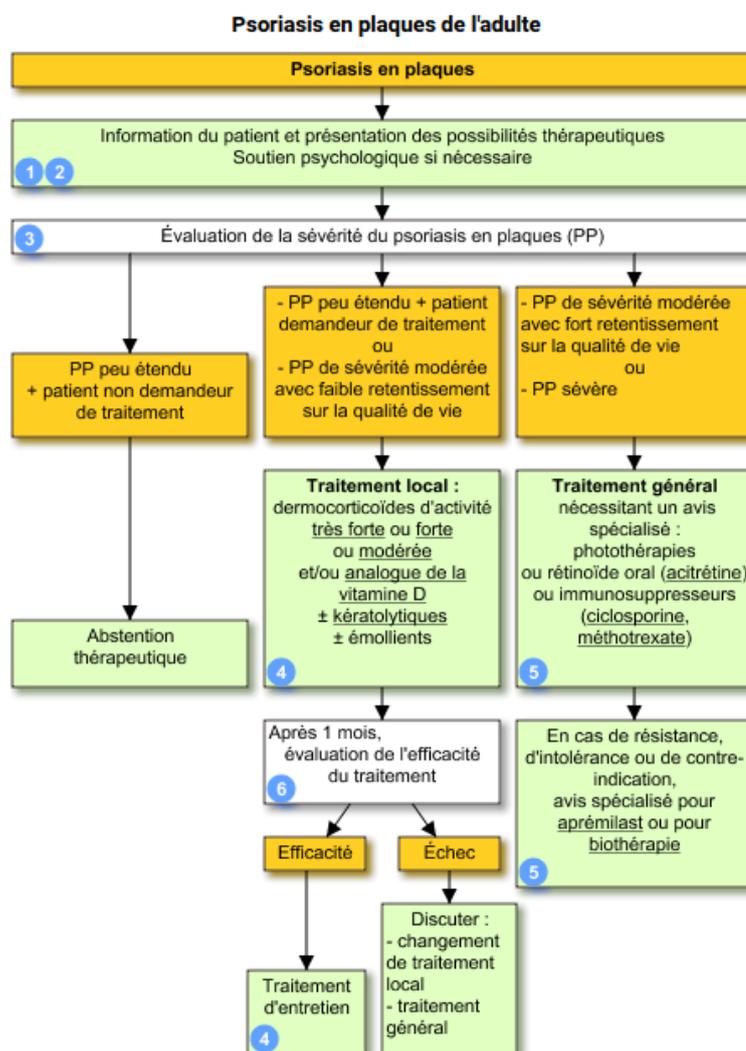


FIGURE 2. SCHEMATISATION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE POUR LE PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE EN FRANCE

Source : Site web VIDAL France, Fiche « Psoriasis en plaques de l'adulte », mise à jour le 18 janvier 2022, dernière consultation le 28 mars 2022 (<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/psoriasis-en-plaques-de-l-adulte-1625.html#prise-en-charge>).

Le développement des biomédicaments s'est accéléré depuis les années 2000, plusieurs familles thérapeutiques sont aujourd'hui disponibles (Tableau 1) :

- Les molécules ciblant les TNF α (anti-TNF α) : Infliximab (1999), Etanercept (2000), Adalimumab (2003), et Certolizumab (2017) ;
- Une molécule ciblant les IL12/23 (anti-IL12/23) : Ustékinumab (2009) ;
- Les molécules ciblant les IL17 (anti-IL17) : Secukinumab (2015), Ixekizumab (2016), Brodalumab (2018) ;
- Et plus récemment les IL23 (anti-IL23) : Guselkumab (2019), Risankizumab (2019), Tildrakizumab (2020) ;
- Les petites molécules inhibant les voies de signalisation de la phosphodiesterase 4 (il ne s'agit pas ici d'un biomédicament, mais d'une molécule à action ciblée également donnée en 2^{ème} ligne de traitement) : Aprémilast (2016).

Les Biomédicaments			
Anti-TNF α	Anti-IL12/23	Anti-IL17	Anti-IL23
Etanercept (2005)	Ustékinumab (2011)	Secukinumab (2015)	Guselkumab (2019)
Infliximab (2006)		Ixekizumab (2016)	Risankizumab (2019)
Adalimumab (2008)		Brodalumab (2018)	Tildrakizumab (2020)
Certolizumab (2017)			

(aaaa) Année d'avis de la commission de la transparence

TNF : Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale

IL : Interleukine

TABLEAU 1. LES DIFFERENTS BIOMEDICAMENTS DISPONIBLES EN FRANCE DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU PSORIASIS MODERE A SEVERE

Ces traitements sont très efficaces et ont comme les traitements non biologiques, une activité immunomodulatrice/immunosuppressive. Cette activité peut être une cause d'effets indésirables tels que la survenue d'infections graves.

1.2 Risque infectieux et biomédicaments

1.2.1 Etude du risque infectieux dans les essais cliniques randomisés

Les essais cliniques randomisés ont pour objectif d'évaluer l'effet causal d'une exposition sur un évènement survenue suite à cette exposition. Dans le cadre des médicaments, cette méthode vise à évaluer l'efficacité d'un traitement en rendant homogènes le(s) groupe(s) exposé(s) et contrôle par attribution aléatoire (non dépendant du patient et de l'expérimentateur) du ou des traitements. Au cours de ces mêmes essais, la sécurité du ou des traitements (par rapport au contrôle) peut être évaluée, sont alors rapportés les effets indésirables graves dont les infections graves à différent temps du suivi. Une infection grave se définit par la survenue d'une infection nécessitant une hospitalisation ou prolongeant une hospitalisation.

Des essais randomisés portant sur d'autres maladies chroniques inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques des intestins) rapportaient un sur-risque significatif d'infections graves dans le groupe sous biomédicament par rapport au groupe placebo.³⁰⁻³³ Une méta-analyse portant sur les risques d'infections graves lors des essais randomisés dans la polyarthrite rhumatoïde mettait également en évidence un sur-risque d'infections graves, toutes causes confondues dans le groupe biomédicaments (2.0, 1.3-3.1)³³. Ce sur-risque concernait notamment les traitements anti-TNFα. Parmi les infections graves, on retrouvait un risque de réactivation d'une tuberculose latente et des infections graves opportunistes principalement bactériennes telles que les pneumonies, les pyélonéphrites, les érysipèles.^{33,34} Dans le cadre du psoriasis, ce risque n'était pas retrouvé quand on comparait le

groupe biomédicaments par rapport au groupe placebo. En 2016, une méta-analyse d'essais cliniques randomisés par Yiu et al. rapportait que la survenue d'infections graves sous biomédicaments prescrits pour des patients atteints de psoriasis, n'était pas significativement supérieure à celle sous placebo (12-16 semaines et 20-30 semaines) ou sous un traitement systémique non-biologique³⁵. Plus récemment, la méta-analyse réalisée par Afach et al. ne révélait pas de sur-risque d'infections graves dans le groupe biomédicaments par rapport au groupe placebo dans l'analyse principale³⁶. Dans la même étude, les analyses de sensibilité utilisant un modèle statistique adapté à la survenue d'évènements rares (modèle binomial)³⁷ mettaient en évidence un sur-risque d'infections graves chez les patients sous biomédicaments (RR=1.75, IC95% 1.00-3.03, p<5%, Tableau 2).

On retrouve par ailleurs que la principale cause d'arrêt d'un biomédicament chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère est la survenue d'une infection³⁸.

Table 5 Sensitivity analyses for the secondary outcomes comparing all biologic treatments and placebo. Results from random-effects meta-analyses and alternative statistical models

Outcome	No. of trials	Zero-event trials	Mantel-Haenszel fixed effects (main analysis)	Mantel-Haenszel random effects	Firth and Der Simonian and Laird	Binomial normal	Van Houwelingen
Drug discontinuation adverse events	41	0	0.77 (0.61–0.98)	0.75 (0.58–0.96)	0.68 (0.51–0.90)	0.78 (0.61–1.00)	0.78 (0.78–0.78)
Serious infections	45	13	1.07 (0.73–1.58)	1.00 (0.62–1.61)	0.79 (0.55–1.13)	1.75 (1.00–3.03)	1.42 (0.77–2.60)
Malignancies	40	27	0.83 (0.37–1.85)	0.82 (0.35–1.91)	0.47 (0.31–0.71)	1.50 (0.48–4.65)	1.19 (0.26–5.48)
MACEs	37	20	0.68 (0.35–1.32)	0.69 (0.32–1.48)	0.57 (0.37–0.88)	1.72 (0.50–5.95)	–
IBDs	37	32	1.35 (0.34–5.37)	1.26 (0.31–5.16)	0.40 (0.25–0.62)	–	–
NMSCs and carcinoma in situ of the cervix	40	28	1.16 (0.53–2.57)	1.00 (0.43–2.35)	0.54 (0.36–0.81)	2.39 (0.69–8.28)	1.78 (0.20–14.6)
Psychiatric disorders	37	16	0.99 (0.60–1.65)	0.89 (0.51–1.55)	0.72 (0.49–1.06)	1.52 (0.95–2.43)	2.36 (0.52–10.7)
Psoriasis worsening	45	8	0.28 (0.22–0.36)	0.26 (0.18–0.36)	0.29 (0.21–0.40)	0.22 (0.14–0.33)	0.15 (0.09–0.28)

IBD, inflammatory bowel disease; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

TABLEAU 2. RISQUE DE SURVENUE D'INFECTIONS GRAVES SOUS BIOMEDICAMENTS DANS LE PSORIASIS EN APPLIQUANT LA LOI BINOMIALE ADAPTEE AUX EVENEMENTS RARES. RESULTATS ISSUS DE LA TABLE 5 DE LA META-ANALYSE REALISEE PAR AFACH ET AL. 2021 SUR LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS RANDOMISEES BIOMEDICAMENTS VS. PLACEBO

Source : Table 5. Afach S, Chaimani A, Evrenoglou T, Penso L, Brouste E, Sbidian E, Le Cleach L. Meta-analysis results do not reflect the real safety of biologics in psoriasis. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):415-424. doi: 10.1111/bjd.19244. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32446286.

Suite aux premières observations de réactivation d'une tuberculose latente sous anti-TNF alpha notamment dans la polyarthrite rhumatoïde^{39,40} et aux sur-risques infectieux plus généralement³³, un certain nombre de mesures ont été prises pour les patients avant l'introduction d'un biomédicament. Concernant les mesures prises contre le risque infectieux, il y avait la recherche d'infections à répétition (abcès dentaires ou cystites à répétition par exemples) à l'interrogatoire ; un test recherchant une tuberculose latente ou maladie (associé à une radiographie de thorax) ; des sérologies des hépatites B, C et VIH ; une mise à jour du calendrier vaccinal (Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite ; vaccin anti-pneumocoque ; vaccin anti grippal comme principaux vaccins recommandés)^{41,42}.

Ces mesures pourraient expliquer les différences de risques infectieux entre les pathologies. Il existe, en effet, des divergences entre les méta-analyses des essais en rhumatologie (sur-risque infectieux) et en dermatologie (absence de sur-risque infectieux). Cependant les premiers essais sur l'évaluation de biomédicaments portaient sur des pathologies inflammatoires digestives ou rhumatologiques, et non pas cutanées. Les essais dans le psoriasis ont été réalisés en prenant en compte les mesures cliniques et biologiques nécessaires à l'introduction des traitements. D'autres explications sont également possibles⁴³⁻⁴⁵. L'utilisation de combithérapie, i.e. une co-prescription d'un biomédicament avec un traitement systémique non biologique et/ou avec une corticothérapie générale, est plus largement pratiquée dans les maladies rhumatologiques et pourrait aggraver le risque de survenue d'infections graves. Dans le psoriasis cette pratique est moins répandue^{46,47}. Il s'agit alors majoritairement d'un traitement systémique non biologique et particulièrement un ajout de méthotrexate⁴⁸. De plus les patients présentant un rhumatisme ne sont pas comparables aux patients présentant un psoriasis en plaque modéré à sévère. En

effet, les individus ayant un rhumatisme psoriasique sont plus âgés et présentent plus de comorbidités liées à leur condition et pouvant être aggravées par les traitements spécifiques⁴⁵.

Au regard du type d'étude, les essais cliniques souffrent d'un manque de puissance statistique pour estimer la survenue d'infections graves qui sont des événements rares, ces études souffrent également de validités externes limitées. En effet, les critères d'inclusions restrictifs dans les essais cliniques, amènent à la sélection de patients psoriasiques non représentatifs des patients psoriasiques en vie réelle avec 30 à 78% de patients issus de cohortes prospectives nationales non éligibles à un essai portant sur les biomédicaments dans le cadre du psoriasis⁴⁹⁻⁵¹. Les usagers de biomédicaments non-éligibles aux essais cliniques sont plus âgés, ont plus de comorbidités et présentent d'autres formes de psoriasis, dont des formes plus sévères⁴⁹⁻⁵¹. Enfin, ils sont significativement plus à risque de présenter un événement indésirable (notamment infectieux) par rapport aux usagers éligibles^{49,50}.

Les limites des essais cliniques dans l'études des infections graves dans le psoriasis modéré à sévère témoignent de l'importance des études observationnelles pour d'étudier la sécurité de ces traitements sur le long terme, en vie réelle.

1.2.2 Etude du risque infectieux dans les études observationnelles

Les études observationnelles contrairement aux études interventionnelles (i.e. essais cliniques), ne font qu'observer ce qu'il se passe en vie réelle. Les groupes comparés sont dans la plupart des cas hétérogènes (hors corrections statistiques) mais reflètent l'hétérogénéité réelle entre les groupes de traitements. Ainsi, la causalité entre l'exposition et l'évènement survenu ne peut être énoncée mais un risque peut être mesuré, et quantifié dans certains cas, apportant des arguments quant à l'action directe ou indirecte de l'exposition sur l'évènement d'intérêt survenu. Par ailleurs le terme « en vie réelle » est reconnu par la FDA (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux) qui le définit comme des données

concernant l'usage, ou le potentiel bénéfique ou risque d'un médicament, dérivées de sources autres que les essais cliniques traditionnels.⁵²

Les données issues d'études observationnelles concernant le psoriasis incluent donc des populations plus âgées, avec plus de comorbidités et étant plus représentatives de la population cible (patients psoriasiques dans la population générale). Les résultats issus des études observationnelles évaluant le risque infectieux dans des populations de patients atteints de psoriasis sont toutefois divergents. Certaines études ne rapportent pas de sur-risque infectieux des biomédicaments par rapports aux traitements non biologiques^{53,54}. D'autres mettent en évidence un sur-risque d'infection pour la prise d'infliximab (Hazard ratio, HR=2.5, IC95% 1.5-4.3) et d'adalimumab HR(2.1, IC95%1.3-3.4) mais non observé pour la prise d'ustekinumab (HR=1.0, IC95%0.6-1.7) ou d'étaNERCEPT (HR1.5, IC95%0.9-2.4)⁵⁵. Tandis que dans une étude de cohorte américaine, menée sur 107 707 patients présentant un psoriasis et naïfs des traitements biologiques étudiés, rapportait un sous-risque d'infections graves pour les nouveaux usagers d'étaNERCEPT (0.75, 0.61-0.93) et d'ustekinumab (0.7, 0.5-0.9) par rapport à la prise de méthotrexate⁵⁶. Des détails sont disponibles dans le tableau A1 en annexe. Enfin, concernant les anti-IL23 commercialisés récemment (tildrakizumab, risankizumab) aucune étude en vie réelle n'a été publiée.

1.3 Objectifs de la thèse

En résumé, l'action immunomodulatrice/immunosupresseur des traitements systémiques, non biologiques ou biomédicaments, utilisés dans le cadre du traitement de psoriasis modéré à sévère pourrait augmenter le risque de survenue d'une infection grave. Ce risque a déjà été retrouvé dans d'autres maladies inflammatoires chroniques comme dans le rhumatisme psoriasique mais n'est pas retrouvé systématiquement dans le cadre du psoriasis. Les essais

cliniques randomisés sur le sujet ne possèdent pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer le risque d'évènements indésirables rares tels que la survenue d'infections graves. A cela s'ajoute leur limite de validité externe rendant l'extrapolation des résultats discutable en population générale où les patients ayant un psoriasis modéré à sévère sont globalement plus âgés, ont plus de comorbidités et ont un psoriasis plus sévère. Dans le cadre des données de survie en vie réelle, peu sont disponibles, les résultats sont contradictoires avec un nombre d'évènements faible. Il en résulte un manque d'information quant au risque infectieux sous biomédicaments et notamment pour les nouveaux agents anti-IL23 et IL17.

A cette incertitude quant au risque infectieux s'ajoute le profil des patients ayant un psoriasis modéré à sévère (âgés et ayant de multiples comorbidités) et un défaut de couverture vaccinale observé chez 70% des patients psoriasiques sous biomédicament, dont la mise à jour est pourtant recommandée avant toute initiation d'un biomédicament^{57,58}.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes interrogés sur le risque infectieux des biomédicaments dans le psoriasis modéré à sévère en vie réelle en utilisant la base médico-administrative nationale française, exhaustive, nous permettant d'obtenir la puissance nécessaire pour étudier cette problématique.

L'objectif de cette thèse a donc été d'effectuer une étude de cohorte observationnelle à l'échelle nationale à partir du Système National des Données de Santé et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (SNDS – PMSI), afin d'évaluer le risque d'infections graves sous biomédicaments selon 3 grands axes de recherche :

- I. Evaluer et comparer le risque d'infections graves selon le premier biomédicament reçu pour la prise en charge d'un psoriasis modéré à sévère.
- II. Dans le contexte de la pandémie à SARS-CoV-2, et d'un nouvel agent infectieux, nous avons cherché à évaluer le risque d'infections graves à SARS-CoV-2

(hospitalisation ou décès à l'hôpital pour COVID-19) selon le traitement psoriasique en cours ou l'absence de traitement.

III. Enfin, le troisième axe était d'évaluer le risque d'infections graves pulmonaires selon le statut vaccinal pour les vaccins particulièrement recommandés (antipneumococcique) à l'initiation d'un biomédicament.

1.4 Source des données : Les bases médico-administrative française et population d'étude

1.4.1 Les bases médico-administrative françaises

Le Système National des Données de Santé (SNDS)

Le Système National des données de Santé (SNDS, 2016) est un entrepôt de bases de données médico-administratives françaises. Il regroupe les données individuelles médico-administratives de 67 millions de français (soit 98.8% de la population) issues de remboursements de soins de l'Assurance Maladie.⁵⁹ Anciennement Système National d'Informations Inter-Régimes de l'assurance Maladie (SNIIRAM, 1998), il né d'un besoin de suivre la globalité des dépenses de l'assurance maladie, tous régimes confondus afin d'améliorer la gestion de l'assurance maladie, des politiques de santé, de la qualité des soins, mais également de transmettre aux prestataires de soins des informations pertinentes quant à leurs activités, leurs recettes et leurs prescriptions. L'évolution du SNDS a ajouté à ces finalités un axe de recherche quant à la surveillance, la veille et la sécurité sanitaire des prestations et produits de soins dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale. Le SNDS comprend donc (Figure 3) :

- Les données de l'assurance maladie (Tout ce que comportait le SNIIRAM dont les Données des Consommations individuelles des bénéficiaires Inter-Régimes – DCIR) ;

- Les données des établissements hospitaliers (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information – PMSI) ;
- Les causes médicales de décès (Base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm – CépiDc – non utilisée dans le cadre de cette thèse)

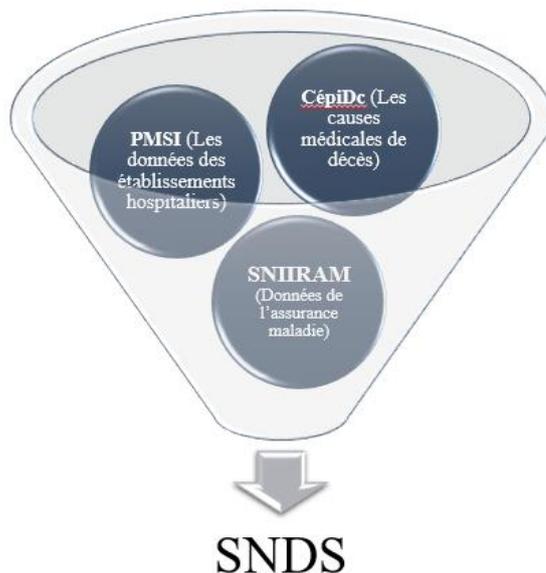


FIGURE 3. LES TROIS PRINCIPALES SOURCES MEDICO-ADMINISTRATIVES COMPOSANT LE SNDS

A noter que cette base de données n'est pas nominative. En effet, afin de respecter l'identité et la vie privée de chaque citoyen, la confidentialité des données est assurée par la pseudonymisation des identifiants bénéficiaires. Celle-ci est obtenue en appliquant au numéro de sécurité sociale un procédé cryptographique irréversible qui a lieu tous les 2 ans environs. Les données sont ensuite conservées 20 ans puis archivées pour une durée supplémentaire de 10 ans.

L'accès aux données du SNDS et leur analyse comme dans le cas des études de pharmaco-épidémiologies se fait par accès restrictif dont le nombre d'accès accordé dépend de

l'organisme de santé demandeur. Ceci permet la traçabilité des accès et traitements, la confidentialité des données et leur intégrité.

1.4.1.1 Données des Consommations individuelles des bénéficiaires Inter-Régimes (DCIR)

La base de données des Consommations individuelles des bénéficiaires Inter-Régime (DCIR) recense l'ensemble des actes en cabinets de ville ou en établissements privés, les centres de santé, les séjours en établissements privés, les actes et consultations externes (ACE) en établissements publics en facturation directe (la transmission d'informations non issues de facturation directe n'est pas exhaustive) et les séjours des établissements publics. La remontée de ces informations se fait par les caisses primaires d'assurance maladie par flux correspondant aux dates de remboursement des soins (prestations/produits de santé). Cette base comporte également les affections de longue durée (ALD) identifiées par la Classification Internationale des Maladies 10^e révision (CIM-10), les médicaments remboursés et délivrés en ville identifiés par les Codes Identifiants de Présentation (CIP 7 et CIP 13), dont les dates de remboursement, les Codes de classification Anatomique, Thérapeutique et chimique (ATC), les doses, le nombre de boîtes... On y retrouve aussi les dispositifs médicaux, les actes médicaux identifiés par la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), les tests biologiques, des informations sur les professionnels de santé (date de consultation, spécialité du prescripteur...) et des données sociodémographiques sur le bénéficiaire (date de naissance, sexe, lieu de résidence, Couverture Médicale Universelle Complémentaire – CMUc). Cependant, aucune indication diagnostic (à l'exception de l'ALD), aucun résultat d'examen biologique ou d'imagerie, aucune donnée clinique de la pathologie ne sont disponibles dans cette base de données.

1.4.1.2 Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

Le PMSI regroupe les données nationales hospitalières comportant l'ensemble des séjours hospitaliers publics et privés (également présent dans le DCIR pour ces derniers). Il permet de décrire de façon synthétique l'activités médicales des établissements de santé via 4 champs : les courts séjours hospitaliers « médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie » (MCO), les soins de suite ou de réadaptation » (SSR), les séjours psychiatriques (PSY) et les hospitalisations à domicile (HAD). Les informations sont regroupées en table par champs et par année avec une mise à disposition par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) à l'année N+1, généralement au cours du mois de juillet. Il est également possible d'accéder aux informations concernant l'année en cours grâce aux tables dites infra-annuelles qui contrairement aux tables annuelles, ne sont pas celées et comportent des données cumulatives, non exhaustives.

La recherche d'information concernant un séjour pour une pathologie donnée peut se faire par le diagnostic principal (DP) et/ou le diagnostic relié (DR) et/ou le diagnostic associés (DAS) à l'aide des codes CIM-10. Les informations disponibles sont entre autres les dates d'entrée et de sortie de l'hospitalisation, les diagnostics (DP, DR, DAS), les actes médicaux réalisés au cours de l'hospitalisation, les médicaments ou dispositifs médicaux en SUS* (identification par le code des Unités Communes de Dispensation – UCD), mode de sortie, actes et consultations externes.

**Les médicaments en SUS sont des traitements innovants et coûteux pris en charge par un financement dérogatoire exceptionnel (remboursement à 100% à l'hôpital) quand l'intérêt de celui-ci est jugé modéré, important ou majeur via le critère d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport aux autres traitements existants pour une même indication de*

traitement. Un médicament dont l'ASMR est jugé mineur peut également être en SUS en l'absence d'alternative thérapeutique.

Dans les tables PMSI-MCO on retrouve également des informations relatives à l'établissement où le séjour a été effectué, tel que le numéro de FINESS (numéro attribué pour chaque entité juridique) de l'établissement.

1.4.1.3 Causes médicales de décès (CépiDC)

Le CépiDc de l'Inserm gère la Base de Causes Médicales de Décès (BCMD). Celle-ci comporte entre autres la date et les causes de décès (maladies, affections et/ou d'autres facteurs ayant contribué au décès) contenus dans le certificat de décès d'une personne. Outre les causes médicales, d'autres informations sont collectées vis à vis du défunt telles que l'âge, la grossesse, le département et commune de résidence et de décès.

Les informations concernant les causes de décès sont maintenant chaînées aux données du SNDS qui jusque 2017 ne renseignait que la date de décès du patient suivi et décédé.

L'ensemble des données disponibles grâce au SNDS permettent d'assurer le suivi du parcours de soin d'un patient de façon longitudinal. Le SNDS constitue donc une source inestimable d'information. Il est par ailleurs largement sollicité en France pour entreprendre des études pharmaco-épidémiologique en vie réelle.

1.4.2 La population d'étude

1.4.2.1 Définition du psoriasis

Cette base de données exhaustive a permis d'identifier notre population d'intérêt, i.e. population atteinte de psoriasis, sur l'ensemble de la population française à l'aide de médicaments dits « traceurs » dont l'indication est spécifique à la maladie. Ces médicaments ont été utilisés

comme substitut de définition pour le psoriasis à défaut d'un diagnostic hors hôpital de disponible. En effet les codes diagnostiques des maladies (CIM-10) ne sont disponibles que pour les données d'hospitalisation du PMSI. Or, bien qu'il existe un code CIM-10 spécifique au psoriasis (L40), peu de patients sont hospitalisés pour une poussée de psoriasis en France⁶⁰. L'identification des patients psoriasiques via le code L40 aurait donc conduit à l'identification uniquement des patients hospitalisés avec un DP/DR ou DAS pour un psoriasis, soit une population restreinte et ayant probablement un psoriasis plus sévère (nécessité d'une hospitalisation) que les patients atteints d'un psoriasis en population générale. Ceci aurait engendré un biais de sélection important. Des études observationnelles à partir de bases médico-administratives dans d'autres pays européens utilisaient des médicaments topiques dérivés de la vitamine D comme médicaments traceurs pour le psoriasis. En effet, ces traitements sont largement prescrits chez les patients atteints de psoriasis quelque soit leur sévérité. De plus leur autorisation sur le marché ne concerne que le psoriasis contrairement aux dermocorticoïdes, largement utilisés également chez les patients psoriasiques mais non spécifiques de la maladie. Ainsi a été repris la définition d'une étude observationnelle de cohorte danoise, dont les patients ayant un psoriasis étaient définis comme ceux ayant eu au moins deux délivrances de topiques dérivés de la vitamine D en 2 ans d'écart maximum⁶¹. Cette définition avait également été utilisée dans le SNDS lors de précédentes études sur le psoriasis⁶², et la sensibilité de l'algorithme avait été évaluée à 85% (vs. 74% dans l'étude danoise).

Ainsi, pour l'ensemble des travaux de cette thèse, étaient identifiés comme ayant un psoriasis tous les patients recevant deux délivrances de topiques dérivés de la vitamine D en deux ans entre le 01 janvier 2008 et la date de point (variant selon les études).

1.4.2.2 Construction de la table patients psoriasiques

En pratique, la construction de la population d'étude est détaillée ci-dessous.

Pour construire la population d'étude de patients psoriasiques, toutes les consommations en traitements topiques dérivées de la vitamine D entre 01 janvier 2008 et la date de point des différentes études ont été extraites à l'aide des Codes Identifiant de Présentation à 7 chiffres pour l'année 2008 et 13 chiffres pour l'ensemble des années (CIP 13, CIP 7 rapportés ci-dessous, Tableau 3) à partir des tables ER_PRS_F et ER_PHA_F.

Traitement	Code ATC (Classification anatomique, thérapeutique et chimique du traitement)	Code CIP 13 (Codes Identifiant de Présentation à 13 chiffres)	Code CIP 7 (Codes Identifiant de Présentation à 7 chiffres)
Topiques dérivés de la vitamine D <i>Au moins 2 délivrances en 2ans</i>	D05AX02 à D05AX05, D05AX52	3400933501204	3350120
		3400933501372	3350137
		3400933898205	3389820
		3400933898373	3389837
		3400934119279	3411927
		3400935634887	3563488
		3400935634948	3563494
		3400936341883	3634188
		3400935111616	3511161
		3400935111784	3511178
		3400935111845	3511184
		3400935112217	3511221
		3400937220248	3722024
		3400934464751	3446475
		3400934465062	3446506
		3400934465352	3446535
		3400934465642	3446564
		3400927946073	2794607
		3400936082687	3608268
		3400938969368	3896936
3400938969719	3896971		
3400930074985	3007498		
3400930133620	3013362		

TABLEAU 3. CODES ATC/CIP/UCD UTILISES POUR L'IDENTIFICATION DES PATIENTS PSORIASIQUES

La table ER_PRS_F correspond à la table des prestations remboursées pour les soins de ville. Elle contient les informations sur le patient telles que l'identifiant unique du patient (BEN_IDT_ANO), le mois et l'année de naissance, le sexe à la naissance et les informations associées à la prestation telles que la nature et la date de soin, le professionnel de santé prescripteur, l'établissement prescripteur, les séjours en établissement facturés directement à l'assurance maladie, les activités externes des établissements publics et privés etc. La table ER_PHA_F est quant à elle, la table des délivrances de la pharmacie de ville contenant l'ensemble des médicaments délivrés en pharmacie de ville permettant ainsi d'identifier précisément un traitement via son CIP13 (ou CIP7 pour les années antérieures à 2008), c'est-à-dire sa molécule mais aussi son nom commercial, son laboratoire, son dosage, son conditionnement ou son prix unitaire. Cette table peut être reliée à la table ER_PRS_F via 9 variables dites clés de jointure qui sont communes à toutes les tables du DCIR :

- 1) FLX_DIS_DTD : La date de mise à disposition des données ;
- 2) FLX_TRT_DTD : La date d'entrée des données dans le système informatique ;
- 3) FLX_EMT_TYP : Le type émetteur (régime) ;
- 4) FLX_EMT_NUM : Le numéro d'émetteur du flux (centres informatiques regroupant des régions) ;
- 5) FLX_EMT_ORD : Le numéro de séquence du flux ;
- 6) ORG_CLE_NUM : L'organisme de liquidation ;
- 7) DCT_ORD_NUM : Le numéro d'ordre décompte dans l'organisme ;
- 8) PRS_ORD_NUM : Le numéro d'ordre de la prestation ;
- 9) REM_TYP_AFF : Le type de remboursement affiné.

A partir de ces tables ont pu être identifiés les patients psoriasiques tels que défini (i.e. Au moins deux délivrances de topiques dérivés de la vitamine D en 2 ans d'écart maximum). Les variables sociodémographiques issues de ces tables étaient gardées afin de vérifier les critères d'inclusion

et de non-inclusion (date de naissance et sexe valides). Enfin **la date la plus récente entre les deux dates de délivrance de topiques dérivés de la vitamine D, était gardée comme date d'entrée dans la cohorte Psoriasis.**

A l'issu de cette étape, la table de patients psoriasiques adultes établie comprenait les variables suivantes : l'identifiant unique du patient (ben_idt_ano), la date d'entrée dans la cohorte psoriasis (date de 2^{ème} délivrance de topiques dérivés de la vitamine D), la date de naissance, le sexe à la date d'entrée, la date de décès enregistrée dans le DCIR et l'adhésion ou non à la complémentaire santé (CMU-c) à la date d'entrée.

CHAPITRE I : Risque d'infections graves dans le psoriasis modéré à sévère : étude de cohorte chez 44 239 nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'aprémilast en France

1.1 Introduction

1.1.1 Contexte

Le lien entre l'usage de traitements systémiques biologiques et la survenue d'une infection grave a été étudié et rapporté dans le traitement des rhumatismes, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde^{34,63,64}.

Comme vu dans la section Introduction Générale, ce lien est plus difficilement établi dans le traitement du psoriasis. Les résultats des études observationnelles analysées lors de la phase de recherche bibliographique de cette thèse, étaient quant à elles peu concluantes (Tableau A1 en annexe), avec des résultats divergents^{56,64,65} et peu de données sur les nouveaux agents anti-IL23 et IL17⁶⁵. Le nombre faible de sujets inclus dans certaines études^{53,66} pouvait biaiser l'estimation d'une infection grave (événement rare). D'autres divergences étaient à noter notamment les critères d'inclusion et les critères méthodologiques dont les analyses statistiques (Tableau 4).

1.1.2 Les principales problématiques rencontrées

Les divergences des critères d'inclusion ou non inclusion les plus fréquentes étaient :

- 1) L'inclusion ou non des patients atteints de psoriasis et présentant un rhumatisme psoriasique associé. Les caractéristiques des patients présentant une association des 2 pathologies diffèrent des caractéristiques des patients atteints de psoriasis seul: une

surface corporelle atteinte plus importante, un Indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (facteur de risque d'évènement cardiovasculaire) et une moins bonne qualité de vie^{67,68} ;

- 2) De nombreux critères de non inclusion dans certaines études (>5 critères) pouvant donner une population d'étude différente de la population cible;
- 3) La prise en compte ou non de traitements concomitants tels que les traitements systémiques non biologiques, les corticoïdes systémiques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient potentialiser le risque infectieux par leurs actions immunosuppressives;
- 4) Enfin le choix du comparateur. Ce dernier portait le plus souvent sur un traitement systémique non biologique (méthotrexate)^{54,55,69,70}. Or les comparateurs non biologiques sont prescrits en Europe et au Canada en amont des biomédicaments (traitements biologiques) ; les biomédicaments étant réservés en cas de contre-indication ou échec d'un ou deux traitements non biologiques. **Ainsi, les patients en première ligne de traitements non biologiques peuvent s'avérer être de sévérité moindre par rapport au groupe de patients initiant un biomédicament.**

Des problématiques méthodologiques étaient également soulevées par le choix du comparateur. En effet, en choisissant un groupe comparateur 'incident de traitements non biologiques' et en les comparant à un groupe 'incident de biomédicaments' mais 'prévalent de traitement non biologiques', les auteurs pouvaient s'exposer à un **biais de temps immortel**.^{71,72}

Le biais de temps immortel se définit en épidémiologie par une déformation systématique du résultat observé à la suite de la prise en compte d'une période de suivi au cours de laquelle l'évènement d'intérêt ne peut survenir chez certains sujets. Dans les études de cohorte en pharmacoépidémiologie on peut observer une période de temps immortel (i.e période de suivi où l'évènement d'intérêt ne peut survenir) notamment dans le suivi des traitements utilisés sur

le long cours dans les maladies chroniques tels que les traitements systémiques (biomédicaments ou non) dans le psoriasis. Ce biais survient alors lorsque la date de début de suivi est différente de la date de début d'exposition pour le groupe exposé, puisqu'aucun évènement ne peut survenir au cours de cette période. Différents cas peuvent être envisagés et sont détaillés dans la Figure 4. Pour notre problématique, la comparaison des groupes 'biomédicaments' et 'non biologiques' en prenant comme date du début du suivi la date de la première prescription du médicament, revient à ne pas prendre en compte la période d'exposition aux traitements non biologiques dans le groupe 'biomédicaments', comme décrit dans le cas 2, Figure 4. Lorsque l'on exclut la période de temps immortel chez le groupe 'biomédicaments', on n'attribue pas ce temps de non exposition au groupe non-biologiques ce qui diminue le nombre de personnes-temps (PT) pour ce groupe et augmente l'incidence du risque infectieux, résultant à une sous-estimation du risque dans le groupe 'biomédicaments'.

Les solutions proposées pour éviter le biais de temps immortel sont d'éviter le temps immortel en débutant le suivi en même temps que le début du traitement*, toutefois cela sous-entend d'identifier une date de début de suivi équivalent à la fin du temps immortel chez les sujets non-exposés afin d'éviter de se retrouver dans le cas n°2 (Figure 4) ; l'autre solution serait d'attribuer la période de temps immortel chez le groupe 'biomédicaments', au groupe 'non-biologiques'.

**A noter que dans le cas où le comparateur correspond à un traitement de référence, ce biais peut survenir si celui-ci est commercialisé après le ou les traitements du groupe exposé et que le suivi de ces derniers débute avant la date de commercialisation du comparateur.*

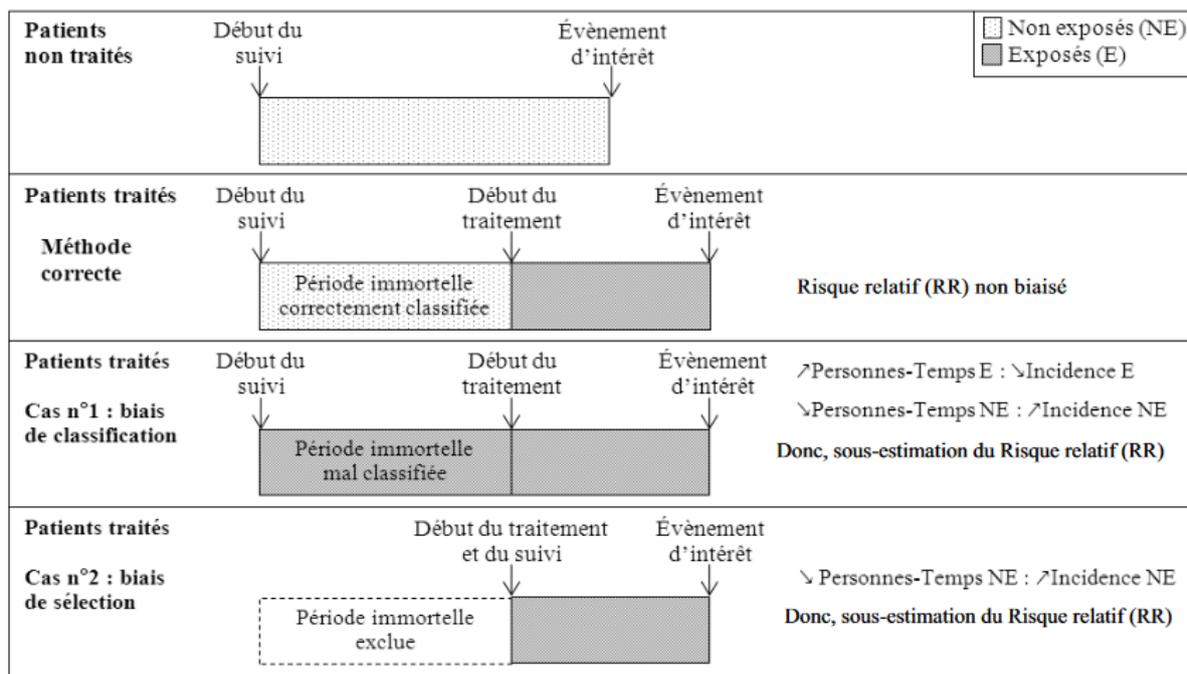


FIGURE 4. SCHEMATISATION DES CAS DE BIAIS DE TEMPS IMMORTEL

Source : Figure 1. Faillie JL, Suissa S. *Le biais de temps immortel dans les études pharmacoépidémiologiques : définition, solutions et exemples [Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies: definition, solutions and examples]*. *Thérapie*. 2015 May-Jun;70(3):259-63. French. doi: 10.2515/therapie/2014207. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25487848.

Dans d'autres publications^{54,70}, des patients prévalents à l'exposition ou au comparateur étaient mélangés à des patients incidents à ces mêmes expositions pouvant conduire à un biais de sélection appelé **biais de déplétion des susceptibles**^{73,74}. Ce biais survient lorsque l'exposition passée n'est pas prise en compte. L'utilisation d'un design « nouveaux utilisateurs » ou « naïfs », permet d'éviter ce biais si le critère d'initiation s'applique au(x) traitement(s) étudié(s) et au(x) comparateur(s) dans les deux groupes d'études. La fenêtre de recul pour définir le terme « nouvel utilisateur » peut être sélectionnée sur les critères pharmacocinétiques des molécules utilisées et des demi-vies d'élimination.

	Critères cliniques			Critères méthodologiques			
	Rhuma- tisme psoriasi- que inclus (analyse principale)	Critères de non- inclusio n > 5	Combo- thérapie prise en compte	Choix du comparateur (biologique)	Base type assurance maladie	Score de propen- sion	Bionaïfs exclusiv- ment
Oui	65,66,70,75-77	65,69,76	70,75	65	66,69,76	65,69,70,75	66,75
Non	69	70,75,77	65,66,69,76,7 7	66,69,70,75-77	65,70,75,77	66,76,77	65,69,70,76,77

TABLEAU 4 RESUME DES METHODES DIVERGENTES ENTRE LES ETUDES DE COHORTES ETUDIANT LE RISQUE D'INFECTION GRAVE DANS LE PSORIASIS SOUS BIOMEDICAMENTS

1.1.3 Objectif de l'étude

Ainsi compte tenu d'une part des limites des études existantes, et d'autre part de la rapide émergence de nouveaux biomédicaments du traitement du psoriasis modéré à sévère, l'objectif de ce premier travail de thèse a été d'étudier et d'estimer le risque infectieux sous biomédicaments et sous aprémilast, d'une population atteinte de psoriasis en France. Nous avons émis l'hypothèse que ce risque était différentiel selon le biomédicament utilisé.

1.2 Méthodes

Une étude de cohorte 'exposés/non exposés' à partir de la base médico-administrative française (cf. chapitre 1.4.1 Source des données : Les bases médico-administrative française) a été réalisée.

Cette étude a été déclarée (Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL, n° décision : DE-2015-165)).

1.2.1 Population d'étude

1.2.1.1 Définitions des nouveaux utilisateurs

Parmi les patients identifiés comme présentant un psoriasis (cf. chapitre 1.4.2 La population d'étude), étaient éligibles tous les patients ayant reçu une délivrance de biomédicament ou d'aprémilast entre 01 janvier 2009 et le 31 juillet 2019. Etaient retenus les patients nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'aprémilast, c'est-à-dire initiant une de ces thérapeutiques sans délivrance d'aucun biomédicaments ou d'aprémilast dans l'année qui précède la première délivrance d'un biomédicament ou d'aprémilast (date de début du suivi de cette étude). N'était pas inclus, les patients sans remboursement dans le DCIR entre le 0 et 1095 jours avant la date d'entrée dans la cohorte Psoriasis (autrement dit les patients affiliés à un régime n'alimentant pas le DCIR), dont le sexe ou la date de naissance n'avait pas été validé. Etaient exclus de la population d'étude, les patients ayant deux biomédicaments en cours au même moment, les patients immunodéprimés pouvant modifier le risque infectieux à savoir les patients transplantés d'organes, les patients atteints de cancer, ou les patients séropositifs pour le VIH. Etaient également exclus de la population d'étude, les patients présentant un épisode infectieux grave dans les deux ans précédant leur date index.

1.2.2 Expositions

1.2.2.1 Biomédicaments et aprémilast

Les biomédicaments et l'aprémilast (petite molécule de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4)) sont donc indiqués en France après la contre indication ou l'échec d'au moins deux traitements systémiques non biologiques. Ainsi, l'ensemble des patients recevant l'un des traitements d'intérêt partageaient la même indication de ligne thérapeutique. De ce fait, il nous semblait pertinent d'utiliser un autre biomédicament comme comparateur actif (donné pour les mêmes indications, à sévérité égal). Pour minimiser les biais de déplétion

des susceptibles et le biais de temps immortel, le traitement de référence (comparateur) s'est porté sur le plus ancien biologique ayant eu l'AMM en France, à savoir l'étanercept, et la comparaison s'est effectuée sur les nouveaux utilisateurs de biomédicaments et d'aprémilast (patients incidents).

Le nombre total de cohortes 'exposés' étaient de 9: 3 anti-TNFa (infliximab, adalimumab, et certolizumab), 1 anti-IL12/23 (ustekinumab), 3 anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab et brodalumab), 1 anti-IL23 (guselkumab) et l'aprémilast. La cohorte comparateur, l'étanercept (anti-TNF) étant la cohorte de 'non exposés'. Les codes utilisés (ATC, CIP, UCD) ainsi que les tables utilisées dans le SNDS sont disponibles en annexe A3.

1.2.2.2 Construction des séquences thérapeutiques

A l'aide des dates de délivrances colligées, les séquences de traitements ont pu être créées. La date index était la date de première dispensation d'un biologique ou de l'aprémilast entre le 01/01/2009 et le 31/07/2019. Les périodes de couverture théorique des biologiques et de l'aprémilast, tenant compte des différents modes d'administration des molécules et des dispensations par les officines, variaient de 30 à 82 jours après la date de dispensation des molécules. Les périodes de couverture sont résumées dans le Tableau 5 pour chacun des traitements.

Molécules	Période de couverture
Adalimumab	28
Infliximab	56
Certolizumab	28
Etanercept	28
Ustekinumab	84
Secukinumab	28
Ixekizumab	28
Brodalumab	28
Guselkumab	56
Risankizumab	84
Ciclosporine	28
Méthotrexate	28
Acitretine	28
Apremilast	28

TABLEAU 5. PERIODE DE COUVERTURE DES MOLECULES D'INTERET

L'arrêt d'exposition à un biomédicament ou à l'apremilast était défini par :

- l'absence de délivrance du même traitement pendant une durée supérieure à 90 jours après la fin de la période de couverture théorique. La date d'arrêt était la date de la fin de période d'exposition totale (i.e. période de couverture + 90 jours)
- la prescription d'une nouvelle molécule d'intérêt (autre biomédicament ou apremilast).

La durée d'exposition était la période entre la date de première dispensation et la date d'arrêt d'exposition.

Le délai supplémentaire (GAP) correspond à une période supplémentaire prenant un compte un décalage de délivrance du traitement d'intérêt : voyage, arrêt temporaire pour chirurgies programmée, etc. Celle-ci était fixée à 90 jours pour l'analyse principale^{65,76,78}.

Les différents cas d'arrêt de séquence sont illustrés dans la Figure 5 ci-dessous.

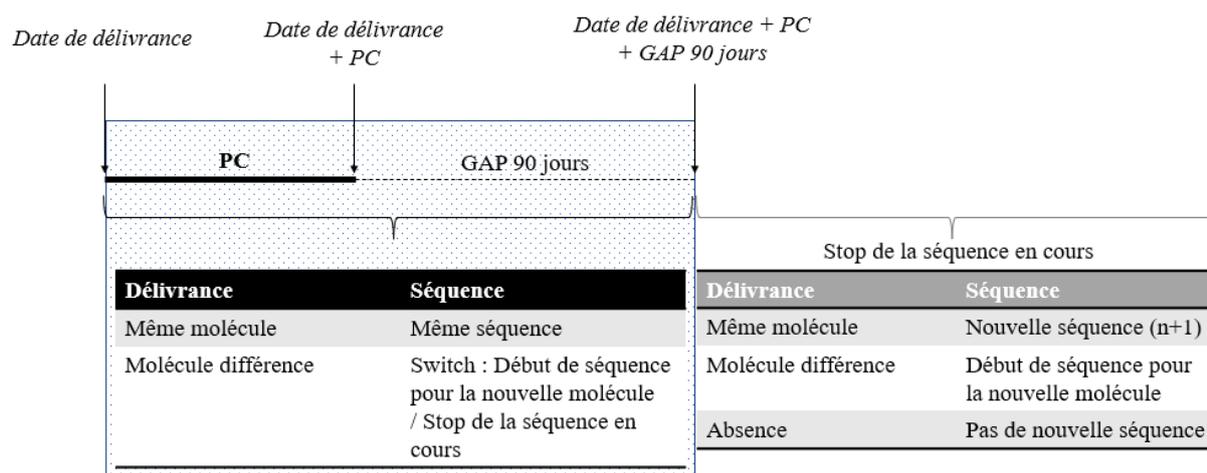


FIGURE 5. SCHEMATISATION D'UNE SEQUENCE THERAPEUTIQUE

PC : Période de couverture en jours ; GAP : période supplémentaire en jours ajoutée à la suite de la période de couverture ; switch : changement de molécule de traitement.

A noter qu'un patient pouvait appartenir à plusieurs cohortes, si la durée entre la fin de la première séquence du 1er biologique/aprémilast et le début du nouveau biologique ou aprémilast était égale ou supérieur à un an (patient incident pour le nouveau biologique) (cf Tableau 6). La description détaillée de ce tableau est disponible en annexe A4.

Patient	Date de délivrance	Molécule		Date de délivrance + PC + 90	Séquence thérapeutique par molécule
X1	20/04/2015	Adalimumab		16/08/2015	ADA_1
X1	31/05/2015	Adalimumab		26/09/2015	ADA_1
X1	15/06/2016	Adalimumab		11/10/2016	ADA_2
X1	23/07/2016	Adalimumab		11/11/2016	ADA_2
X1	22/08/2016	Secukinumab		18/12/2016	SECU_1

TABLEAU 6. EXEMPLE DE CONSTRUCTION DE SEQUENCE THERAPEUTIQUE POUR UN PATIENT DONNE X1

Code couleur : vert, la date de délivrance ligne n survient avant la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 ; rouge, la date de délivrance ligne n survient après la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 ; orange, la date de délivrance ligne n survient avant la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 pour une molécule différente.

1.2.3 Critère de jugement principal : la survenue de l'infection grave

Concernant l'évènement d'intérêt, il était retenu comme critère de jugement principal la survenue d'une infection grave après la date de début de suivi (date de début de la première séquence du biomédicament ou aprémilast initié [date index]). L'infection grave était définie comme toute hospitalisation, pour une infection grave identifiée en diagnostic principal ou relié par les codes CIM-10 dans les tables du PMSI (10^{ème} révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Tableau 7). Les codes retenus pour les infections graves étaient ceux issus des travaux de Shali et al., 2016⁷⁹ et de Kirchgerner et al., 2018⁸⁰. Les infections étaient classées par organes : infections gastrointestinales,

cutanées, oculaires, oto-rhino-laryngées, musculosquelettiques, pulmonaires, du système nerveux ou autres. Le Tableau 7 détaille les évènements infectieux identifiés. La nature de l'infection grave avait également été recherchée (virale, bactérienne, parasitaire, etc.).

Seul le premier évènement pour infection grave survenu au cours du suivi était étudié.

Type d'infection	Diagnostic	CIM-10
Infections gastro-intestinales N= 645	Maladies infectieuses intestinales	A00-A08, K93.820
	Diverticulose	K57
	Hépatites virales	B15, B17, B25.1
	Cholangites	K80-K810, K830, K87.00, B25.8
	Abcès hépatique	K750
	Œsophagites infectieuses	B00.8 (K23.80)
	Autres infections intestinales	K61, K630, K35-K37, K65, K670, K671, K672, D733, K57, K770
Infections cutanées N=324	Erysipèle	A46
	Dermatophytoses et autres mycoses superficielles	B35-B36
	Cellulites et abcès	L02-L03
	Virus de l'Herpes	B00-B02, B05-B06, B08-B09, A60
	Autres infections locales de la peau, des tissus buccaux et des tissus sous-cutanée	A36.3, K11.3-K12.2, L00-L01, L04-L05, L08, L30.3, M72.6
Infections pulmonaires N= 245	Pneumonies	A48.1, B01.2, B05.2, B25.0, J12-J18, J10-J11
	Abcès pulmonaire	J85
	Empyème pleural	J86
	Autres infections aiguës des voies respiratoires inférieures	A37, A42.0, B39-B40, B44, B58.3, B59, B95.3, J20-J22, U04
Infections des voies urinaires	Néphrite	N10

N= 157	Prostatites aiguës et abcès de la prostate	N41.0, N41.2, N41.3	
	Cystite	N30.0	
	Salpingite et ovarite	N70.0	
	Endométrite	N71.0	
	Cervicite utérine	N72	
	Syphilis	A50-A53, I98.0	
	Gonorrhée	A54	
	Chlamydia	A55-A56	
	Orchite et épидидymite	N45	
	Autres infections des voies urinaires	N39.0, N73.3, N77.1	
Infections oto-rhino-laryngées (ORL)	Mastoidite	H70	
	N= 80	Nasopharyngite	A36.1
		Sinusite	J01
		Pharyngite	J02
		Abcès pharyngé, retropharyngé et parapharyngé	J36, J39.0-J39.1
		Amygdalites	A36.0, J03
		Laryngites and trachéites	A36.2, J04-J05, J37
		Infections des voies respiratoires supérieures à sites multiples ou non spécifié	A36.8-A36.9, J06
		Infections de l'oreille externe et otite moyenne aiguë	H60.0-H60.3, H65.1-H65.2, H66, H68.0
Autres infections ORL		H62.0-H62.4, H94.0, J32, J34.0, K04, K11	
Infections musculo-squelettiques N= 74	Arthrites infectieuses	M00-M01	
	Myosite infectieuse	M60.0	
	Ostéomyélite	M86	
Autres infections N= 131	Infections oculaires	B00.5, B30, H00-H01, H03.1, H06.1, H10.5, H10.8, H13.1, H19.1-H19.2	
	Infections du système nerveux	A32.1, A39, A80-A89, B00.3-4, B01.0, B02.1, B05.1, B06.0, G00-G02, G04-G07	

	Infections des dispositifs prothétiques, des implants et des greffes	T82.6-T82.7, T84.5-T84.7, T85.7
	Septicémies, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'origine infectieuse et chocs septiques	A02.1, A32.7, A39.2, A39.4, A39.8, A39.9, A40-A41, B37.7, R57.2, R65.0-R65.1
	Autres maladies à spirochètes	A65-A69
	Rickettsioses	A75-A79
	Péricardites infectieuses aiguës et endocardites	I30.1, I33.0
	Autres	M86, B99.9, A20-A28, A32, A34-A35, A38, A42-A44, A48.0, A48.2-A49.9, B95-B97, A90-A99, B25-B27, B33-B34
Infections virales N= 39	Cytomégalovirus	B25, B27.1
	Virus de l'Herpes	B00-B02, A60.0
	Mononucléose due au virus d'Epstein-Barr	B27.0
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	A81.2
	Hépatite virale aiguë, sans précision	B17.9
	Méningite virale	G02.0
	Pneumonie virale	J17.1
Infections Bactériennes N= 27	Bartonellose	A44
	Maladie du légionnaire	A48.1-A48.2
	Pneumonie et septicémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	A40.3, J13, B95.3
	Nocardiose	A43
	Actinomycose	A42
	Listériose	A32
	Infection à <i>Salmonella</i>	A02
Infections Mycobactériennes N= 18	Infections Mycobactériennes	A15-A19, A30-A31, K23.0, K67.3, K93.0, M01.1, M49.0, M90.0, N33.0, N74.0, N74.1
Infections fongiques N= 14	Candidose	B37
	Coccidioïdomycose	B38

	Histoplasmosse	B39
	Blastomycose	B40
	Aspergillose	B44
	Cryptococcose	B45
	Pneumocystose	B59
	Méningite au cours de mycoses classées ailleurs	G02.1
	Pneumopathie au cours de mycoses	J17.2
Infections parasitaires	Cryptosporidiose	A07.2
N= 5	Infection à Isospora	A07.3
	Leishmaniose	B55
	Toxoplasmose	B58
	Anguillulose [strongyloïdose]	B78

TABLEAU 7. CODES CIM-10 UTILISES POUR LA DETECTION DE TOUS LES DIAGNOSTICS D'INFECTIONS GRAVES DANS LES TABLES DU PMSI, CLASSES PAR TYPE D'INFECTIONS GRAVES

1.2.4 Co-variables

Pour chaque nouvel utilisateur de biomédicaments ou d'aprémilast, les variables sociodémographiques incluant l'âge (variable continue), le sexe, le statut vis-à-vis de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) étaient colligés à la date index. Le statut vital est colligé pendant toute la durée du suivi.

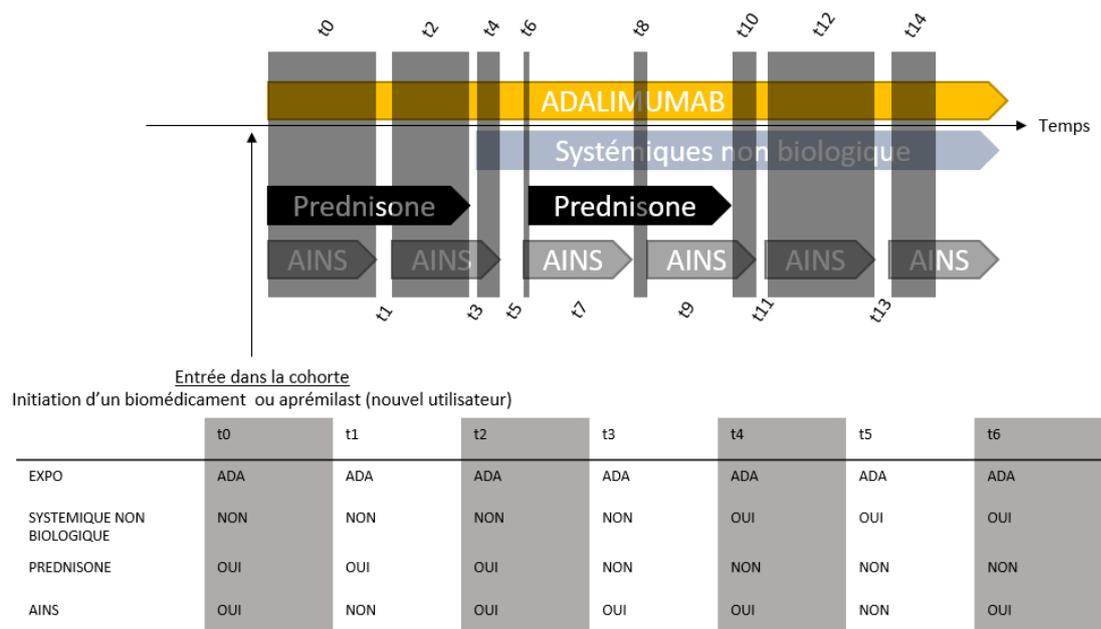
Les comorbidités étaient colligées dans les 2 ans précédant la date index et comprenaient les variables binaires suivantes (0 non/ 1 oui) : maladies cardiovasculaires, diabète, rhumatismes psoriasiques, Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins (MICI), maladies hépatiques, insuffisance rénale, maladies respiratoires et rhumatisme psoriasique. L'extraction de ses

comorbidités a été réalisée à partir des codes CIM-10 respectifs dans les tables du PMSI et/ou à partir de médicaments traceurs. Les détails des algorithmes sont disponibles en tableau annexe A5.

L'exposition (Oui/non) à des traitements systémiques non biologiques en combithérapie ou non, à des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à des corticostéroïdes, était colligée dans les 2 ans avant la date index, à la date index et au cours du suivi en variables dépendantes du temps à changement multiple (tables ER_PRS_F et ER_PHA_F du SNDS). Les antécédents de prise de traitements systémiques non biologiques était définis comme au moins 1 remboursement au cours des 2 ans avant l'initiation (date index) et au moins 3 remboursements pour les corticostéroïdes et les AINS. Les codes utilisés pour identifier ces traitements sont également disponible dans le tableau A5 en annexe.

1.2.4.1 Construction et mise à jour des variables dépendantes du temps

Nous avons identifié un certain nombre de co-prescriptions pouvant modifier le risque infectieux au cours du temps : la prescription d'autres traitements immunosuppresseurs non biologiques pour le psoriasis ou la prescription d'une corticothérapie générale ou la prise d'anti-inflammatoire stéroïdien ont été rapportés comme pouvant augmenter le risque infectieux⁸¹⁻⁸⁵. Ainsi, nous avons tenu compte de ces prescriptions au cours du suivi, et considéré les expositions aux traitements systémiques non biologiques, les AINS et les corticostéroïdes, comme variables dépendantes du temps. La mise à jour des statuts d'exposition à ces traitements étaient effectués à la date de délivrance d'un de ces traitements et non à date fixe. La période de couverture de couverture appliquée était de 15 jours pour les AINS et les corticostéroïdes et de 28 jours pour les traitements systémiques non biologiques.



Chaque changement d'exposition (oui \rightarrow non ou non \rightarrow oui) entraîne une nouvelle période d'observation (t_0 à t_{14} ici). Sur SAS, cela correspond à la création d'une nouvelle ligne (observation) pour le patient délimité par deux variables nommées « start » and « stop » correspondant sur ce schéma au début de la période d'observation (start) et à la fin de la période d'observation (stop). Sur cet exemple 14 lignes auraient été créées (15 lignes en tout : 1 observation à date index + 14 changements).

FIGURE 6. SCHEMATISATION DES SEQUENCES (TN, N DE 0 A 14) DES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS A CHANGEMENT MULTIPLE CREEES A PARTIR DES DELIVRANCES DANS LE DCIR

1.2.5 Analyses statistiques

L'intégralité des analyses a été réalisée sur le logiciel statistique SAS (SAS Enterprise Guide, version 7.4, SAS Institute Inc.).

1.2.5.1 Description des variables

Une analyse descriptive de la population d'étude a été réalisée pour l'ensemble des variables incluses dans le modèle ainsi que les variables non incluses mais pertinentes en terme d'informations cliniques pour la description des initiations aux biomédicaments ou à l'aprémilast. Cette description a été donnée pour l'ensemble de la cohorte et par molécule. Les

variables quantitatives ont été rapportées en moyenne (\pm l'écart-type) ou en médiane ([l'écart-interquartile]) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage %).

Concernant la description de l'évènement d'intérêt, le nombre d'infections graves survenues (%) a été rapporté ainsi que leur incidence pour l'ensemble de la cohorte, pour chaque molécule étudiée et pour chaque type d'infection. L'incidence annuelle a été donnée pour 1000 personnes-années (PA).

1.2.5.2 Estimation du risque de survenue d'une infection grave (Modèle de Cox)

Les nouveaux utilisateurs ont été suivi jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt (infection grave) ou de la survenue d'un autre évènement aboutissant à l'arrêt du suivi (censure) : décès toutes causes (date de décès), switch pour un autre biomédicament ou aprémilast (date de switch), absence de renouvellement du traitement (date de fin de séquence incluant le GAP) ou jusqu'à la date de point (31 janvier 2020), selon l'évènement survenue en premier.

Le risque de survenue d'une infection grave a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels. Les résultats ont été donnés en Hazard Ratio, Hazard Ratio pondéré et Hazard Ratio ajusté (HR, HRp et HRa), accompagnés de l'intervalle de confiance à 95%, selon le type d'analyses multivariées. Afin de réaliser ce modèle la proportionnalité des risques a été vérifiée à l'aide des résidus de Schoenfeld (Test des résidus pour les variables du modèle, p-valeur (p) > 0.05) ainsi que la log-linéarité des variables continues (résidus de Martingale).

1.2.5.2.1 Pondération par l'inverse du score de propension⁸⁶⁻⁸⁸

Afin de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion avérés ou suspectés parmi les variables à notre disposition, un score de propension (SP) a été réalisé à partir d'une régression logistique multinomiale. Statistiquement il s'agit de la probabilité conditionnelle d'un patient d'être exposé au traitement (exposition) selon ses caractéristiques à la date index.

Le score de propension peut donc être utilisé dans les études observationnelles pour mimer une randomisation en corrigeant la probabilité de chaque patient d’avoir tel ou tel traitement selon ses caractéristiques à l’inclusion (date index). Cela revient donc à rendre les patients des différentes classes d’expositions comparables aux patients du groupe comparateur pour les caractéristiques à l’inclusion. La sélection des variables à inclure dans le score de propension se base sur les variables connues ou suspectées d’être des facteurs de confusion (i.e. associée à l’exposition et l’évènement d’intérêt). Un modèle parcimonieux permet également de limiter le biais d’amplification et le biais de collision (Ces biais sont schématisés et décrits dans la Figure 7). Toutefois dans le cadre du score de propension, en cas de doute sur une variable, il faut privilégier l’inclusion de variables potentiellement confondantes plutôt que d’éviter les biais d’amplification et collision. En effet, les propriétés statistiques du score de propension font que l’ajout d’une variable qui ne serait pas réellement un facteur de confusion à moins d’impact que la non-inclusion de cette dernière si jamais il s’agissait d’un facteur de confusion réel.⁸⁹

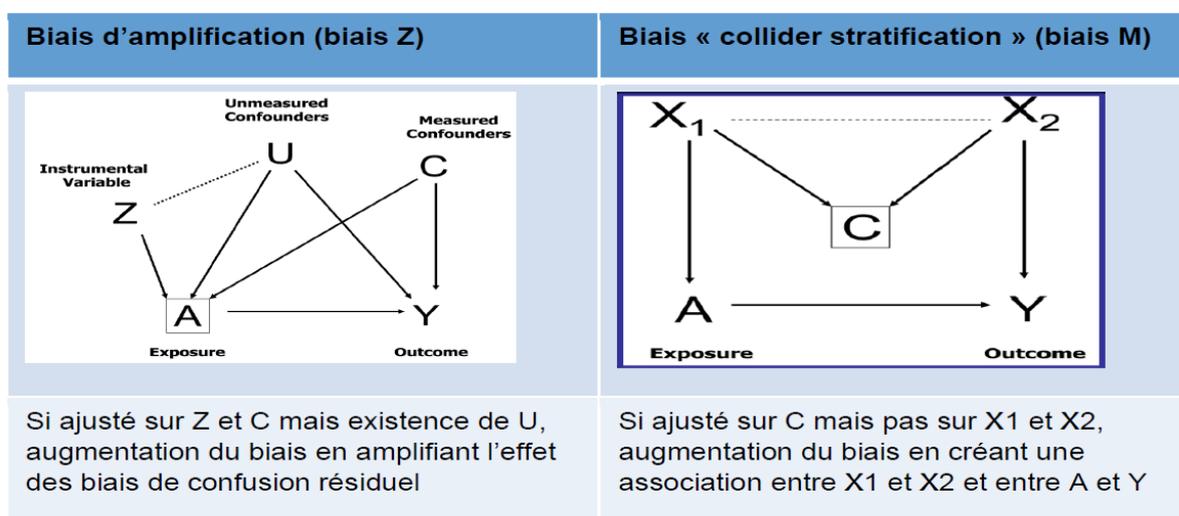


FIGURE 7. SCHEMATISATION DES BIAIS D’AMPLIFICATION ET DE COLLISION

Source : Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, Rassen J, Schneeweiss S. Confounding control in healthcare database research: challenges and potential approaches. *Med Care*. 2010 Jun;48(6 Suppl):S114-20. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d8be3. PMID: 20473199; PMCID: PMC4024462.

Le score de propension a ensuite été utilisé afin de mettre en place un modèle de Cox pondéré à l'aide de la pondération inverse par le score de propension (IPTW – Inverse Probability of Treatment Weigthing). Cette méthode permet de minimiser les biais résiduels issus de l'attribution des traitement en donnant à chaque patient un poids qui est l'inverse de la probabilité d'avoir un traitement donnée selon ses caractéristiques ($1 / P(X=x_i | C=c_i) = 1 / SP$, avec X la variable traitement/exposition, x_i la valeur que peut prendre X , C les variables caractéristiques et les valeurs que peuvent prendre C). Cette méthode engendre une augmentation de la taille de l'échantillon et des poids calculés, pour les quelques patients ayant un profil très différent des autres. Cela peut conduire à une sous-estimation de la variance avec des intervalles de confiance trop restrictifs et une contribution importante de ces individus dans l'estimation du modèle. Pour minimiser ce phénomène le modèle IPTW a été stabilisé en le multipliant par la probabilité marginale de recevoir chaque traitement ($P(X=x_i) / P(X=x_i | C=c_i)$). Cette méthode permet de préserver l'ensemble des patients pour l'analyse finale et d'obtenir une estimation pertinente de la variance et du taux d'erreur de première espèce. A l'issu de la pondération, une pseudo-population dont les groupes d'exposition et le groupe comparateur sont comparables pour les variables incluses dans le score, a été créée. La comparabilité pour les variables incluses dans le score a été vérifié en regardant les différences standardisées avant et après pondération. Les variables dont la différence standardisée était inférieure à 0.10 ont été retenu dans le modèle.

Au final, variables suivantes ont été sélectionnées : l'âge, le sexe, les comorbidités (maladies cardiaques, hépatiques, respiratoires, rénales ; et le diabète) et la prise de traitements systémiques non biologiques dans les 2 ans avant la date index.

L'analyse principale a été réalisée en considérant la prise concomitante d'AINS, de corticostéroïdes ou de traitements systémiques non biologiques comme variables dépendantes du temps.

1.2.5.3 Les analyses de sensibilités et en sous-groupes

Pour tester la sensibilité de notre modèle principal, nous avons réalisé différentes analyses de sensibilité :

1. Un modèle de Fine-Gray à risque compétitif toujours en IPTW ajusté sur les variables dépendantes du temps précédemment définies, afin de prendre en compte le risque compétitif entre le risque de décès toutes causes et le risque d'infection grave (i.e. hospitalisation une infection grave).
2. Un modèle de Cox « classique » ajusté sur l'âge, le sexe, les comorbidités (maladies cardiaques, hépatiques, respiratoires, rénales ; et le diabète), la prise de traitements systémiques non biologiques dans les 2 ans avant la date index (les variables incluses dans le score de propension du modèle principal) ; et les variables dépendantes du temps précédemment définies.
3. Deux autres modèles de Cox identiques au modèle principal dans lequel le GAP initial de 90 jours a été modifié à 60 et 120 jours.
4. Un dernier modèle de Cox utilisant la méthode de l'appariement sur le score de propension et ajusté sur variables dépendantes du temps précédemment définies.

Pour tester la robustesse de nos résultats, nous avons réalisé des analyses en sous-groupes pré-spécifiées en 1) excluant les patients ayant une maladie inflammatoire associée (rhumatisme psoriasique ou maladies inflammatoires chroniques intestinales) et 2) en prenant les patients initiant un biomédicament ou de l'apremilast à partir du 1^{er} janvier 2017 car 9 des 10 traitements étudiés étaient commercialisés à cette date.

Toutes les analyses étaient bilatérales. Un test était considéré comme significatif si la p-valeur (p) était inférieure à 5%.

1.3 Résultats

1.3.1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs

Un total de 1 547 040 patients psoriasiques adultes affiliés à l'assurance maladie ont été identifiés entre le 01 janvier 2008 et 31 juillet 2019 (Section Méthodes, 1.2.1.1 Définition). 77 384 (5%) avaient reçu au moins une délivrance d'un biomédicament ou de l'aprémilast sur cette période, dont 48 476 (62%) étaient nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'aprémilast. Parmi eux 44 239 (91%) ont été sélectionnés après exclusion des patients ayant eu une infection grave, un cancer, une transplantation ou étant séropositif au VIH (N= 4 132) dans les 2 ans avant l'inclusion et 105 patients ont été exclus de l'étude du fait d'une combithérapie avec un autre biomédicament.

La répartition des initiations de biomédicaments ou d'aprémilast se faisait de façon suivante : 29 618 (67%) initiaient un anti-TNF α (15 925 (36%) de l'adalimumab, 9 661 (21.8%) de l'éta nercept, 3 002 (6.8%) de l'infliximab et 1 030 (2.3%) du certolizumab) ; 6 658 (15.1%) initiaient de l'ustekinumab, l'antiIL-12/23 prescrit en France pour le psoriasis ; 4 093 (9.2%) initiaient un antiIL-17 (3 145 (7.1%) du secukinumab, 768 (1.7%) de l'ixekizumab, 180 (0.4%) du brodalumab) ; 526 (1.2%) initiaient un antiIL-23 (le guselkumab) ; et 3 344 (7.6%) initiaient de l'aprémilast (Diagramme en Flux, Figure 8).

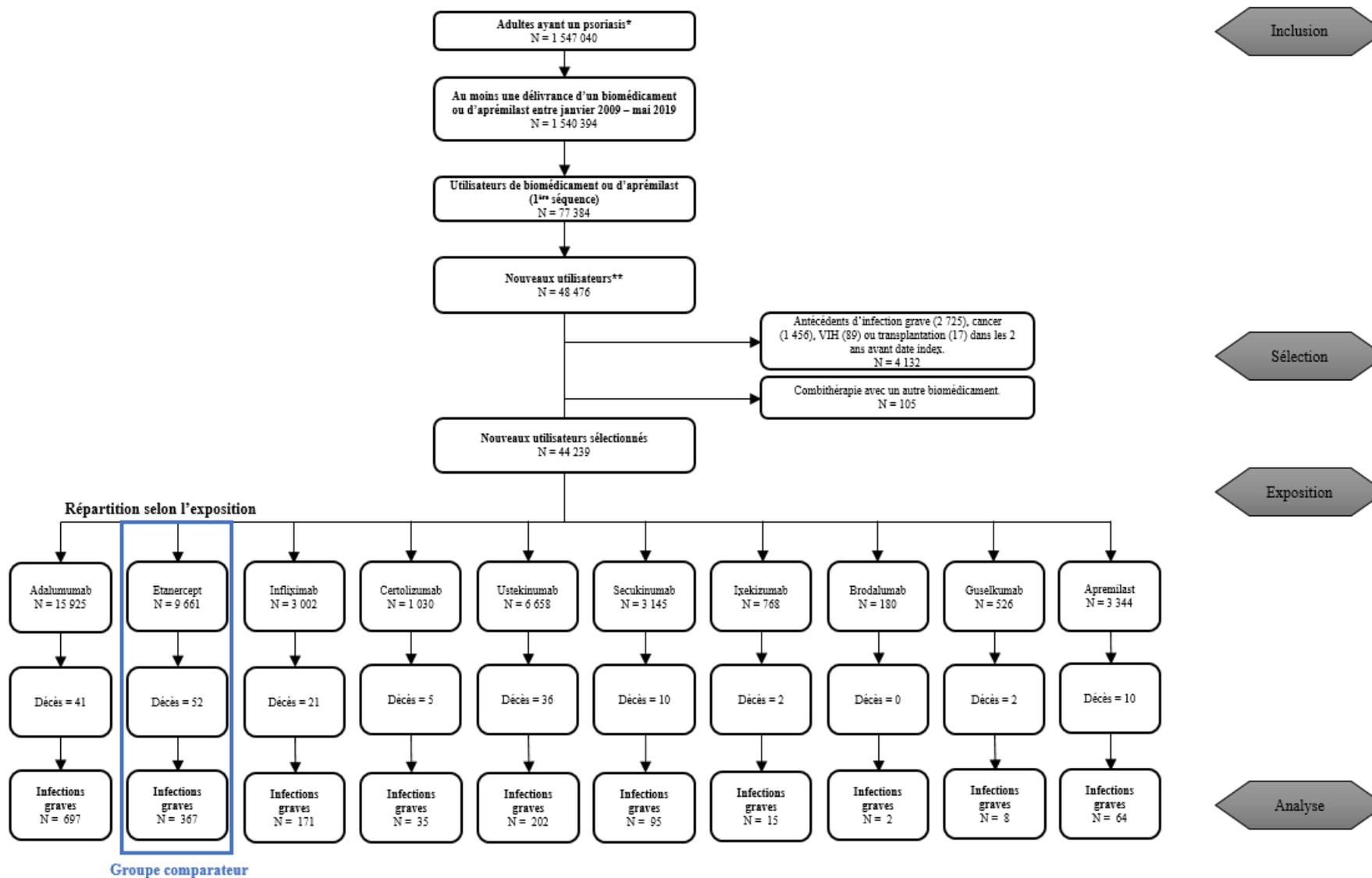


FIGURE 8. DIAGRAMME EN FLUX DE L'ETUDE 1

La description des caractéristiques des différentes cohortes est disponible dans le tableau 8. Parmi les différences observées et attendues entre les groupes de traitement, on retrouvait une proportion de femme plus importante dans le groupe certolizumab (N=725, 70.4% versus un ratio 1:1 pour les autres), seul biomédicament autorisé pendant la grossesse ; les maladies inflammatoires associées étaient plus fréquente dans le groupe infliximab (632 (21.1%) pour le rhumatisme psoriasique et 1122 (37.4%) pour les MICI). Les patients du groupe apremilast étaient sensiblement plus âgé (53 ans versus 47 – 50 ans pour les autres groupes) et avaient dans l'ensemble plus de comorbidités.

Le méthotrexate était le traitement systémique non biologique le plus fréquemment utilisées en combithérapie avec un biomédicament ou avec de l'apremilast. Au total, 5686 (12.9%) nouveaux utilisateurs avaient une combithérapie à l'initiation et 7155 (16.2%) durant le suivi ; 2409 (12.9%) recevaient une thérapie par corticostéroïde à l'initiation et 5749 (13%) durant le suivi ; et 3583 (8.1%) recevaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et 10 083 (22.8%) durant le suivi. La majorité des nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'apremilast ne recevait pas de combithérapie ou de corticostéroïdes ou d'AINS à l'initiation (34 445, 77.9%) ou durant le suivi (26 798, 60.6%).

	Anti-TNF α				Anti-IL12/23
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Certolizumab	Ustekinumab
N (%)	15 925 (36)	9 661 (21.8)	3 002 (6.8)	1 030 (2.3)	6 658 (15.1)
Durée du suivi (mois) (médiane [IQR])	13 [7-26]	12 [7-25]	12 [10-13]	9 [6-19]	17 [10-31]
Caractéristiques sociodémographiques					
Age (moyenne \pm SD)	46.8 \pm 13.5	50 \pm 13.6	49.1 \pm 14.4	47.6 \pm 13.2	47.1 \pm 13.3
Genre masculin	8 112 (50.9)	4 711 (48.8)	1 496 (49.8)	305 (29.6)	3 807 (57.2)
Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c)*	1 390 (8.7)	755 (7.8)	341 (11.3)	89 (8.6)	634 (9.5)
Maladies inflammatoires associées					
Rhumatisme psoriasique	1 736 (10.9)	1 541 (16)	632 (21.1)	179 (17.4)	524 (7.9)
Maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI)	2 170 (13.6)	23 (0.2)	1 122 (37.4)	38 (3.7)	319 (4.8)
Comorbidités					
Evènements cardiovasculaires	481 (3)	437 (4.5)	133 (4.4)	25 (2.4)	224 (3.4)
Maladie respiratoire obstructive chronique (BPCO [eng])	62 (0.4)	56 (0.6)	22 (0.7)	6 (0.6)	27 (0.4)
Maladies rénales	895 (5.6)	362 (3.8)	411 (13.7)	67 (6.5)	355 (5.3)
Maladies hépatiques	192 (1.2)	212 (2.2)	55 (1.8)	10 (1)	138 (2.1)
Diabètes	1 063 (6.7)	824 (8.5)	244 (8.1)	59 (5.7)	502 (7.5)
Maladies respiratoires	198 (1.2)	168 (1.7)	53 (1.8)	21 (2)	86 (1.3)
Lupus	29 (0.2)	29 (0.3)	11 (0.4)	8 (0.8)	26 (0.4)
Vascularite	12 (0.1)	9 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
Dermatomyosite	4 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0.1)	2 (0)
Autres traitements étudiés					
Traitements concomitants¹ à la date index					
Traitements systémiques non biologiques					
Méthotrexate	2 049 (12.9)	1 790 (18.5)	502 (16.7)	277 (26.9)	499 (7.5)
Cyclosporine	1 957 (12.3)	1 725 (17.9)	488 (16.3)	272 (26.4)	434 (6.5)
Acitrétine	35 (0.2)	14 (0.1)	2 (0.1)	0 (0)	27 (0.4)
UV	49 (0.3)	42 (0.4)	11 (0.4)	4 (0.4)	37 (0.6)
UV	9 (0.1)	11 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)

Corticostéroïdes	1 058 (6.6)	763 (7.9)	212 (7.1)	115 (11.2)	112 (1.7)
AINS	1 444 (9.1)	1 219 (12.6)	121 (4)	180 (17.5)	264 (4)
Aucuns de cela	12 084 (75.9)	6 617 (68.5)	2 274 (75.7)	569 (55.2)	5 873 (88.2)
Traitements concomitants¹ au cours du suivi					
Traitements systémiques non biologiques	2 663 (16.7)	2 180 (22.6)	662 (22.1)	315 (30.6)	648 (9.7)
Méthotrexate	2 524 (15.8)	2 075 (21.5)	645 (21.5)	310 (30.1)	553 (8.3)
Cyclosporine	40 (0.3)	15 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	34 (0.5)
Acitrétine	96 (0.6)	85 (0.9)	16 (0.5)	5 (0.5)	64 (1)
UV	17 (0.1)	15 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.1)
Corticostéroïdes	2 481 (15.6)	1 611 (16.7)	438 (14.6)	239 (23.2)	506 (7.6)
AINS	3 864 (24.3)	2 994 (31)	440 (14.7)	401 (38.9)	1 217 (18.3)
Aucuns de cela	9 017 (56.6)	4 805 (49.7)	1 803 (60)	366 (35.5)	4 760 (71.5)
Antécédent de traitement dans les 2 ans avant la date index					
Traitements systémiques non biologiques²	8 423 (52.9)	5 734 (59.4)	962 (32)	542 (52.6)	4 623 (69.4)
Méthotrexate	7 395 (46.4)	5 077 (52.6)	877 (29.2)	528 (51.3)	3 758 (56.4)
Cyclosporine	752 (4.7)	421 (4.4)	49 (1.6)	16 (1.6)	740 (11.1)
Acitrétine	1 488 (9.3)	982 (10.2)	103 (3.4)	13 (1.3)	1 052 (15.8)
Corticostéroïdes³	4 058 (25.5)	2 587 (26.8)	740 (24.7)	457 (44.4)	887 (13.3)
AINS³	7 232 (45.4)	5 448 (56.4)	863 (28.7)	720 (69.9)	1 944 (29.2)
Aucuns de cela	3 024 (19)	1 371 (14.2)	1 211 (40.3)	85 (8.3)	1 238 (18.6)

Suite du tableau descriptive de la population d'étude

	Anti-IL17			Anti-IL23	Inhibiteur PDE4	Total
	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Apremilast	
N (%)	3 145 (7.1)	768 (1.7)	180 (0.4)	526 (1.2)	3 344 (7.6)	44 239 (100)

Durée du suivi (mois) (mediane [IQR])	13 [7-25]	11 [6-19]	7 [4-11]	6 [3-9]	7 [4-14]	12 [7-24]
Caractéristiques sociodémographiques						
Age (moyenne ± SD)	49.4 ± 13.3	48 ± 13.7	48.2 ± 14.4	47.8 ± 12.7	52.7 ± 14.7	48.4 ± 13.8
Genre masculin	1 682 (53.5)	453 (59)	110 (61.1)	325 (61.8)	1 865 (55.8)	22 866 (51.7)
Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c)*	270 (8.6)	80 (10.4)	14 (7.8)	57 (10.8)	232 (6.9)	3 862 (8.7)
Maladies inflammatoires associées						
Rhumatisme psoriasique	388 (12.3)	45 (5.9)	5 (2.8)	10 (1.9)	42 (1.3)	5 102 (11.5)
Maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI)	8 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	3 (0.6)	5 (0.2)	3 689 (8.3)
Comorbidités						
Evènements cardiovasculaires	111 (3.5)	35 (4.6)	6 (3.3)	27 (5.1)	173 (5.2)	1 652 (3.7)
Maladie respiratoire obstructive chronique (BPCO [eng])	20 (0.6)	11 (1.4)	2 (1.1)	4 (0.8)	20 (0.6)	230 (0.5)
Maladies rénales	156 (5)	51 (6.6)	13 (7.2)	29 (5.5)	96 (2.9)	2 435 (5.5)
Maladies hépatiques	40 (1.3)	9 (1.2)	5 (2.8)	12 (2.3)	55 (1.6)	728 (1.7)
Diabètes	278 (8.8)	64 (8.3)	17 (9.4)	48 (9.1)	339 (10.1)	3 438 (7.8)
Maladies respiratoires	57 (1.8)	14 (1.8)	4 (2.2)	10 (1.9)	44 (1.3)	655 (1.5)
Lupus	6 (0.2)	1 (0.1)	0 (0)	2 (0.4)	2 (0.1)	114 (0.3)
Vascularite	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (0.1)
Dermatomyosite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (0)
Autres traitements étudiés						
Traitements concomitants¹ à la date index						
Traitements systémiques non biologiques	317 (10.1)	50 (6.5)	7 (3.9)	8 (1.5)	187 (5.6)	5 686 (12.9)
Méthotrexate	302 (9.6)	37 (4.8)	5 (2.8)	6 (1.1)	141 (4.2)	5 367 (12.1)
Cyclosporine	4 (0.1)	5 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.2)	0 (0)	90 (0.2)
Acitrétine	12 (0.4)	8 (1)	0 (0)	1 (0.2)	31 (0.9)	195 (0.4)
UV	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (0.5)	44 (0.1)

Corticostéroïdes	87 (2.8)	12 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	47 (1.4)	2 409 (5.4)
AINS	214 (6.8)	27 (3.5)	4 (2.2)	8 (1.5)	102 (3.1)	3 583 (8.1)
Aucuns de cela	2 606 (82.9)	687 (89.5)	167 (92.8)	509 (96.8)	3 059 (91.5)	34 445 (77.9)
Traitements concomitants¹ au cours du suivi						
Traitements systémiques non biologiques	386 (12.3)	58 (7.6)	7 (3.9)	11 (2.1)	225 (6.7)	7 155 (16.2)
Méthotrexate	366 (11.6)	44 (5.7)	5 (2.8)	7 (1.3)	167 (5)	6 696 (15.1)
Cyclosporine	4 (0.1)	5 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.2)	0 (0)	104 (0.2)
Acitrétine	17 (0.5)	9 (1.2)	0 (0)	3 (0.6)	39 (1.2)	334 (0.8)
UV	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (0.7)	68 (0.2)
Corticostéroïdes	288 (9.2)	38 (4.9)	3 (1.7)	6 (1.1)	139 (4.2)	5 749 (13)
AINS	658 (20.9)	89 (11.6)	17 (9.4)	25 (4.8)	378 (11.3)	10 083 (22.8)
Aucuns de cela	2 081 (66.2)	607 (79)	153 (85)	486 (92.4)	2 720 (81.3)	26 798 (60.6)
Antécédent de traitement dans les 2 ans avant la date index						
Traitements systémiques non biologiques²	1 765 (56.1)	492 (64.1)	116 (64.4)	331 (62.9)	1 467 (43.9)	24 455 (55.3)
Méthotrexate	1 452 (46.2)	396 (51.6)	85 (47.2)	269 (51.1)	796 (23.8)	20 633 (46.6)
Cyclosporine	174 (5.5)	65 (8.5)	19 (10.6)	42 (8)	51 (1.5)	2 329 (5.3)
Acitrétine	350 (11.1)	113 (14.7)	32 (17.8)	74 (14.1)	780 (23.3)	4 981 (11.3)
Corticostéroïdes³	544 (17.3)	103 (13.4)	22 (12.2)	60 (11.4)	355 (10.6)	9 813 (22.2)
AINS³	1 297 (41.2)	237 (30.9)	38 (21.1)	128 (24.3)	947 (28.3)	18 854 (42.6)
Aucuns de cela	708 (22.5)	159 (20.7)	44 (24.4)	131 (24.9)	1 256 (37.6)	9 227 (20.9)

Résultats en effectif n (%) sauf si précisé.

¹Les traitements concomitants sont définis comme ceux dont la période entre la délivrance du biomédicament/Aprémilast et du traitement systémique non biologique/AINS/corticostéroïde est inférieure à 30 jours avec un renouvellement des 2 traitements dans les 90 jours suivant; ²Au moins 1 délivrance; ³ Au moins 3 délivrances; TNF: tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale); IL: interleukine; IQR: interquartile range (écart interquartile); SD: standard deviation (écart-type); AINS: Anti-inflammation non stéroïdien; PDE4: phosphodiesterase-4.

*Données manquantes n=74 (0.2)

TABLEAU 8. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION SELECTIONNEE DE NOUVEAUX UTILISATEURS DE BIOMEDICAMENTS ET D'APREMILAST DE L'ETUDE 1

1.3.2 Description des infections graves

Au cours du suivi, nous avons identifié 1656 (3.7%) infections graves.

L'incidence annuelle brute était de 25 (IC 95% 23.8 – 26.2) cas pour 1000 personnes-années (PA). L'ensemble des incidences calculées pour chaque molécule et type d'infection sont disponibles dans le tableau 9, le détail des infections graves est disponible dans le tableau 10. Les infections graves les plus fréquentes étaient les infections gastro-intestinales (645, 39% des infections graves identifiées) avec 9.8 (9 – 10.5) cas pour 1000 PA, suivi des infections cutanées (324, 20%) avec 4.9 (4.4 – 5.4) cas pour 1000 PA et les infections pulmonaires (245, 15%) avec 3.7 (3.2 – 4.2) cas pour 1000 PA. Le temps médian jusqu'à l'évènement était de 9 [IQR 4 – 20] mois.

	Nombre d'évènement	Incidence Pour 1 000 PA [IC95%]	Temps (mois) Avant évènement (mediane [IQR])
Total (n= 44 239)			
Infections graves	1 656 (3.7)	25 [23.8-26.2]	9 [4-20]
<i>Gastro-intestinales</i>	645 (1.5)	9.8 [9-10.5]	
<i>Cutanées</i>	324 (0.7)	4.9 [4.4-5.4]	
<i>Pulmonaires</i>	245 (0.6)	3.7 [3.2-4.2]	
<i>Voies urinaires</i>	157 (0.4)	2.4 [2-2.7]	
Décès	179 (0.4)	2.7 [2.3-3.1]	12 [6-24]
Adalimumab (n= 15 925)			
Infections graves	697 (4.4)	27.7 [25.7-29.8]]	10 [4-23]
Décès	41 (0.3)	1.6 [1.1-2.1]	12 [8-29]
Etanercept (n= 9 661)			
Infections graves	367 (3.8)	24.8 [22.3-27.4]	9 [4-24]
Décès	52 (0.5)	3.5 [2.6-4.5]	13 [7-25]
Infliximab (n= 3 002)			
Infections graves	171 (5.7)	43 [36.5-49.4]	7 [4-19]
Décès	21 (0.7)	5.3 [3-7.5]	8 [3-13]
Certolizumab (n= 1 030)			
Infections graves	35 (3.4)	26.7 [17.9-35.6]	9 [4-17]
Décès	5 (0.5)	3.8 [0.5-7.2]	16 [2-16]
Ustekinumab (n= 6 658)			
Infections graves	202 (3)	16.3 [14-18.5]	11 [5-22]

Décès	36 (0.5)	2.9 [2-3.8]	16 [5-29]
Secukinumab (n= 3 145)			
Infections graves	95 (3)	21.9 [17.5-26.3]	9 [4-17]
Décès	10 (0.3)	2.3 [0.9-3.7]	11 [8-16]
Ixekizumab (n= 768)			
Infections graves	15 (2)	17.7 [8.8-26.7]	7 [6-12]
Décès	2 (0.3)	2.4 [<0-5.6]	13 [13-13]
Brodalumab (n= 180)			
Infections graves	2 (1.1)	17.8 [<0-42.4]	4 [2-5]
Décès	0 (0)	-	-
Guselkumab (n= 526)			
Infections graves	8 (1.5)	29.9 [9.2-50.7]	2 [0-3]
Décès	2 (0.4)	7.4 [<0-17.9]	6 [5-8]
Apremilast (n= 3 344)			
Infections graves	64 (1.9)	21.7 [16.4-27]	8 [3-14]
Décès	10 (0.3)	3.4 [1.3-5.5]	9 [5-13]

Résultats en effectif n (%) sauf si précisé.

PY: Personne-année; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; IQR: interquartile range (écart interquartile).

TABLEAU 9. DESCRIPTION DES INFECTIONS GRAVES (PREMIERE OCCURRENCE) ET DES DECES

SURVENUS AU COURS DU SUIVI PAR MOLECULES

Type d'infection	Diagnoses	N (%)
Infections gastro-intestinales N= 645	Cholangites	224 (13.5)
	Diverticulose	206 (12.4)
	Maladies infectieuses intestinales	43 (2.6)
	Hépatites virales	9 (0.5)
	Abcès hépatique	1 (0.1)
	Œsophagites infectieuses	0 (0)
	Autres infections intestinales	162 (9.8)
Infections cutanées N=324	Cellulites et abcès	148 (8.9)
	Erysipèle	68 (4.1)
	Virus de l'Herpes	24 (1.4)
	Dermatophytoses et autres mycoses superficielles	3 (0.2)

	Autres infections locales de la peau, des tissus buccaux et des tissus sous-cutanée	81 (4.9)
Infections pulmonaires	Pneumonies	192 (11.6)
N= 245	Empyème pleural	4 (0.2)
	Abcès pulmonaire	2 (0.1)
	Autres infections aiguës des voies respiratoires inférieures	47 (2.8)
Infections des voies urinaires	Néphrite	77 (4.6)
N= 157	Prostatites aiguës et abcès de la prostate	29 (1.8)
	Orchite et épididymite	11 (0.7)
	Salpingite et ovarite	9 (0.5)
	Cystite	4 (0.2)
	Cervicite utérine	4 (0.2)
	Endométrite	2 (0.1)
	Syphilis	1 (0.1)
	Chlamydia	1 (0.1)
	Gonorrhée	0 (0.0)
	Autres infections des voies urinaires	19 (1.2)
Infections oto-rhino-laryngées (ORL)	Sinusite	19 (1.2)
N= 80	Abcès pharyngé, retropharyngé and parapharyngé	18 (1.1)
	Infections de l'oreille externe et otite moyenne aiguë	16 (1)
	Pharyngite	12 (0.7)
	Amygdalites	3 (0.2)
	Mastoïdite	2 (0.1)
	Laryngites and trachéites	1 (0.1)
	Infections des voies respiratoires supérieures à sites multiples ou non spécifié	0 (0)
	Nasopharyngite	0 (0)
	Autres infections ORL	9 (0.5)

Infections musculo-squelettiques N= 74	Arthrites infectieuses	43 (2.6)
	Ostéomyélite	26 (1.6)
	Myosite infectieuse	1 (0.1)
	Autres	4 (0.2)
Autres infections N= 131	Septicémies, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'origine infectieuse et chocs septiques	40 (2.4)
	Péricardites infectieuses aiguës et endocardites	14 (0.8)
	Infections du système nerveux	13 (0.8)
	Infections des dispositifs prothétiques, des implants et des greffes	9 (0.5)
	Infections oculaires	4 (0.2)
	Autres maladies à spirochètes	2 (0.1)
	Rickettsioses	0 (0)
	Autres	49 (3)
Infections virales N= 39	Virus de l'Herpes	31 (1.9)
	Hépatite virale aiguë, sans précision	6 (0.4)
	Cytomégalovirus	2 (0.1)
	Mononucléose due au virus d'Epstein–Barr	0 (0)
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	0 (0)
	Méningite virale	0 (0)
	Pneumonie virale	0 (0)
Infections bactériennes N= 27	Pneumonie et septicémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	11 (0.7)
	Maladie du légionnaire	9 (0.5)
	Infections à <i>Salmonella</i>	7 (0.4)
	Bartonellose	0 (0)
	Nocardiose	0 (0)
	Actinomycose	0 (0)
Listériose	0 (0)	

Infections Mycobactériennes	Infections Mycobactériennes	18 (1.1)
N= 18		
Infections fongiques	Candidose	8 (0.5)
N= 14	Aspergillose	3 (0.2)
	Histoplasmosse	1 (0.1)
	Cryptococcose	1 (0.1)
	Pneumocystose	1 (0.1)
	Blastomycose	0 (0)
	Coccidioïdomycose	0 (0)
	Méningites fongiques	0 (0)
	Pneumonie fongique	0 (0)
Infections parasitaires	Leishmaniose	2 (0.1)
N= 5	Toxoplasmose	2 (0.1)
	Cryptosporidiose	1 (0.1)
	Strongyloïdose	0 (0)
	Isosporose	0 (0)

TABLEAU 10. DESCRIPTION DES INFECTIONS GRAVES PAR TYPES D'INFECTIONS (SITES ET NATURE DE L'INFECTION QUAND PRECISEE)

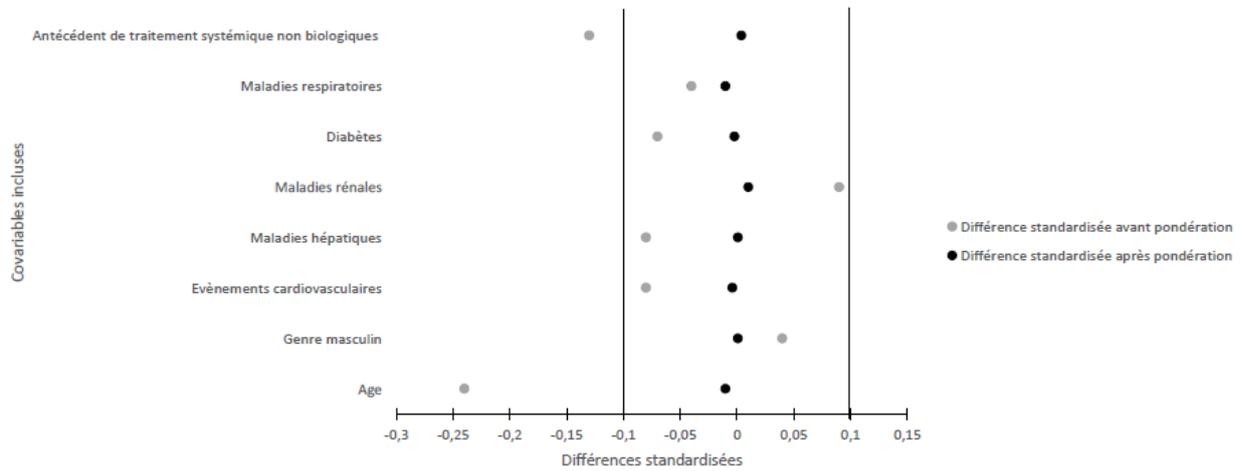
Le type de micro-organisme était renseigné pour 103 (6%) des infections graves observées. Parmi les renseignées, 39 (38%) étaient virales (principalement des infections au virus de l'Herpes, n=31), 27 (26%) bactériennes (dont 11 pneumonies et septicémies due au *Streptococcus pneumoniae*), 18 (17%) mycobactériennes, 14 (14) fongiques et 5 (5) parasitaires.

1.3.3 Risque d'une infection grave chez les nouveaux utilisateurs de biomédicament ou d'aprémilast

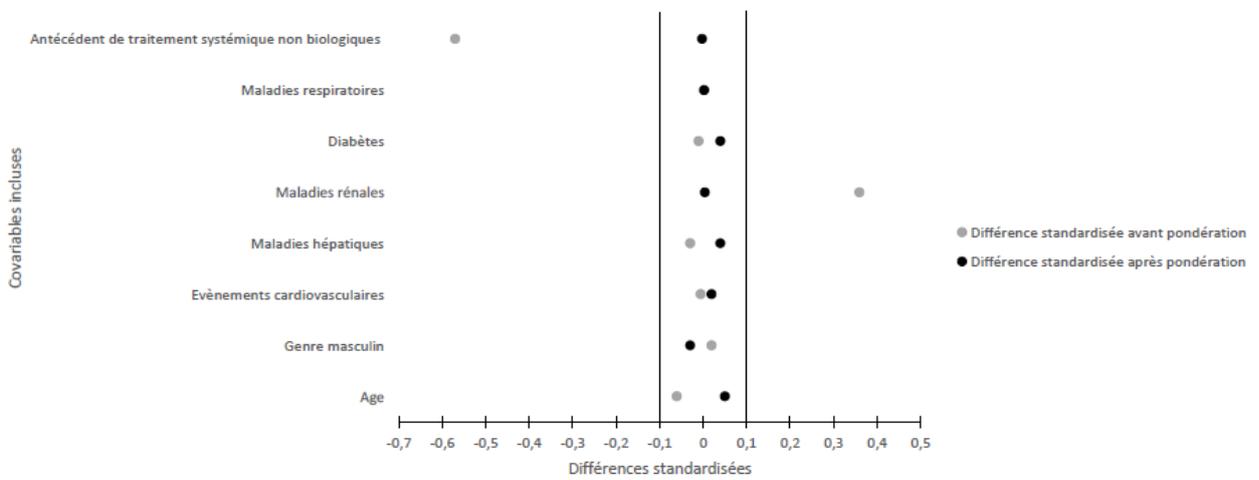
La pseudo-cohorte a été obtenu par la méthode de l'IPTW. La distribution des caractéristiques des nouveaux utilisateurs a été vérifiée et les différences standardisées de toutes les caractéristiques incluses ne dépassaient pas la valeur seuil fixée de 0.10 d'écart (conditions

validées, Figure 9). La proportionnalité des risques pour poursuivre avec le modèle de Cox a été vérifiée, toutes les variables du modèle ont passé le test ($p > 0.05$).

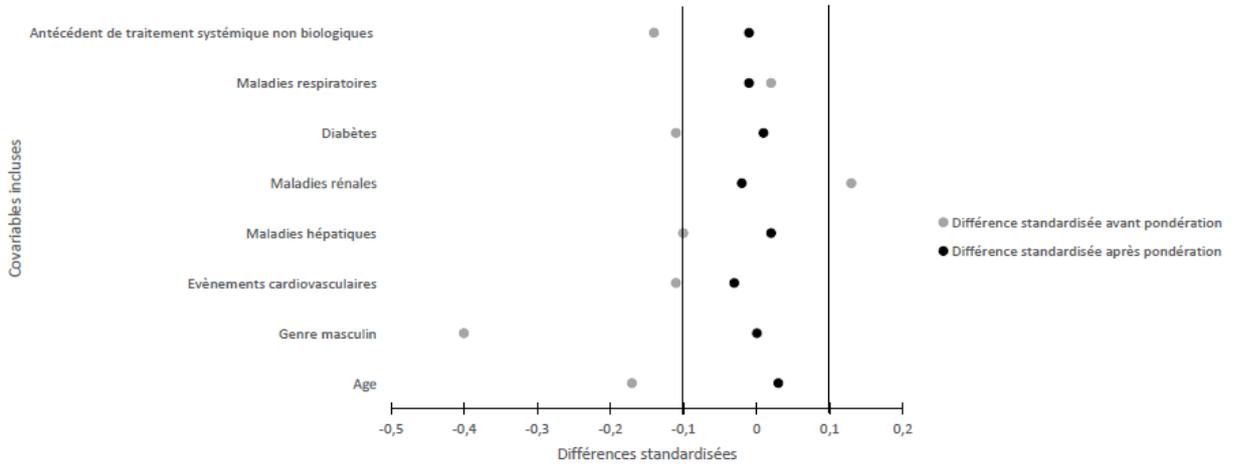
a. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Adalimumab vs. Etanercept



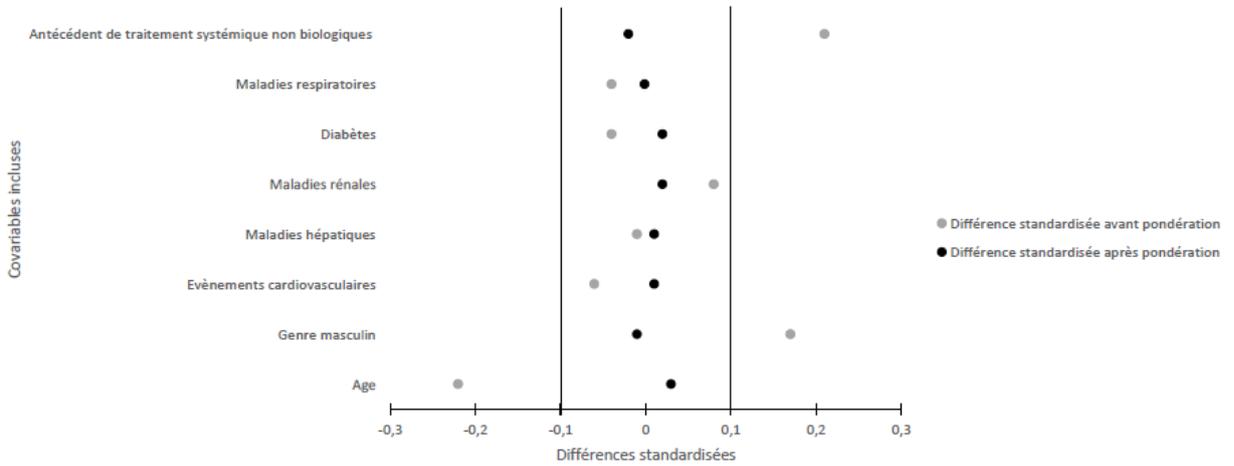
b. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Infliximab vs. Etanercept



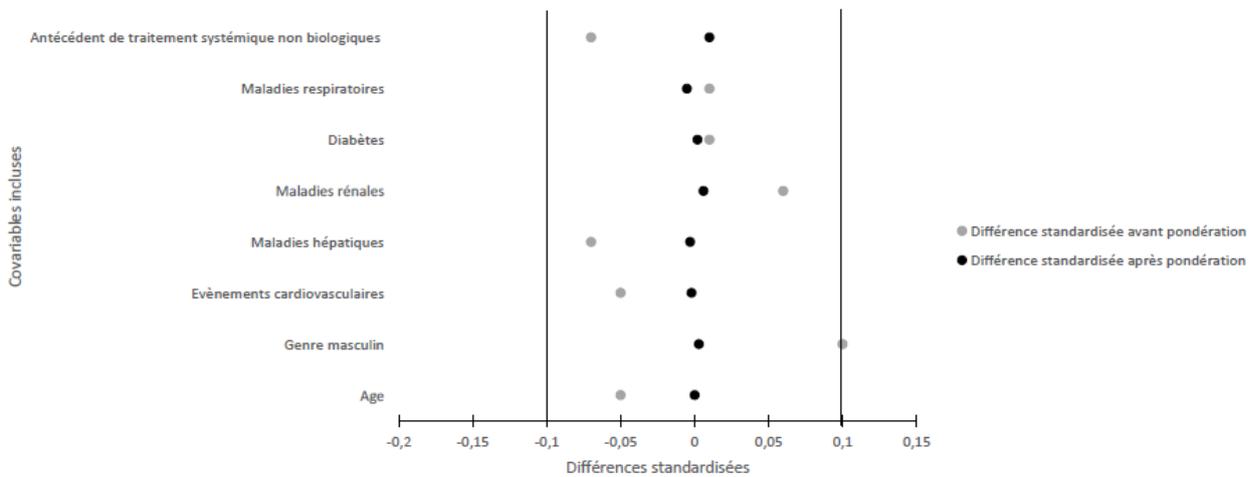
c. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Certolizumab vs. Etanercept



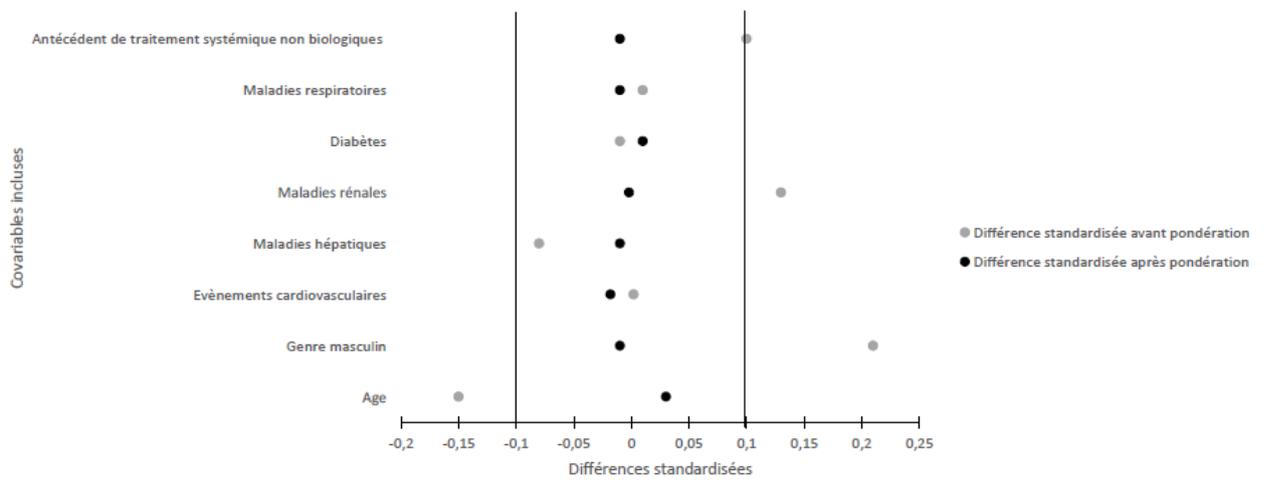
d. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Ustekinumab vs. Etanercept



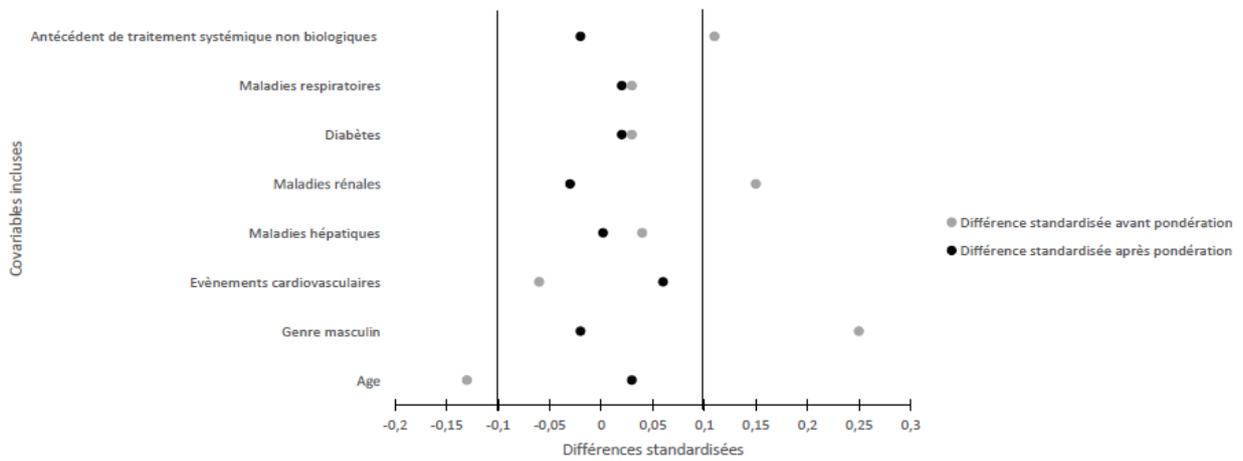
e. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Secukinumab vs. Etanercept



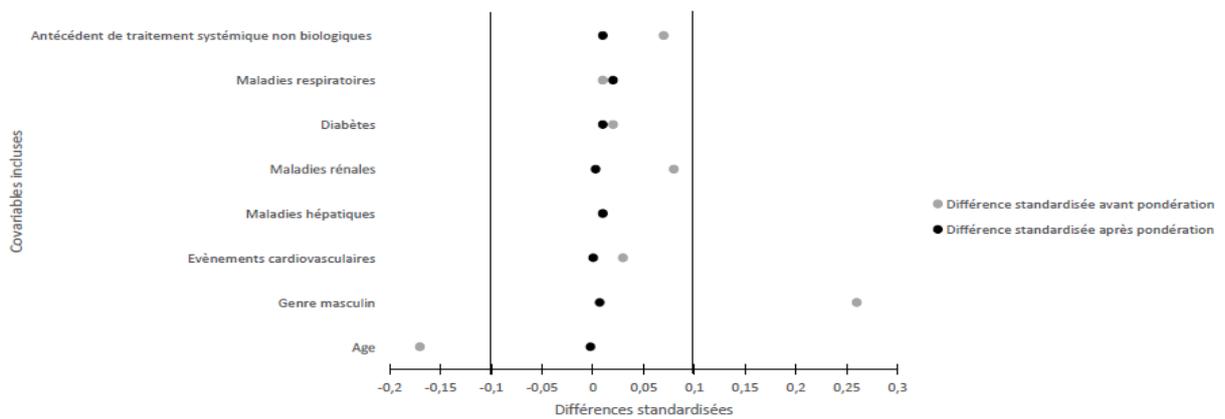
f. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Ixekizumab vs. Etanercept



g. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Brodalumab vs. Etanercept



h. Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Guselkumab vs. Etanercept



i. Différence standardisée avant et après pondération en IPTW : Apremilast vs. Etanercept

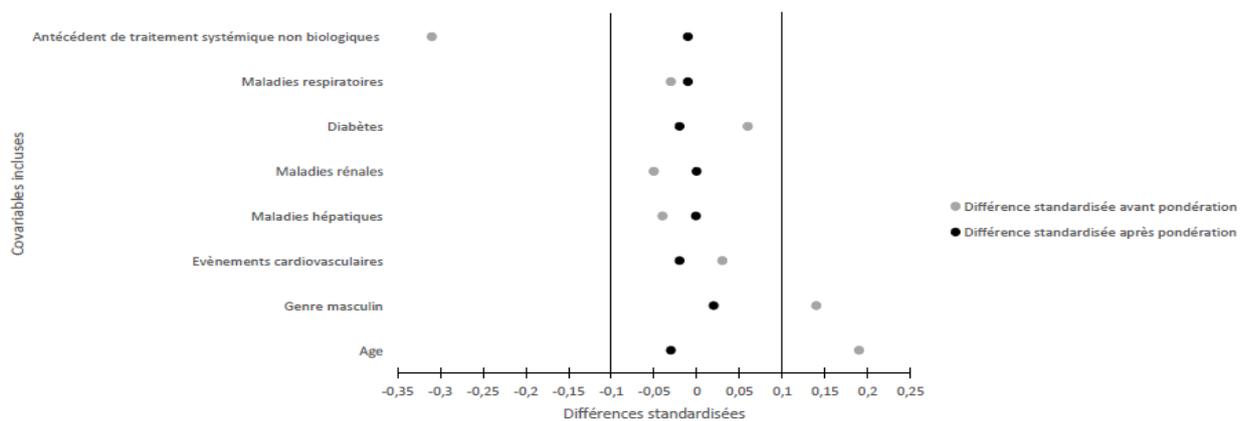


FIGURE 9. VISUALISATION GRAPHIQUE DES DIFFERENCES STANDARDISEES POUR CHACUNE DES COVARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION, AVANT ET APRES PONDERATION STABILISEE EN IPTW (MODELE PRINCIPALE SUR LES 44 239 NOUVEAUX UTILISATEURS)

Les résultats bruts et l'analyse principale sont disponibles dans le tableau 11. Après pondération, à caractéristiques égales et en ajustant sur la prise de corticostéroïdes/AINS/traitements systémiques non biologiques au cours du temps, les nouveaux utilisateurs d'adalimumab ou d'infliximab étaient plus à risque d'infections graves (Respectivement HRp, IC95% : 1.22, 1.07 – 1.38 ; et 1.79, 1.49 – 2.16) et les nouveaux utilisateurs d'ustekinumab étaient moins à risque (0.79, 0.67 – 0.94), que les nouveaux utilisateurs d'étanercept. Le risque n'était pas différent en brut et en pondéré pour l'initiation des autres traitements : secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab et l'apremilast par rapport à l'étanercept. On observait une augmentation du risque d'infection grave avec la prise concomitante d'AINS (1.47, 1.25 – 1.73) ou de corticostéroïdes (2.32, 1.95 – 2.76).

Exposition (ref: Etanercept)	Modèle de Cox brut			Modèle de Cox IPTW		
	HR	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Adalimumab	1.12	0.99–1.27	0.08	1.22	1.07–1.38	<10 ⁻²
Infliximab	1.70	1.42–2.05	<10 ⁻⁴	1.79	1.49–2.16	<10 ⁻⁴
Certolizumab	1.06	0.75–1.50	0.75	1.15	0.83–1.59	0.87
Ustekinumab	0.67	0.56–0.79	<10 ⁻⁴	0.79	0.67–0.94	0.01
Secukinumab	0.87	0.69–1.09	0.23	0.94	0.75–1.18	0.61
Ixekizumab	0.69	0.41–1.16	0.16	0.82	0.50–1.35	0.44
Brodalumab	0.65	0.16–2.60	0.54	0.79	0.21–2.95	0.73
Guselkumab	1.07	0.53–2.16	0.86	1.37	0.70–2.67	0.36
Apremilast	0.83	0.63–1.08	0.16	0.83	0.63–1.10	0.19
Variables dépendantes du temps						
AINS	-	-	-	1.47	1.25–1.73	<10 ⁻⁴
Traitements systémiques non biologiques	-	-	-	0.99	0.87–1.13	0.90
Corticostéroïdes	-	-	-	2.32	1.95–2.76	<10 ⁻⁴

IPTW: Pondération inverse par le score de propension (inverse probability of treatment weighting); AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; HR: hazard ratio brut; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HRp: hazard ratio pondéré.

TABLEAU 11. ANALYSE PRINCIPALE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE ; MODELE DE COX BRUT ET MODELE DE COX PONDERE (IPTW) AJUSTE SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS

1.3.3.1 Analyses en sous-groupes

- Après exclusion des patients ayant une maladie inflammatoire associée (rhumatisme psoriasique ou MICI).

Le nombre de nouveaux utilisateurs était de 35 494 soit 80.2% de la population totale, et 1 205 infections graves été survenues au cours du suivi. Les résultats issus de cette analyse étaient similaires à l'analyse principale. Les résultats issus de cette analyse sont disponibles dans le tableau 12. Une différence était observée pour le groupe adalimumab dont le HRp était toujours >1 mais n'était plus significatif (1.14, 0.98 – 1.31).

- En gardant les patients initiant un biomédicament ou l'aprémilast après 2017.

Un total de 19 215 (43.4%) nouveaux utilisateurs constituaient cette cohorte. On a identifié 475 infections graves. Concernant le risque d'infection grave, la seule différence observée par rapport à l'analyse principale était une nouvelle fois le HRp pour l'adalimumab qui devenait non significatif (1.09, 0.76 – 1.56). Les résultats issus de cette analyse sont disponibles dans le tableau 12.

Modèle de Cox IPTW	Population sans MICI ou rhumatisme psoriasique N= 35 494			Population initiant le biomédicament ou l'apremilast à partir de janvier 2017 N= 19 215		
	Nombre d'évènement			475		
Exposition (ref: Etanercept)	HR _w	95%CI	p-value	HR _w	95%CI	p-value
Adalimumab	1.14	0.98–1.31	0.09	1.09	0.76–1.56	0.65
Infliximab	2.00	1.56–2.55	<10 ⁻⁴	1.66	1.12–2.44	0.01
Certolizumab	1.11	0.77–1.62	0.58	1.22	0.67–2.21	0.52
Ustekinumab	0.73	0.60–0.88	10 ⁻³	0.81	0.54–1.19	0.28
Secukinumab	0.84	0.65–1.09	0.19	0.92	0.62–1.37	0.69
Ixekizumab	0.76	0.45–1.31	0.33	0.88	0.50–1.58	0.67
Brodalumab	0.84	0.23–3.14	0.80	0.81	0.21–3.15	0.76
Guselkumab	1.25	0.61–2.57	0.55	1.56	0.77–3.16	0.22
Apremilast	0.85	0.64–1.13	0.25	0.82	0.54–1.26	0.37
Variables dépendantes du temps						
AINS	1.57	1.30–1.89	<10 ⁻⁴	1.62	1.18–2.22	<10 ⁻²
Traitements systémiques non biologiques	1.00	0.86–1.17	1	1.05	0.83–1.33	0.68
Corticostéroïdes	2.51	2.05–3.08	<10 ⁻⁴	2.06	1.43–2.96	10 ⁻⁴

IPTW: Pondération inverse par le score de propension (inverse probability of treatment weighting); AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HRp: hazard ratio pondéré.

**TABLEAU 12. ANALYSE EN SOUS-GROUPE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE ;
MODELE DE COX PONDERE (IPTW) AJUSTE SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS**

1.3.3.2 *Analyses de sensibilité*

Les résultats des analyses de sensibilités, hors modèle de Cox classique, sont disponibles dans le tableau 13. Les résultats du modèle de Cox pondéré dont le GAP a été modifié à 60 et 120 jours étaient concordant avec l'analyse principale L'analyse de Fine-Gray mesurait le risque d'infection grave en prenant le décès comme risque compétitif. Au cours du suivi 179 (0.4) nouveaux utilisateurs sont décédés avec un temps médian de 12 [6 – 24] mois. L'incidence était de 2.7 [2.3 – 3.1] décès pour 1000 PA (Tableau 9). Les résultats de cette analyse étaient également concordants avec ceux de l'analyse principale.

Modèle de Cox IPTW	Fine-Gray			Arrêt du traitement : GAP additionnel de 60 jours			Arrêt du traitement : GAP additionnel de 120 jours		
	SHRp	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur
Exposition (ref: Etanercept)									
Adalimumab	1.22	1.07–1.38	<10 ⁻²	1.20	1.05–1.37	0.01	1.24	1.09–1.40	10 ⁻³
Infliximab	1.79	1.49–2.16	<10 ⁻⁴	1.83	1.51–2.22	<10 ⁻⁴	1.84	1.53–2.22	<10 ⁻⁴
Certolizumab	1.15	0.83–1.59	0.41	1.29	0.92–1.79	0.14	1.16	0.84–1.61	0.37
Ustekinumab	0.79	0.67–0.94	0.01	0.77	0.64–0.92	<10 ⁻²	0.82	0.68–0.97	0.02
Secukinumab	0.94	0.75–1.18	0.61	0.94	0.74–1.20	0.61	0.96	0.77–1.21	0.75
Ixekizumab	0.82	0.50–1.35	0.44	0.85	0.51–1.42	0.52	0.85	0.51–1.40	0.52
Brodalumab	0.79	0.21–2.95	0.73	0.84	0.23–3.14	0.80	0.82	0.22–3.05	0.76
Guselkumab	1.37	0.70–2.67	0.36	1.40	0.72–2.73	0.33	1.42	0.73–2.77	0.30
Apremilast	0.83	0.62–1.10	0.20	0.85	0.63–1.14	0.28	0.82	0.62–1.09	0.17
Variables dépendantes du temps									
AINS	1.47	1.25–1.73	<10 ⁻⁴	1.52	1.28–1.80	<10 ⁻⁴	1.45	1.24–1.71	<10 ⁻⁴
Traitements systémiques non biologiques	0.99	0.87–1.13	0.90	0.99	0.86–1.13	0.86	1.05	0.93–1.19	0.49
Corticostéroïdes	2.32	1.94–2.77	<10 ⁻⁴	2.25	1.87–2.72	<10 ⁻⁴	2.29	1.92–2.72	<10 ⁻⁴

IPTW: Pondération inverse par le score de propension (inverse probability of treatment weighting); AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; SHRp: hazard ratio pondéré issu du Fine & Gray ; HRp: hazard ratio pondéré.

TABLEAU 13. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE ; MODELE DE FINE & GRAY ET MODELES COX AVEC VARIATION DU GAP (60 ET 120 JOURS). MODELES PONDERES (IPTW) ET AJUSTES SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS

La réalisation du Fine-Gray sur SAS avec l'option Pairwise a permis d'estimer le risque d'infection grave pour chaque traitement deux par deux (Tableau 14). En Analyse deux-par-deux, tous les traitements étaient moins à risque que l'infliximab (non significatifs pour le brodalumab et le guselkumab). Concernant l'adalimumab, en analyse deux-par-deux, l'infliximab était plus à risque que l'adalimumab (1.47, 1.24 – 1.74). Pour le reste des traitements l'adalimumab était significativement plus à risque d'infection grave. Tous les traitements étaient significativement plus à risque d'infection grave que l'ustekinumab.

vs. Adalimumab			vs. Apremilast		
Exposition	SHRp	IC95%	Exposition	SHRp	IC95%
Apremilast	0.68	0.52–0.89	Adalimumab	1.47	1.12–1.92
Brodalumab	0.65	0.18–2.42	Brodalumab	0.95	0.25–3.63
Certolizumab	0.94	0.69–1.30	Certolizumab	1.38	0.92–2.07
Etanercept	0.82	0.72–0.93	Etanercept	1.20	0.91–1.59
Guselkumab	1.12	0.58–2.18	Guselkumab	1.64	0.81–3.34
Infliximab	1.47	1.24–1.74	Infliximab	2.16	1.59–2.92
Ixekizumab	0.67	0.41–1.11	Ixekizumab	0.99	0.57–1.72
Secukinumab	0.77	0.62–0.96	Secukinumab	1.14	0.82–1.58
Ustekinumab	0.65	0.56–0.76	Ustekinumab	0.95	0.71–1.28

vs. Guselkumab			vs. Infliximab		
Exposition	SHRp	IC95%	Exposition	SHRp	IC95%
Adalimumab	0.89	0.46–1.74	Adalimumab	0.68	0.57–0.81
Apremilast	0.61	0.30–1.24	Apremilast	0.46	0.34–0.63
Brodalumab	0.58	0.13–2.52	Brodalumab	0.44	0.12–1.66
Certolizumab	0.84	0.41–1.75	Certolizumab	0.64	0.46–0.91
Etanercept	0.73	0.38–1.43	Etanercept	0.56	0.46–0.67
Infliximab	1.31	0.67–2.58	Guselkumab	0.76	0.39–1.50
Ixekizumab	0.60	0.26–1.37	Ixekizumab	0.46	0.27–0.77
Secukinumab	0.69	0.35–1.38	Secukinumab	0.53	0.41–0.68
Ustekinumab	0.58	0.30–1.14	Ustekinumab	0.44	0.36–0.54

vs. Brodalumab			vs. Certolizumab		
Exposition	SHRp	IC95%	Exposition	SHRp	IC95%
Adalimumab	1.54	0.41–5.72	Adalimumab	1.06	0.77–1.46
Apremilast	1.05	0.28–3.99	Apremilast	0.72	0.48–1.08
Certolizumab	1.45	0.38–5.58	Brodalumab	0.69	0.18–2.65
Etanercept	1.26	0.34–4.70	Etanercept	0.87	0.63–1.21
Guselkumab	1.72	0.40–7.48	Guselkumab	1.19	0.57–2.47
Infliximab	2.26	0.60–8.46	Infliximab	1.56	1.10–2.20
Ixekizumab	1.03	0.26–4.19	Ixekizumab	0.71	0.40–1.28
Secukinumab	1.19	0.32–4.48	Secukinumab	0.82	0.57–1.19
Ustekinumab	1.00	0.27–3.74	Ustekinumab	0.69	0.49–0.97

Exposition	vs. Ixekizumab		Exposition	vs. Secukinumab	
	SHRp	IC95%		SHRp	IC95%
Adalimumab	1.49	0.90–2.45	Adalimumab	1.29	1.04–1.60
Apremilast	1.01	0.58–1.77	Apremilast	0.88	0.63–1.22
Brodalumab	0.97	0.24–3.92	Brodalumab	0.84	0.22–3.17
Certolizumab	1.40	0.78–2.51	Certolizumab	1.22	0.84–1.77
Etanercept	1.22	0.74–2.02	Etanercept	1.06	0.84–1.33
Guselkumab	1.67	0.73–3.79	Guselkumab	1.45	0.73–2.89
Infliximab	2.19	1.31–3.67	Infliximab	1.90	1.47–2.45
Secukinumab	1.15	0.68–1.96	Ixekizumab	0.87	0.51–1.48
Ustekinumab	0.97	0.58–1.61	Ustekinumab	0.84	0.66–1.07

Exposition	vs. Etanercept		Exposition	vs. Ustekinumab	
	SHRp	IC95%		SHRp	IC95%
Adalimumab	1.22	1.07–1.38	Adalimumab	1.54	1.32–1.79
Apremilast	0.83	0.63–1.10	Apremilast	1.05	0.78–1.41
Brodalumab	0.79	0.21–2.95	Brodalumab	1.00	0.27–3.74
Certolizumab	1.15	0.83–1.59	Certolizumab	1.45	1.03–2.04
Guselkumab	1.37	0.70–2.67	Etanercept	1.26	1.06–1.50
Infliximab	1.79	1.49–2.16	Guselkumab	1.72	0.88–3.39
Ixekizumab	0.82	0.50–1.35	Infliximab	2.26	1.84–2.78
Secukinumab	0.94	0.75–1.18	Ixekizumab	1.03	0.62–1.72
Ustekinumab	0.79	0.67–0.94	Secukinumab	1.27	1.18–1.36

IPTW: Pondération inverse par le score de propension (inverse probability of treatment weighting); IC95%: Intervalle de confiance à 95%; SHRp: hazard ratio pondéré issu du Fine & Gray

TABLEAU 14. ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE ENTRE MOLECULES PAR L'OPTION 'PAIRWISE' DU MODELE DE FINE & GRAY. MODELES PONDERES (IPTW) ET AJUSTES SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS

Les résultats du modèle de Cox classique étaient également concordants avec l'analyse principale. Parmi les covariables ajustées, incorporées dans le score de propension en analyse principale, on retrouvait associées à la survenue d'une infection grave indépendamment des autres incluses dans le modèle : l'âge (croissant), être une femme, avoir eu des évènements cardiovasculaires, une maladie hépatique, du diabète ou une maladie respiratoire comme facteur de risque d'infection grave. La prise de traitements systémiques non biologiques dans les 2 ans avant l'inclusion était associée négativement à la survenue d'une infection grave indépendamment des autres variables incluses dans le modèle (Tableau 15).

Modèle de Cox ajusté sans IPTW			
Exposition (ref: Etanercept)	HR_a	IC95%	p-valeur
Adalimumab	1.22	1.07–1.39	<10 ⁻²
Infliximab	1.71	1.42–2.06	<10 ⁻⁴
Certolizumab	0.99	0.70–1.40	0.95
Ustekinumab	0.78	0.65–0.92	<10 ⁻²
Secukinumab	0.93	0.74–1.17	0.54
Ixekizumab	0.80	0.47–1.33	0.38
Brodalumab	0.71	0.18–2.87	0.63
Guselkumab	1.23	0.61–2.48	0.57
Apremilast	0.85	0.65–1.11	0.23
Sociodémographique			
Age	1.01	1.01–1.02	<10 ⁻⁴
Sexe (Femme vs. Homme)	1.21	1.10–1.34	10 ⁻⁴
Comorbidités			
Evènements cardiovasculaires	1.52	1.24–1.87	<10 ⁻⁴
Maladies hépatiques	1.40	1.02–1.91	0.04
Maladies rénales	1.09	0.90–1.33	0.38
Diabètes	1.32	1.12–1.55	<10 ⁻³
Maladies respiratoires	1.78	1.34–2.36	<10 ⁻⁴
Antécédents de traitements (2 ans avant)			
Traitements systémiques non biologiques	0.82	0.74–0.91	<10 ⁻³
Variables dépendantes du temps			
AINS	1.54	1.31–1.82	<10 ⁻⁴
Traitements systémiques non biologiques	1.07	0.93–1.24	0.34
Corticostéroïdes	2.19	1.84–2.61	<10 ⁻⁴

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HRa: hazard ratio ajusté.

Ajusté sur l'âge, le sexe, comorbidités (maladies cardiovasculaires, hépatiques, respiratoires, rénales et diabètes), les antécédents de traitements systémiques non biologiques et variables dépendantes du temps (traitements systémiques non biologiques, AINS, corticostéroïdes).

TABLEAU 15. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE PAR MODELE DE COX CLASSIQUE, AJUSTE SUR LES VARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION ET SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS

Concernant le modèle apparié sur le score de propension et ajusté sur les variables dépendantes du temps, les résultats étaient similaires à l'analyse principale avec une différence pour l'adalimumab qui devenait non significatif (HR_m 1.14, 0.99 – 1.31, p=0.08, tableau 16).

Modèle de cox apparié sur le score de propension*				
Treatments (ref: Etanercept)	N	HR_m	IC95%	p-valeur
Adalimumab	9 586	1.14	0.99 – 1.31	0.08
Infliximab	2 842	1.88	1.45 – 2.43	<10 ⁻⁴
Certolizumab	1 029	0.79	0.51 – 1.22	0.29
Ustekinumab	6 341	0.75	0.61 - 0.91	<10 ⁻²
Secukinumab	3 143	0.98	0.74 - 1.30	0.87
Ixekizumab	767	0.86	0.43 - 1.71	0.67
Brodalumab	180	0.70	0.12 – 3.91	0.68
Guselkumab	323	2.40	0.75 – 7.65	0.14
Apremilast	3 344	0.96	0.70 – 1.32	0.81

IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_m: hazard ratio apparié (matched) sur le score de propension et ajusté sur les variables dépendantes du temps.

**Ajustement : Variables dépendantes du temps (traitements systémiques non biologiques, AINS, corticostéroïdes).*

TABLEAU 16. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION GRAVE PAR MODELE DE COX APPARIE SUR LE SCORE DE PROPENSION ET AJUSTE SUR LES VARIABLES DEPENDANTES DU TEMPS

1.4 Discussion

1.4.1 Synthèse et discussion des résultats

A partir d'une cohorte incluant 44 239 nouveaux utilisateurs de biomédicaments ou d'apremilast pour la prise en charge d'un psoriasis modéré à sévère et sans antécédent d'infections graves, de cancer, de VIH ou des transplantations dans les 2 ans avant l'initiation du traitement, nous avons montré un risque plus important d'infection grave parmi les nouveaux

utilisateurs d'adalimumab ou d'infliximab par rapport aux nouveaux utilisateurs d'étanercept, et cela après prise en compte des facteurs de confusion. Le risque était moins important chez les nouveaux utilisateurs d'ustekinumab que chez ceux initiant de l'étanercept. Pour les autres traitements dont les plus récents, on retrouvait que les anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), les anti-IL23 (guselkumab) et l'aprémilast n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'infection grave par rapport à l'étanercept. Ces résultats subsistaient en analyses de sous-groupes et de sensibilité. De façon intéressante on observait que l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticostéroïdes en concomitance avec un biomédicament ou de l'aprémilast au cours du suivis, augmentait le risque d'infection grave. La majorité des infections graves étaient de type gastro-intestinale, suivi des infections cutanées et pulmonaires. Cette répartition était concordante avec les données de la littérature^{55,78}.

Les résultats obtenus étaient rassurants quant aux nouvelles molécules (secukizumab, ixekizumab, brodalumab et guselkumab). Le sur-risque infectieux sous infliximab était retrouvé dans d'autres études prenant le méthotrexate comme comparateur^{69,78}, sans que les populations exposées et non exposées ne soient naïves de méthotrexate. Ces résultats ne pouvaient donc pas être comparé aux nôtres. Les résultats publiés à partir de la cohorte BADBIR étaient quant à eux cohérent (cohorte britannique recensant les patients initiant un traitement systémique biologique ou non)⁷⁸. Une étude de Li et al, comparait les biomédicaments entre eux, en classes thérapeutiques. On retrouvait un sous-risque infectieux sous ustékinumab versus anti-TNF, le groupe anti-TNF comprenant : adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab et infliximab, ces résultats ne permettaient pas d'estimer le risque des molécules les unes par rapport aux autres. En prenant en compte le nombre restreint de nouveaux utilisateurs et d'évènement pour les groupes brodalumab et guselkumab, ces résultats nécessitent d'être confirmés. Dans l'analyse de sous-groupe excluant les patients ayant un rhumatisme psoriasique ou une MICI (maladies inflammatoires associées au psoriasis), l'initiation par

adalimumab n'était plus associée à un risque d'infection grave. Cela nous fait discuter un risque différentiel sous adalimumab dépendant de la maladie sous-jacente : psoriasis seul ou psoriasis avec une maladie inflammatoire associée. La diminution du risque infectieux sous ustékinumab par rapport à l'étanercept était quant à lui attendu du fait d'un mécanisme d'action immunitaire différent de celui des anti-TNF⁹⁰, et observé dans d'autres études^{55,65,69}. Par ailleurs une étude récente incluant 123 383 patients psoriasiques (rhumatisme psoriasique inclus) et prenant l'ustékinumab comme comparateur, montrait que les anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab) étaient associés à 1.5 – 3 fois plus de risque d'infection grave. Pas d'association n'était montré quant au brodalumab (le troisième anti-IL17) et le guselkumab (anti-IL23), molécules plus récentes⁹¹. Dans notre étude, nous ne retrouvions pas de différence quant au risque infectieux chez les patients sous ixekizumab vs. ustékinumab (i.e. Pairwise issu du modèle Fine-Gray: HRp, IC 95% : 1.03, 0.62–1.72). D'autres données sont nécessaire.

Notre étude rapportait également une augmentation du risque d'infection grave avec la prise concomitante de corticostéroïdes ou d'AINS au cours d'une séquence d'initiation à une biothérapie ou une thérapie par apremilast, ce risque n'était pas retrouvé pour la prise concomitante de traitement systémique non biologique délivré dans le cadre du psoriasis (méthotrexate, acitrétine ou ciclosporine). Nous n'avons pas retrouvé d'autres études prenant en compte les traitements concomitants au cours du suivi (variables dépendantes du temps). Ainsi, les risques relatifs exprimés dans notre étude, sont les risques 'propres' au biomédicament, indépendamment de la prise des traitements concomitants.

1.4.2 Limites et forces de cette étude

L'étude comprenait quelques limites. Tout d'abord, l'identification des patients psoriasiques était basée sur la délivrance d'au moins 2 traitements topiques analogues à la vitamine D en l'espace de maximum 2 ans et non sur le diagnostic clinique. Toutefois, il s'agit de la première

ligne de traitement dans le cadre du psoriasis. De plus, cette définition avait déjà été utilisée et validée en 2016 dans une étude de cohorte danoise réalisée par *Egeberg et al.*, et été également faite à partir d'une base de donnée administrative de grande ampleur (Données de l'assurance maladie danoise)⁶¹. La sensibilité de cette définition était estimée à 85%⁶² et sous estimait probablement le nombre de patients psoriasis. Dans notre étude on identifiait 1 547 040 patients psoriasiques adultes, soit une prévalence de 3% de la population française adulte au 1^{er} janvier 2021 (<https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/population-ages/>), ce chiffre était cohérent avec les prévalences de la maladies rapportées dans d'autres études^{2,4}. Une autre limite de notre étude était le statut vis-à-vis de l'exposition qui était également obtenu à partir des délivrances de traitement et non la prise de celui-ci. Toutefois, il a été montré dans le psoriasis une bonne adhérence des patients aux biomédicaments, avec une adhérence supérieure aux traitements non biologiques du psoriasis⁹². Une autre contrainte liée à notre base de données était que l'identification des infections graves a été réalisée uniquement à partir du diagnostic à l'hôpital. Toutefois la valeur prédictive positive de cette méthode de recueil des cas (donc récupération des types d'infection) s'élevait à 97%⁷⁹.

Concernant les forces de cette étude. La construction d'une cohorte en population entière, a permis d'obtenir un nombre suffisant de nouveaux utilisateurs afin d'étudier le risque d'infection grave par molécule de traitements et non par classes thérapeutiques, et ceux sur une période comprenant les 10 molécules disponibles en France au moment de l'étude. A l'inverse des études disponibles sur le risque infectieux dans le psoriasis sous biomédicaments, le choix du comparateur s'était porté sur comparateur biologique⁹³ plutôt que le méthotrexate, minimisant le biais de temps immortel décrit en introduction. La restriction de la cohorte aux nouveaux utilisateurs seuls a permis également de réduire le biais de déplétion des susceptibles^{73,74}. Les données utilisées issues de la base de données nationales de l'assurance

maladie, est soumise annuelle à des contrôles de qualité concernant les codages et est mise à jour régulièrement permettant de recueillir des informations au cours des soins médicaux, minimisant les biais de sélections et les biais de classement. La prise en compte des variables dans le modèle principal était également une force de cette étude. En effet, l'étude était ajustée sur la prise concomitante de traitement au cours du suivi, et était ajustée sur les autres facteurs de confusion accessible par pondération (IPTW). L'IPTW utilisant le score de propension incluant les caractéristiques des patients permettait de mimer au mieux une étude randomisée (« pseudo randomisation », « quasi-randomisation », terme tiré de *Austin et al.*) en rendant comparable les groupes exposés au groupe comparateur en terme de caractéristique à l'inclusion, ce qui a permis de minimiser à maxima (autant qu'il soit possible pour une étude observationnelle) les biais de confusion^{88,94}. Toutefois au vu de la nature de l'étude réalisée, des biais résiduelles pouvaient subsister. Enfin les analyses de sensibilités démontraient de la robustesse et de l'intégrité de nos résultats.

1.5 Conclusion

Cette étude montrait une augmentation du risque d'infection grave chez les nouveaux utilisateurs d'infliximab et d'adalimumab en comparaison aux nouveaux utilisateurs d'étanercept, dans le cadre du traitement du psoriasis modéré à sévère. Ce risque était diminué pour les nouveaux utilisateurs d'ustekinumab et n'était pas augmenté pour les autres molécules, y compris les plus récentes. L'usage concomitant de corticostéroïde ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentait le risque d'infection grave au cours d'une biothérapie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats notamment pour les molécules les plus récentes.

CHAPITRE II : Risque d'hospitalisation ou de décès hospitalier pour cause de COVID-19 au cours de la première et de la seconde vague de la pandémie et selon le traitement antipsoriasique en cours : Etude de cohorte chez 1 326 312 patients psoriasiques en France

2.1 Introduction

2.1.1 Contexte

La pandémie de COVID-19 (maladie infectieuse émergente provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2) a débuté en Novembre 2019 en Chine.⁹⁵ Au 1^{er} mai 2021 (date où le protocole de cette étude est rédigé), plus de 150 millions de personnes à travers le monde dont 6 millions en France étaient ou avaient été atteintes. On dénombrait alors plus de 3 millions de décès liés à la maladie dans le monde avec un taux de mortalité variant selon les études disponibles entre 2 et 7%^{96,97}. A la même date, en France, on déclarait 100 000 décès liés à la maladie⁹⁸.

2.1.1.1 COVID-19 et le psoriasis

Plusieurs études observationnelles ont été réalisées afin d'identifier les facteurs pronostics de la maladie. Parmi les facteurs retrouvés, il y avait l'âge, le sexe masculin et les maladies chroniques principalement les patients présentant un diabète, dialysés, une pathologie cardiovasculaire ou pulmonaire, ou une insuffisance rénale sévère⁹⁹⁻¹⁰². Par ailleurs, une large cohorte britannique menée par *Williamson et al.*, sur plus de 17 millions d'individus, montrait une augmentation du risque de décès lié à la COVID-19 chez des patients présentant une maladie auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou le psoriasis (878 475 sur les plus 17 millions d'individus)¹⁰¹. En France, le 4^{ème} rapport sur la pandémie COVID-19 réalisé par

l'équipe EpiPhare (groupement d'Intérêt constitué fin 2018 par l'ANSM et la Cnam, réalisant des études de pharmaco-épidémiologie) rapportait que le psoriasis était indépendamment associé à une augmentation du risque d'hospitalisation pour COVID-19. Dans ce même rapport, le psoriasis n'était pas retrouvé comme facteur de risque de décès lié au COVID-19 à l'hôpital (respectivement, Hazard Ratio ajusté HRa, Intervalle de Confiance 95% : 1.13, 1.04 – 1.23 ; et 1.02, 0.81 – 1.29). Ces résultats étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence et plus de 45 maladies chroniques incluant l'obésité, le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires – facteurs associés à la sévérité du psoriasis^{99,100} et à la sévérité de la COVID-19¹⁰².

2.1.1.2 COVID-19 et les traitements anti-psoriasiques

Concernant les traitements du psoriasis, peu d'informations sur leurs liens avec un risque de formes graves de COVID-19 (hospitalisation ou décès pour COVID-19) étaient disponibles¹⁰³⁻¹¹¹. *Mahli et al.*, a étudié les facteurs associés à une hospitalisation pour COVID-19 chez des patients atteints de psoriasis. Dans cette étude internationale (25 pays différents, PsoProtect) 374 patients psoriasiques ayant un diagnostic pour COVID-19 confirmé ou suspecté étaient déclarés. Parmi eux 261 (71%) étaient utilisateurs de biomédicaments et 67 (18%) utilisateurs de traitements systémiques non biologiques. On notait 9 (2%) décès. L'hospitalisation était plus fréquente chez les utilisateurs de traitements systémiques non biologiques que chez les utilisateurs de biomédicaments (Odds Ratio, IC 95% : 2.84, 1.31 – 6.18). Toutefois, le nombre de patients inclus était faible et le taux de mortalité n'avait pas pu être calculé. A partir des données de l'entrepôt de données de l'AP-HP, 7 808 patients recevant un biomédicament entre janvier 2019 et janvier 2020 avaient été identifiés. Des ratios de mortalité standardisés avaient été calculés à partir du taux d'hospitalisations pour COVID-19, de passages en réanimation et décès de la population d'Ile-de-France selon l'âge et le sexe entre février et avril 2020. Cette étude ne mettait pas en évidence un sur-risque de mortalité chez les patients sous

biomédicaments pendant la pandémie¹¹². Une fois encore, le faible nombre de patients hospitalisés rendait difficile l'interprétation des résultats.

Au vu des informations initialement disponibles, l'ensemble des experts s'étaient accordés pour recommander de poursuivre le traitement par biomédicaments durant la pandémie en l'absence d'infection en cours^{113,114}. Les experts mentionnaient également qu'une poussée de la maladie inflammatoire sous-jacente (conséquence d'un arrêt du biomédicament) pouvait être potentiellement plus délétère que l'infection COVID-19 elle-même.

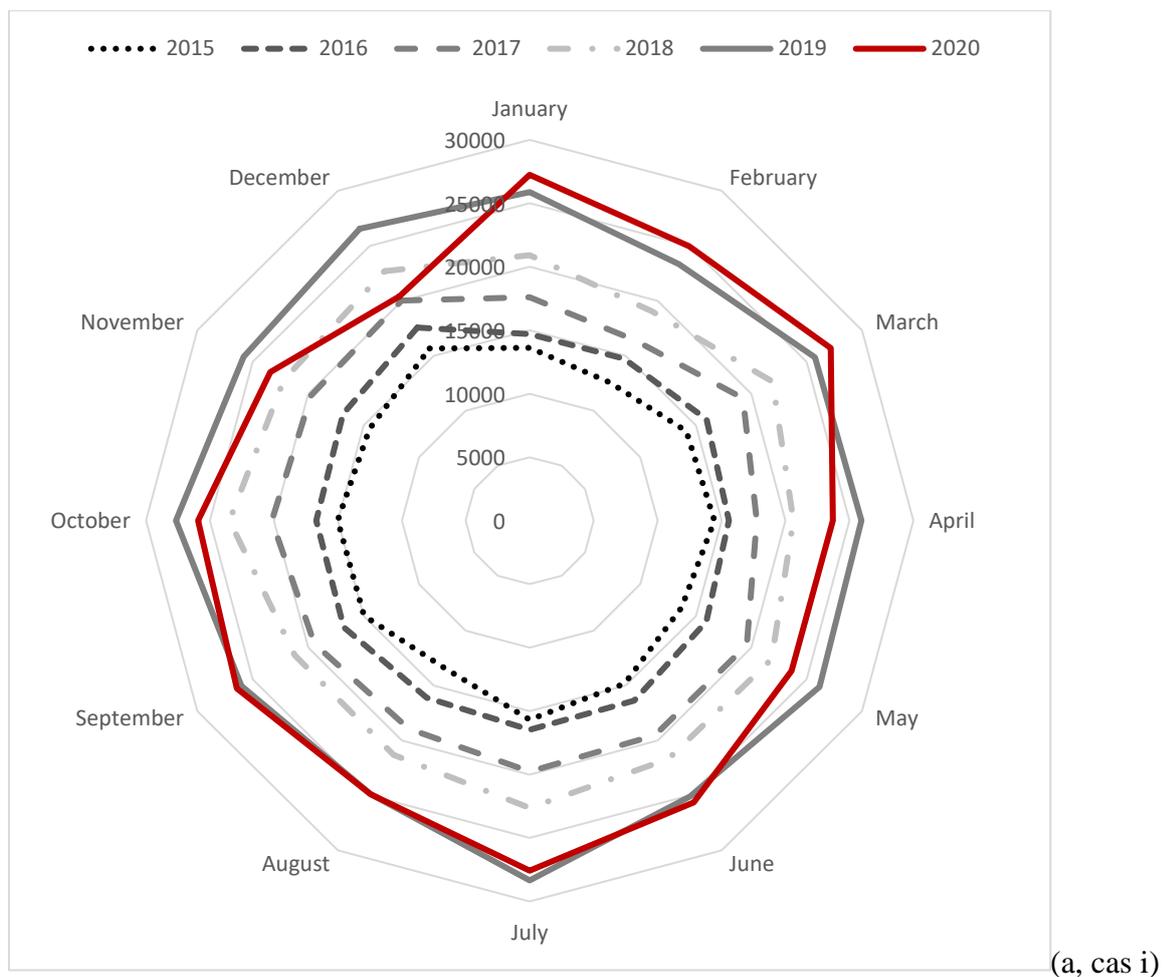
2.1.1.3 1^{er} et le 2^{ème} confinement en France : 2 vagues, 2 comportements sociaux potentiellement différents

La succession de périodes de confinement et de levée de confinement en France, superposable aux « vagues » de la pandémie, rendant inégale l'accessibilité aux soins au cours du temps, soulevait la question de l'impact de ces différentes périodes sur la prise de traitements systémiques des patients atteints de psoriasis mais également sur l'exposition différentiel au SARS-CoV-2 selon la période :

- Premier confinement : de mi-mars à mi-mai 2020 ;
- Deuxième confinement : de novembre à mi-décembre 2020

En France, la difficulté d'accès aux soins a été rapporté par *Revil et al.* à partir des données de l'assurance maladie¹¹⁵. Ces difficultés pouvaient s'expliquer par la fermeture des centres médicaux, l'annulation des rendez-vous jugés non urgents mais également par la peur des patients d'être contaminés dans des lieux de soins¹¹⁵. Dans le rapport 4 du GIS EpiPhare, une diminution des dispensations de traitements pour les maladies chroniques était mise en évidence pendant le premier confinement (mars 2020) suivi d'un retour à la normal après la levée du confinement¹⁰². Concernant le psoriasis, il avait été étudié en analyse préliminaire à cette étude, le nombre (i) d'initiation de biomédicaments et (ii) de délivrance de biomédicaments chez les

patients déjà traités entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020 à partir du SNDS-PMSI. Il était retrouvé une diminution de 57% des initiations de biomédicaments dans le psoriasis entre mars et mai 2020, période correspondante au premier confinement français. Cette diminution n'était pas compensée dans les mois qui ont suivi (Figure 10). On constatait cependant le maintien de la délivrance des biomédicaments chez des patients antérieurement traités. Cette étude a fait l'objet d'une lettre de recherche attachée en annexe.¹¹⁶



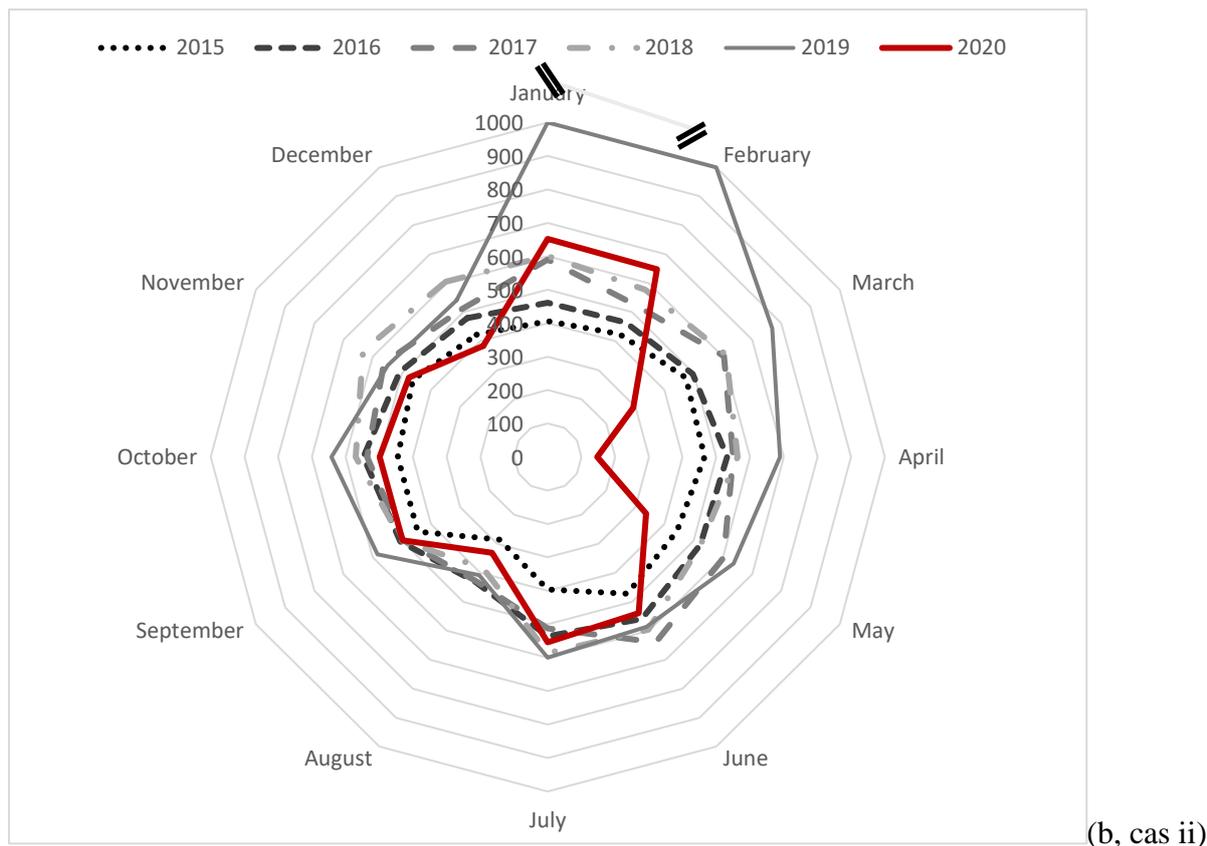


FIGURE 10. RADAR PLOT. (A) NOMBRE DE PATIENT PSORIASIQUES CONSOMMATEURS DE BIOMEDICAMENT PAR MOIS ENTRE 2015 ET 2020 (B) NOMBRE DE PATIENT PSORIASIQUES NOUVEAUX UTILISATEURS DE BIOMEDICAMENT PAR MOIS ENTRE 2015 ET 2020

Une étude portée par *Mahil et al.* observait également des comportements sociaux différents chez les patients psoriasiques selon qu'ils soient sous biomédicaments ou non.¹¹⁷ En effet, les données autodéclarées de 1 476 des patients psoriasiques non infectés par le SARS-CoV-2 ont été recueillies via une plateforme en ligne, PsoProtectMe (48 pays). Les caractéristiques socio-démographiques et médicales étaient superposables à celles issues de registre médical, excepté une plus grande proportion de femmes dans l'étude PsoProtectMe. Parmi ces patients 478 (32%) rapportaient avoir reçu un biomédicament au cours de la pandémie et 249 (17%) un traitement systémique non biologique. Les patients sous biomédicaments rapportaient un comportement d'isolement social plus important que les autres (72% versus 65%, OR_a ajusté sur l'âge et le sexe : 0.68; IC95% 0.50-0.94). Le comportement d'isolement social incluait des

automesures de quarantaine, des comportements de distanciation sociale au sein de l'habitation et à l'extérieur.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était donc d'estimer le risque (i) d'hospitalisation ou (ii) de décès pour COVID-19, chez les patients psoriasiques selon le schéma thérapeutique reçu pour le psoriasis et par périodes d'exposition (1^{ère} ou 2^{ème} vague de la maladie).

2.2 Méthodes

2.2.1 Population d'étude

Tous les patients adultes atteints de psoriasis entre 2009 et 2019 étaient éligibles. Etaient sélectionnés les patients psoriasiques consommateurs de soin l'année précédant la date index. Un patient était considéré comme consommateur de soin s'il avait eu au moins 1 remboursement enregistré dans le SNDS au cours des douze derniers mois. Etaient exclus, les patients ayant eu un diagnostic ou une ALD (Affection à longue durée) d'infection à VIH, un acte de transplantation d'organe(s) ou une dialyse dans les 2 ans avant la date index (<1% du total) compte tenu d'un sur-risque supplémentaire d'infection grave à la COVID-19.

Pour cette études deux dates de début de suivi (dates index) étaient retenues, correspondant aux dates des deux premières vagues de la pandémie. Les périodes considérées étaient les suivantes :

- La première correspond à la 1^{ère} vague de la pandémie en France, allant du 15 février 2020 (date index) au 15 juin 2020 (date de point) pour l'étude du risque d'hospitalisation pour COVID-19 et au 15 juillet 2020 pour le risque de décès à l'hôpital pour COVID-19.

- La seconde période (2^{ème} vague de la pandémie en France) du 1 octobre 2020 (date index) au 31 décembre 2020 (date de point) pour le critère d'hospitalisation et au 31 janvier 2021 pour celui sur le décès.

2.2.2 Expositions

Pour chacune des deux périodes, l'exposition thérapeutique était recueillie dans les **6 mois précédant la date index**. Les expositions étaient les suivantes, : 1) traitements biologiques définis comme au moins 1 délivrance d'un biomédicament du psoriasis (étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, ustekinumab, secukizumab, ixekizumab, brodalumab et guselkumab) ; 2) traitements systémiques non biologiques correspondant à au moins 1 délivrance d'apremilast, de méthotrexate, de ciclosporine, d'acitrétine ou de photothérapie, sans aucune délivrance de biomédicaments ; 3) traitements topiques définis comme au moins 1 délivrance de dermocorticoïdes ou des topiques dérivés de la vitamine D, sans aucun remboursement pour un traitement systémique (biomédicaments ou non) ; ou 4) aucun traitement, i.e. aucune délivrance d'aucun des traitements listés ci-dessus pendant la période de 6 mois. Le tableau A4 des codes utilisés pour identifier les expositions est disponible en annexe. Les délivrances de risankizumab, biomédicament de classe anti-IL23, n'ont pas été extraite pour cette étude du fait de sa commercialisation en France en janvier 2020.

2.2.3 Critère de jugement principal

Cette étude comportait deux critères de jugements principaux. Le premier étant l'hospitalisation pour COVID-19 et le second le décès à l'hôpital pour COVID-19.

L'identification des hospitalisations pour COVID-19 a été réalisé à l'aide des codes CIM-10 (U049, U0710, U0711, U0713, U0714, U0715, U109) en utilisant les données disponibles dans le PMSI (données hospitalières), et les décès à l'aide des dates de décès disponibles dans la table de références COVID préalablement établies et corrigées par une équipe du groupe

EpiPhare. L'identification de ces événements au moment de la pandémie a été rendue possible grâce à la mise en place d'un circuit « PMSI fast track » afin « d'améliorer la gestion de la crise et ouvrir de nouveaux champs de recherche »¹¹⁸. Comme son nom l'indique, ces remontées étaient accélérées et simplifiées à un rythme hebdomadaire et provenait de tous les établissements de santé publics et privés (médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie – MCO). Ces derniers transmettaient les informations de séjour notamment sur la prise en charge des patients atteints de COVID-19. Les données étaient transmises à l'Assurance maladie (CNAM) via l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) pour être chaînées au SNDS. A noter que le PMSI Fast Track a pris fin suite à l'arrêté du 21 juillet 2020 au profit de la Transmission Accélérée des Établissements dont les remontées sont bimensuelles.

2.2.4 Co-variables

Pour chaque patient, les variables suivantes ont été recueillies aux deux dates index et jusqu'à 5 ans avant les dates index pour les comorbidités: l'âge, le sexe, le lieu de résidence, l'index de déprivation^{101,119}, les comorbidités (maladies métaboliques incluant le diabète et l'obésité, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'artérite oblitérante des membres inférieurs, l'infarctus du myocarde et l'hypertension, les maladies respiratoires chroniques, les maladies du foie, le cancer, les maladies psychologiques, les maladies neurologiques et les maladies inflammatoires associées au psoriasis (rhumatisme inflammatoire, maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI)). Les traitements du psoriasis pris dans les 2 ans avant les dates index ont eux aussi été recueillis : biomédicaments, systémiques non biologiques, aprémilast, topiques et l'absence des traitements précédents. Les détails des codes utilisés (CIM-10, ATC, CCAM) sont disponibles dans le tableau A4 en annexe.

2.2.5 Analyses statistiques

2.2.5.1 Description des variables

Les deux populations d'étude ont été décrites. Cette description a été donnée pour l'ensemble des deux populations et par types d'expositions. Les variables quantitatives ont été rapportées en moyenne (\pm l'écart-type) ou en médiane ([l'écart-interquartile]) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage %).

2.2.5.2 Estimation du risque de survenue d'une forme grave de COVID-19 (Modèle de Cox)

Les patients ont été suivi jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt (l'hospitalisation pour COVID-19 ou décès à l'hôpital pour COVID-19 selon le critère étudié) ou la survenue d'un autre évènement aboutissant à l'arrêt du suivi (censure) (décès toutes causes (date de décès) non liés au COVID19) ou jusqu'à la date de point précédemment définie :

- 1^{ère} période : 15 juin 2020 pour l'hospitalisation et 15 juillet 2020 pour le décès ;
- 2^{ème} période : 31 décembre 2020 pour l'hospitalisation et le 31 janvier 2021 pour le décès), selon l'évènement survenue en premier.

Les taux bruts d'hospitalisation pour COVID-19 ont été calculé pour chaque traitement d'exposition par la méthode du Kaplan-Meier, en prenant le groupe 'absence de traitement' comme groupe de référence. Les risques bruts (HR_b – Hazard Ratio brut) ainsi que les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés. Pour le modèle multivariée, la survenue des évènements d'intérêt a été comparé chez les patients exposés (traitements topiques, systémiques non biologiques et biomédicaments) et les non-exposés (absence de traitement), à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels pondéré pour chaque période considérée. Les résultats obtenus étaient des Hazard Ration ajustés par pondération (HR_p) et leurs IC 95%.

L'utilisation du modèle de Cox a été réalisée après vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques en testant les résidus de Schoenfeld. La pondération par IPTW a été réalisée afin de pallier l'hétérogénéité des groupes d'exposition dont les caractéristiques à l'inclusion étaient attendues comme différentes. Les variables suivantes ont été incluses dans une régression logistique multinomiale afin de créer un score de propension précédemment définis : l'âge, le sexe, les maladies métaboliques (obésité, diabète), les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (AVC, infarctus du myocarde et/ou artérite oblitérante des membres inférieurs), l'hypertension, les maladies respiratoires chroniques, les maladies du foie, le cancer, les maladies neurologiques (variables retenues dans le modèle final). Le score de propension obtenu a ensuite été utilisé pour pondérer par IPTW stabilisée le modèle en multipliant l'inverse du score de propension par la probabilité marginale de recevoir chaque exposition. A l'issue de la pondération, une pseudo-population dont les groupes d'exposition et le groupe comparateur sont comparables pour les variables incluses dans le score, a été créée. L'équilibre des moyennes standardisées pour chaque variable a été vérifié à l'aide des différences de moyenne standardisées entre les groupes de traitement avant et après pondération. Les différences standardisées ne devaient pas dépasser la valeur seuil fixée de $|0.1|$.^{71,88,120} Certaines variables n'ayant pas été corrigées par la pondération ($> |0.1|$) mais connues dans la littérature comme facteur de confusion avéré ou suspecte de l'association étudiée, ont été maintenues dans le score de propension et ajoutées comme variables d'ajustement.

2.2.5.3 Analyses de sous-groupes et de sensibilité

Une analyse en sous-groupe a été réalisée en excluant de l'analyse l'ensemble des patients présentant au moins une comorbidité parmi : les maladies métaboliques, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, l'hypertension, les maladies respiratoires chroniques,

les maladies du foie, le cancer, les maladies neurologiques. En effet, il s'agissait des comorbidités associées à des formes graves de COVID-19.

Pour s'assurer de la robustesse de nos résultats, différentes études de sensibilités ont été conduites : (i) Un modèle de Fine-Gray à risque compétitif toujours en IPTW, afin de prendre en compte le risque compétitif entre le risque de décès toutes causes hors hôpital et l'évènement d'intérêt; (ii) Un modèle de Cox « classique » ajusté sur les variables incluses dans le score de propension ; et (iii) deux autres modèles de Cox identiques au modèle principal dans lequel la définition du temps auquel est recueilli l'exposition est avancé à 3 mois avant la date index ou reculé à 9 mois avant la date index.

Tous les tests étaient bilatéraux et réalisés sous SAS Enterprise Guide v7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). La significativité des tests été fixée à une p-valeur $(p) < 0.05$.

2.3 Résultats

2.3.1 Caractéristiques de la population

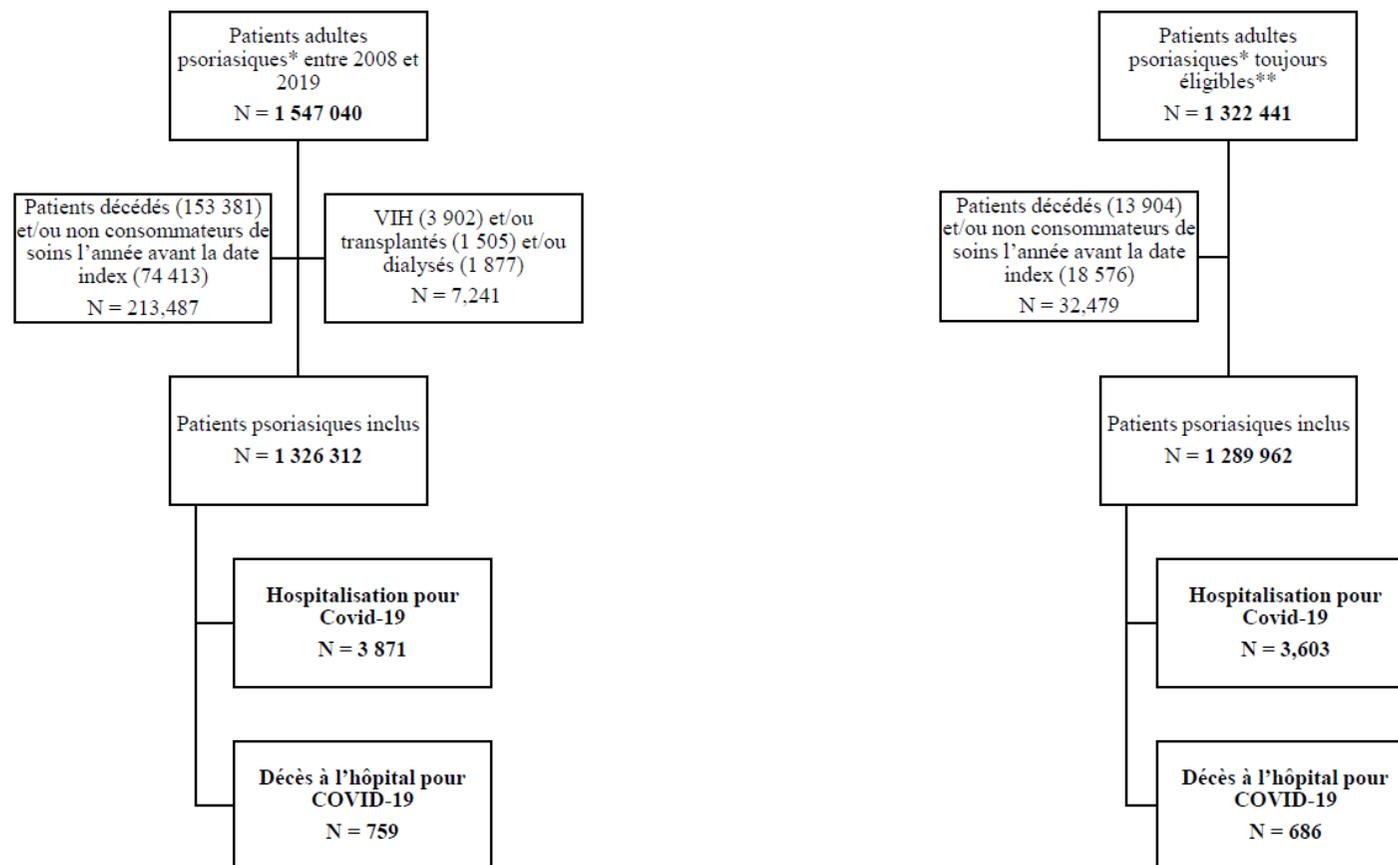
Au 15 février 2020, date index de la première période d'étude, un total de 1 326 312 (86%) patients psoriasiques étaient inclus parmi les 1 547 040 patients psoriasiques identifiés entre 2008 et 2019. En effet, 213 487 étaient décédés avant la date index (153 381) et/ou n'avaient pas 'consommé' de soins l'année qui précédait (74 413) ; et 7 241 étaient séropositifs pour le VIH (3 902) et/ou avaient eu une transplantation (1 505) et/ou étaient dialysés (1 877) (Diagramme de flux, figure 12).

Au 01 octobre 2020, date de début de la deuxième période d'étude, 1 322 441 (99.5%) patients psoriasiques étaient toujours à risque d'hospitalisation pour COVID-19 (ayant survécu à la 1^{ère} période) et donc toujours éligibles. Entre le 15 juin (15 juillet pour les décès) et le 1 octobre

2020, 32 479 patients psoriasiques étaient décédés (13 904) et/ou n'avaient pas consommé de soins depuis au moins 1 an (18 576) (Diagramme de flux, figure 12).

Première période du 15 février au 15 juillet 2020

Deuxième période du 1 octobre 2020 au 30 janvier 2021



*Au moins 2 délivrances de topiques dérivés de la vitamine D en 2 ans d'écart maximum

**N'ayant pas rencontré un des critères principaux (hospitalisation ou décès à l'hôpital pour COVID-19) lors de la première période

FIGURE 11. DIAGRAMME EN FLUX DE L'ETUDE 2

Au 15 février 2020, la moyenne d'âge était de 58.8 ± 16.4 ans et 48.4% étaient des hommes. Au total, 321 837 (24.3%) étaient exposés aux traitements topiques dans les 6 mois avant la date index, 49 459 (3.7%) aux traitements systémiques non biologiques et 31 998 (2.3%) aux biomédicaments. Le groupe des non-exposés était au nombre de 923 018 (69.6%). Parmi les différences observées entre les groupes d'exposition avant pondération, on retrouvait que les patients sous biomédicaments étaient plus jeunes que ceux des autres groupes (52.3 ± 13.4 versus 59 ± 16 ans), la proportion d'homme était moins importante au sein des groupes non-exposés et exposés aux topiques (47.2% et 50% versus 55.3% et 55.6% pour les traitements systémiques). Les patients exposés aux biomédicaments avaient moins de comorbidités que les autres groupes, mais présentaient une proportion plus élevée de maladies inflammatoires associées. Pour chaque exposition, le traitement le plus couramment pris dans les 2 ans précédant la date index était celui-en cours. On observait également que 80% des exposés aux traitements systémiques (dont les biomédicaments) avaient aussi pris des topiques. 47.3% des non exposés et 15.5% des exposés aux topiques étaient non exposés dans les 2 ans avant.

Au 1 octobre 2020, la moyenne d'âge était de 59.3 ± 16.3 ans et 48% étaient des hommes. La distribution des groupes d'expositions étaient similaires à la première période, 216 977 (16.8%) étaient exposés aux traitements topiques dans les 6 mois avant la date index, 45 176 (3.5%) aux traitements systémiques non biologiques et 31 571 (2.5%) aux biomédicaments. Le groupe des non-exposés était au nombre de 996 238 (77.2%). La description des comorbidités, des maladies inflammatoires associées et des antécédents de traitements était similaire à la première période.

La description des deux périodes d'études est disponible dans le tableau 18.

	Première période (Février à Juillet 2020)					Seconde période (Octobre 2020 à Janvier 2021)				
	Non-exposés	Topiques	Systémiques non-biologiques	Biomédicaments	Total	Non-exposés	Topiques	Systémiques non-biologiques	Biomédicaments	Total
	923 018 (69.9)	321 837 (24.3)	49 459 (3.7)	31 998 (2.4)	1 326 312 (100)	996 238 (77.2)	216 977 (16.8)	45 176 (3.5)	31 571 (2.5)	1 289 962 (100)
Caractéristiques sociodémographiques										
Age (moyenne ± SD)	58.9 ± 16.7	59.2 ± 15.9	58.9 ± 14.6	52.3 ± 13.4	58.8 ± 16.4	59.4 ± 16.5	60.1 ± 15.7	59.4 ± 14.4	52.6 ± 13.4	59.3 ± 16.3
Hommes	435 872 (47.2)	161 344 (50.1)	27 367 (55.3)	17 776 (55.6)	642 359 (48.4)	461 635 (46.3)	115 685 (53.3)	24 702 (54.7)	17 389 (55.1)	619 411 (48)
Maladies inflammatoires associées										
Rhumatismes inflammatoires	3 156 (0.3)	2 614 (0.8)	3 157 (6.4)	1 895 (5.9)	10 822 (0.8)	3 702 (0.4)	2 113 (1)	3 005 (6.7)	1 757 (5.6)	10 577 (0.8)
Rhumatisme psoriasique	711 (0.1)	597 (0.2)	1 009 (2)	2 679 (8.4)	4 996 (0.4)	883 (0.1)	473 (0.2)	900 (2)	2 513 (8)	4 769 (0.4)
Spondylarthrite ankylosante	5 780 (0.6)	3 240 (1)	2 765 (5.6)	6 223 (19.5)	18 008 (1.4)	6 842 (0.7)	2 530 (1.2)	2 688 (6)	6 044 (19.1)	18 104 (1.4)
Maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI)	6 036 (0.7)	2 822 (0.9)	464 (0.9)	3 775 (11.8)	13 097 (1)	6 764 (0.7)	1 975 (0.9)	420 (0.9)	3 702 (11.7)	12 861 (1)
Comorbidités										

Evènements cardiovasculaires majeurs	84 079 (9.1)	30 720 (9.6)	4 383 (8.9)	2 003 (6.3)	121 185 (9.1)	89 376 (9)	21 597 (10)	4 067 (9)	1 984 (6.3)	117 024 (9.1)
<i>AVC</i>	24 821 (2.7)	7 990 (2.5)	1 074 (2.2)	449 (1.4)	34 334 (2.6)	25 646 (2.6)	5 544 (2.6)	982 (2.2)	443 (1.4)	32 615 (2.5)
<i>Maladies coronariennes</i>	63 637 (6.9)	24 148 (7.5)	3 486 (7.1)	1 623 (5.1)	92 894 (7)	67 967 (6.8)	17 037 (7.9)	3 247 (7.2)	1 616 (5.1)	89 867 (7)
Hypertension	337 353 (36.6)	126 481 (39.3)	18 566 (37.5)	9 434 (29.5)	491 834 (37.1)	364 333 (36.6)	89 304 (41.2)	17 245 (38.2)	9 363 (29.7)	480 245 (37.2)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	76 654 (8.3)	48 024 (14.9)	4 993 (10.1)	2 812 (8.8)	132 483 (10)	83 983 (8.4)	28 737 (13.2)	4 153 (9.2)	2 459 (7.8)	119 332 (9.3)
Maladies hépatiques	12 812 (1.4)	4 920 (1.5)	887 (1.6)	1 009 (3.2)	19 628 (1.5)	13 002 (1.3)	3 510 (1.6)	756 (1.7)	876 (2.6)	18 144 (1.4)
Maladies métaboliques	148 832 (16.1)	50 610 (15.7)	8 359 (16.9)	5 004 (15.6)	212 805 (16.1)	157 545 (15.8)	35 727 (16.5)	7 577 (16.8)	4 823 (15.3)	205 672 (15.9)
<i>Diabètes</i>	130 794 (14.2)	43 342 (13.5)	7 209 (14.6)	3 895 (12.2)	185 240 (14)	141 550 (14.2)	32 175 (14.8)	6 747 (14.9)	3 926 (12.4)	184 398 (14.3)
<i>Obésité</i>	25 769 (2.8)	10 009 (3.1)	1 583 (3.2)	1 509 (4.7)	38 870 (2.9)	21 368 (2.1)	4 699 (2.2)	1 116 (2.5)	1 172 (3.7)	28 355 (2.2)
Cancer	31 675 (3.4)	14 694 (4.6)	2 167 (4.4)	451 (1.4)	48 987 (3.7)	31 301 (3.1)	10 377 (4.8)	1 798 (4)	414 (1.3)	43 890 (3.4)

Maladies psychologiques	129 228 (14)	48 638 (15.1)	7 026 (14.2)	4 886 (15.3)	189 778 (14.3)	136 427 (13.7)	31 641 (14.6)	6 270 (13.9)	4 532 (14.4)	178 870 (13.9)
Maladies neurologiques	37 312 (4)	10 371 (3.2)	1 355 (2.7)	597 (1.9)	49 635 (3.7)	42 092 (4.2)	7 821 (3.6)	1 363 (3)	627 (2)	51 903 (4)
Antécédents de traitements dans les 2 ans avant date index										
Biomédicaments	2 353 (0.3)	1 370 (0.4)	962 (2)	29 336 (91.7)	34 021 (2.6)	3 933 (0.4)	1 456 (0.7)	946 (2.1)	29 688 (94)	36 023 (2.8)
Systémiques non-biologiques (sans apremilast)	12 827 (1.4)	8 582 (2.7)	35 892 (72.6)	10 477 (32.7)	67 778 (5.1)	14 695 (1.5)	6 893 (3.2)	34 057 (75.4)	9 572 (30.3)	65 217 (5.1)
Apremilast	1 316 (0.1)	1 271 (0.4)	6 745 (13.6)	1 254 (3.9)	10 586 (0.8)	3 419 (0.3)	2 154 (1)	7 684 (17)	2 069 (6.6)	15 326 (1.2)
Topiques	483 085 (52.3)	271 500 (84.4)	41 664 (84.3)	24 004 (75.0)	820 253 (61.8)	510 139 (51.2)	187 756 (86.5)	37 760 (83.6)	23 265 (73.8)	758 920 (58.8)
Aucuns de ces traitements	436 326 (47.3)	49 708 (15.5)	1 214 (2.5)	214 (0.7)	487 462 (36.8)	481 161 (48.3)	28 735 (13.2)	794 (1.8)	154 (0.5)	510 844 (39.6)

TABLEAU 17. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION SELECTIONNEE DE L'ETUDE 2 PAR EXPOSITION A LA PREMIERE ET SECONDE PERIODE DE LA PANDEMIE CONSIDEREES

2.3.2 Risque de formes graves de COVID-19

2.3.2.1 Première période

Entre le 15 février 2020 et le 15 juin 2020, 3 871 patients étaient hospitalisés pour COVID-19. La répartition de cet évènement au sein des groupes était la suivante : 1 025 (26.5%) chez les exposés aux topiques, 171 (4.4%) chez ceux les exposés aux traitements systémiques non biologiques, 72 (1.9%) chez les exposés aux biomédicaments et 2 602 (67.2%) chez les non-exposés. Parmi eux et jusqu'au 15 juillet 2020, 759 (19.8%) étaient décédés à l'hôpital pendant le séjour d'hospitalisation pour COVID-19: 203 (26.8%) dans le groupe d'exposition aux topiques, 25 (3.3%) chez les systémiques non biologiques, 4 (0.5%) chez les biomédicaments et 527 (69.4%) chez les non-exposés. Le délai moyen à l'hospitalisation pour COVID-19 était de 1.7 ± 0.6 mois et de 1.8 ± 0.7 mois pour le décès.

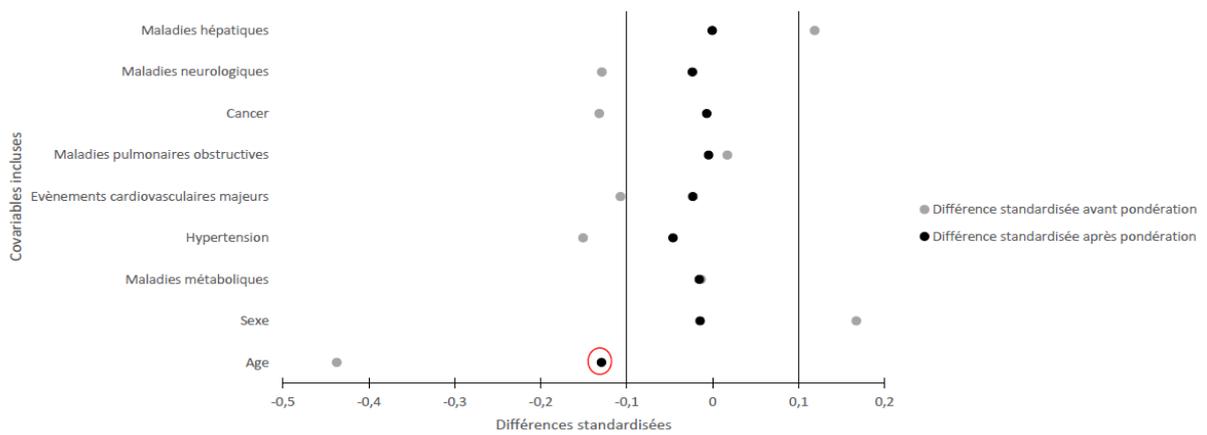
En analyse brute, le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était plus important pour le groupe d'exposition aux topiques ou aux traitements systémiques non biologiques que le groupe non-exposés (respectivement HR_b , $IC95\%$: 1.13, 1.05 – 1.22 et 1.23, 1.05 – 1.43). L'exposition aux biomédicaments n'était pas retrouvée comme facteur associée à l'hospitalisation pour COVID-19 (tableau 19).

Suite à la pondération par IPTW, une pseudo-cohorte a été obtenu. Les différences standardisées sont disponibles en figure 11.a. L'âge n'avait pas pu être équilibré à l'inclusion entre le groupe biomédicament et non-exposés, le modèle multivarié était donc ajusté sur l'âge (en plus de la pondération). Le lieu de résidence et l'index de déprivation n'avaient pu être intégrés au score de propension sans nuire à l'équilibre des autres variables (meilleure stabilisation sur l'ensemble sans ces variables) et étaient donc intégrés aux modèles en variables d'ajustement. Le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était toujours associé à une exposition aux traitements topiques ou aux traitements systémiques non biologiques mais pas

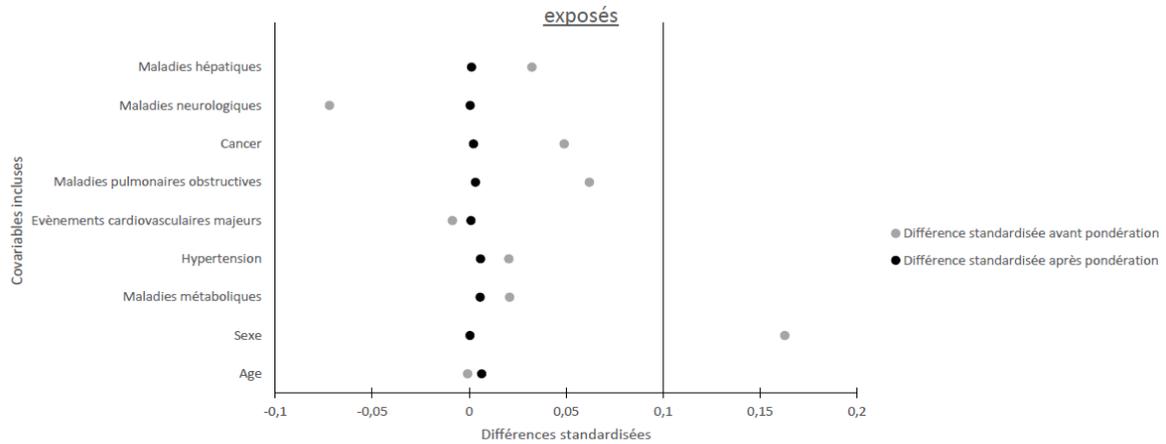
aux biomédicaments (HR_p 1.11, 1.04–1.20 ; 1.27, 1.09–1.48 ; 1.04, 0.83–1.31 ; respectivement, tableau 19).

Concernant notre second critère de jugement, le risque de décès à l'hôpital pour COVID-19, celui-ci n'était associé à aucune exposition en brut et en ajusté après pondération (tableau 19).

Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Biomédicaments vs. Non-exposés



Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Systémiques non biologiques vs. Non-exposés



Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Topiques vs. Non-exposés

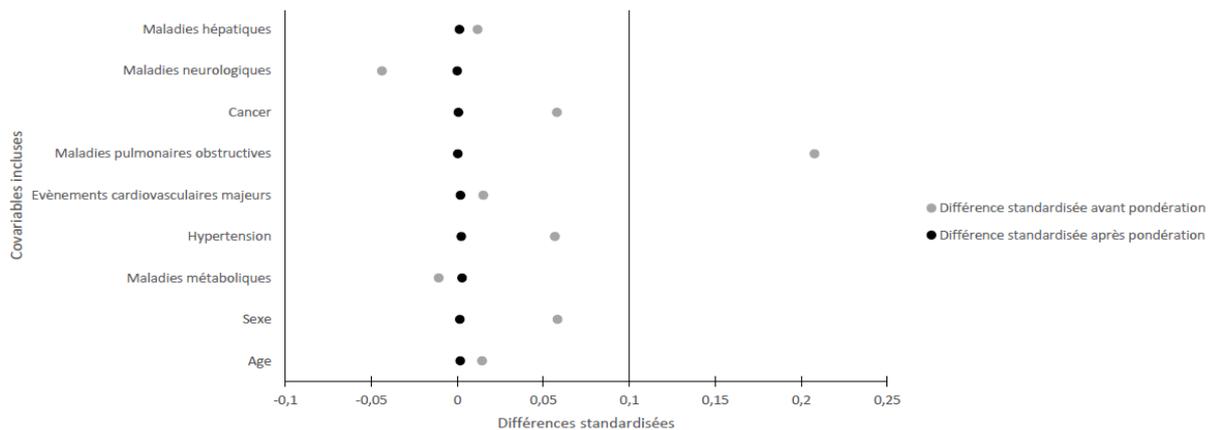


FIGURE 12.A. VISUALISATION GRAPHIQUE DES DIFFERENCES STANDARDISEES POUR CHACUNE DES COVARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION, AVANT ET APRES PONDERATION STABILISEE EN IPTW (1ERE PERIODE)

Exposition	N (%)	Cox Univarié			Cox pondéré (IPTW)*		
		HR _b	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur
RISQUE D'HOSPITALISATION POUR COVID-19							
Non-exposés 923 018	2 602 (0.3)	-			-		
Topiques 321 837	1 025 (0.3)	1.13	1.05–1.22	0.001	1.11	1.04–1.20	<10 ⁻²
Systémiques non biologiques 49 459	171 (0.4)	1.23	1.05–1.43	0.01	1.27	1.09–1.48	<10 ⁻²
Biomédicaments 31 998	73 (0.2)	0.81	0.64–1.02	0.07	1.04	0.83–1.31	0.83
RISQUE DE DECES A L'HOPITAL POUR COVID-19							
Non-exposés 923 018	527 (0.1)	-			-		
Topiques 321 837	203 (0.1)	1.11	0.94–1.30	0.22	1.15	0.97–1.35	0.11
Systémiques non biologiques 49 459	25 (0.1)	0.88	0.59–1.32	0.55	1.02	0.67–1.54	0.94
Biomédicaments 31 998	4 (0)	0.22	0.08–0.58	0.22	0.54	0.24–1.23	0.14

IPTW (inverse probability of treatment weighting): Pondération inverse par le score de propension (Variables incluses : âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques]); HR_b: hazard ratio brut; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_p: hazard ratio pondéré.

**Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'index de déprivation and lieu de résidence*

TABLEAU 18. ANALYSE PRINCIPALE : ESTIMATION DE FORMES GRAVES DE COVID-19 SOUS TRAITEMENTS ANTIPSORIASIQUES PAR MODELE DE COX EN BRUT ET EN PONDERE PAR IPTW (PREMIERE PERIODE : FEVRIER A JUIN 2020, N= 1 326 312)

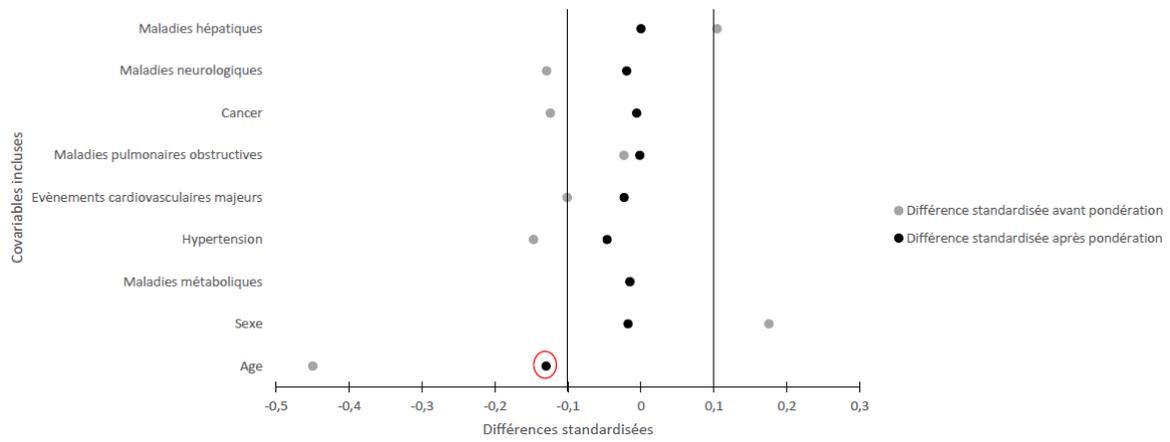
2.3.2.2 *Seconde période*

Entre le 01 octobre 2020 et le 31 décembre 2020, 3 603 patients avaient été hospitalisés pour COVID-19. La répartition de cet évènement au sein des groupes était la suivante : 727 (20.2%) chez les exposés aux topiques, 163 (4.5%) chez ceux les exposés aux traitements systémiques non biologiques, 73 (2%) chez les exposés aux biomédicaments et 2 640 (73.3%) chez les non-exposés. Parmi eux et jusqu'au 31 janvier 2021, 686 (19%) étaient décédés à l'hôpital : 139 (20.3%) dans le groupe d'exposition aux topiques, 22 (3.2%) chez les systémiques non biologiques, 8 (1.2%) chez les biomédicaments et 517 (75.4%) chez les non-exposés. Le délai moyenne à l'hospitalisation pour COVID-19 était de 1.26 ± 0.7 mois et de 1.71 ± 0.7 mois pour le décès.

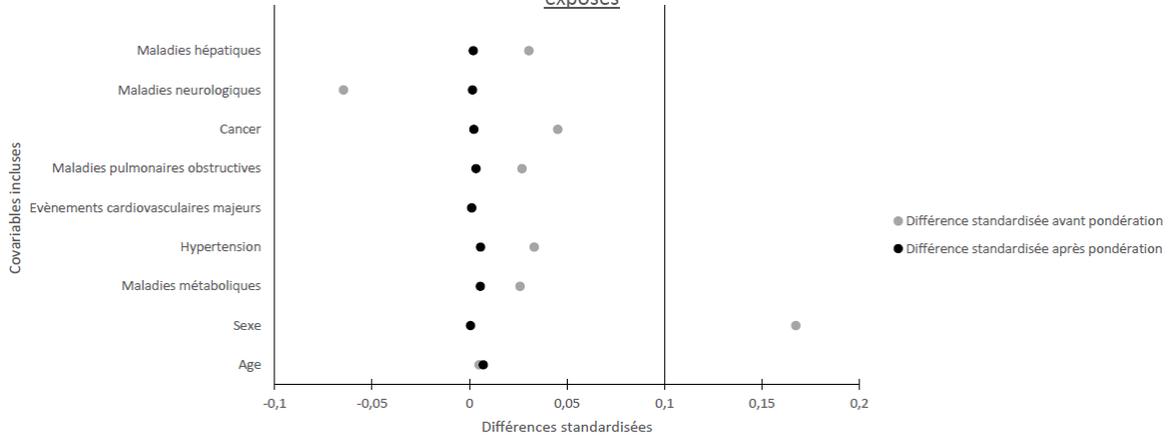
L'ensemble des analyses était similaire à ceux de la première période et est disponible dans le tableau 20). En analyse brute, le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était plus important pour le groupe d'exposition aux topiques ou aux traitements systémiques non biologiques que le groupe non-exposés (respectivement HR_b , IC 95% : 1.27, 1.17 – 1.37 et 1.36, 1.16 – 1.60). Aucune association n'était retrouvée pour les biomédicaments. Après pondération (Figure 11.b), le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était toujours associé à une exposition aux traitements topiques ou aux traitements systémiques non biologiques mais également aux biomédicaments (HR_p 1.17, 1.07–1.27 ; 1.45, 1.24–1.70; 1.44, 1.17–1.77 ; respectivement).

Concernant le risque de décès à l'hôpital pour COVID-19, celui-ci n'était associé à aucune exposition en brut et en ajusté après pondération (Tableau 20).

Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Biomédicaments vs. Non-exposés



Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Systémiques non biologiques vs. Non-exposés



Différence standardisée avant et après pondération en ITPW : Topiques vs. Non-exposés

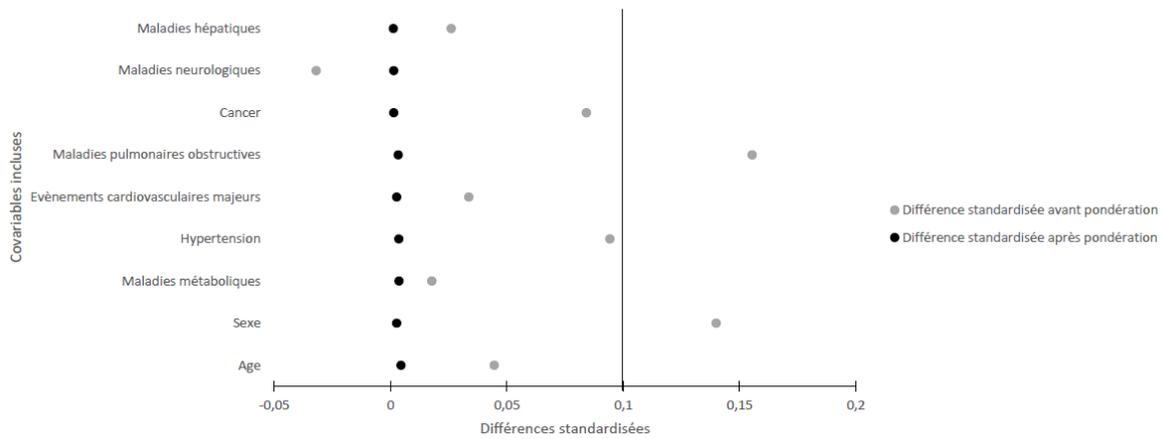


FIGURE 12.B. VISUALISATION GRAPHIQUE DES DIFFERENCES STANDARDISEES POUR CHACUNE DES COVARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION, AVANT ET APRES PONDERATION STABILISEE EN IPTW (2EME PERIODE)

Exposition	N (%)	Cox Univarié			Cox pondéré (IPTW)*		
		HR _b	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur
RISQUE D'HOSPITALISATION POUR COVID-19							
Non-exposés 996 238	2 640 (0.3)	-			-		
Topiques 216 977	727 (0.3)	1.27	1.17–1.37	<10 ⁻⁴	1.17	1.07–1.27	<10 ⁻³
Systémiques non biologiques 45 176	163 (0.4)	1.36	1.16–1.60	.0001	1.45	1.24–1.70	<10 ⁻⁴
Biomédicaments 31 571	73 (0.2)	0.87	0.69–1.10	0.25	1.44	1.17–1.77	<10 ⁻³
RISQUE DE DECES A L'HOPITAL POUR COVID-19							
Non-exposés 996 238	517 (0.1)	-			-		
Topiques 216 977	139 (0.1)	1.24	1.03–1.49	0.03	1.17	0.96–1.42	0.13
Systémiques non biologiques 45 176	22 (0.1)	0.94	0.61–1.44	0.77	1.27	0.83–1.94	0.27
Biomédicaments 31 571	8 (0)	0.49	0.24–0.98	0.04	1.49	0.87–2.57	0.15

IPTW (inverse probability of treatment weighting): Pondération inverse par le score de propension (Variables incluses : âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques]); HR_b: hazard ratio brut; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_p: hazard ratio pondéré.

**Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'index de déprivation and lieu de résidence*

TABLEAU 19. ANALYSE PRINCIPALE : ESTIMATION DE FORMES GRAVES DE COVID-19 SOUS TRAITEMENTS ANTIPSORIASIQUES PAR MODELE DE COX EN BRUT ET EN PONDERE PAR IPTW (SECONDE PERIODE: OCTOBRE A DECEMBRE 2020, N= 1 289 962)

2.3.3 Analyses de sous-groupes

Dans l'analyse en sous-groupe (tableau 21), on observait 667 043 patients sans comorbidités identifiés pour la première période et 649 308 pour la seconde période (i.e. sans maladies métaboliques, événements cardiovasculaires indésirables majeurs, hypertension, maladies respiratoires chroniques, maladies du foie, cancer, maladies neurologiques). La répartition entre les groupes d'exposition était similaire à la population initiale. Au total, 801 patients avaient été hospitalisés pour COVID-19 lors de la première période: 139 (17.4%) dans le groupe d'exposition aux topiques, 22 (2.3%) chez les systémiques non biologiques, 8 (1%) chez les biomédicaments et 517 (64.5%) chez les non-exposés ; 647 lors de la seconde période : 107 (16.5%) dans le groupe d'exposition aux topiques, 42 (6.5%) chez les systémiques non biologiques, 22 (3.4%) chez les biomédicaments et 476 (73.6%) chez les non-exposés. Après pondération, le risque d'hospitalisation pendant la première période était retrouvé pour les patients exposés aux traitements systémiques non biologique en comparaison à ceux sans exposition (1.41, 1.02–1.94), aucune association n'était retrouvée pour les autres expositions. Pour la seconde période d'étude, le risque d'hospitalisation était retrouvé pour les patients exposés aux traitements systémiques (non biologique et biomédicament) en comparaison à ceux sans exposition (1.95, 1.41–2.71 ; 1.61, 1.06–2.42).

Au regard des décès pour COVID-19 à l'hôpital, on observait 45 évènements lors de la première période: 7 dans le groupe d'exposition aux topiques, 4 chez les systémiques non biologiques, 0 chez les biomédicaments et 34 chez les non-exposés ; 46 lors de la seconde période : 5 dans le groupe d'exposition aux topiques, 2 chez les systémiques non biologiques, 1 chez les biomédicaments et 38 chez les non-exposés. Aucune des expositions n'étaient associées à un risque de décès à l'hôpital pour COVID-19 et ce pour les deux périodes considérées.

Cox IPTW*	RISQUE D'HOSPITALISATION POUR COVID-19				RISQUE DE DECES A L'HOPITAL POUR COVID-19			
Exposition (ref. Non-exposés)	N (%)	HR _p	95%CI	p-valeur	N (%)	HR _p	95%CI	p-valeur
Première période : Février à Juin 2020, N= 667 043								
Non-exposés	550 (0.1)	-			34 (0.01)	-		
Topiques	188 (0.1)	1.11	0.94–1.31	0.22	7 (0.01)	0.74	0.32–1.69	0.48
Non-biologiques	41 (0.2)	1.41	1.02–1.94	0.04	4 (0.02)	2.02	0.63–6.51	0.24
Biomédicaments	22 (0.1)	1.11	0.72–1.70	0.65	0 (0)	-		
Seconde période: Octobre à Décembre 2020, N= 649 308								
Non-exposés	476 (0.1)	-			38 (0.01)	-		
Topiques	107 (0.1)	1.14	0.92–1.42	0.22	5 (0.01)	0.67	0.24–1.85	0.44
Non- biologiques	42 (0.2)	1.95	1.41–2.71	<10 ⁻⁴	2 (0.01)	1.77	0.42–7.43	0.44
Biomédicaments	22 (0.1)	1.61	1.06–2.42	0.02	1 (0.01)	2.30	0.39–13.45	0.36

IPTW (inverse probability of treatment weighting): Pondération inverse par le score de propension (Variables incluses : âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques]); IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_p: hazard ratio pondéré.

**Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'index de déprivation and lieu de résidence*

TABLEAU 20. ANALYSE EN SOUS-GROUPE : ESTIMATION DE FORMES GRAVES DE COVID-19 SOUS TRAITEMENTS ANTIPSORIASIQUES PAR MODELE DE COX PONDERE PAR IPTW CHEZ LES PATIENTS SANS COMORBIDITES AU COURS DE LA 1^{ERE} ET 2^{EME} PERIODE DE LA PANDEMIE

2.3.4 Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont disponibles dans les tableaux 22 et 23.

Au cours de la première période 9 532 patients sont décédés dont 759 pour cause de COVID-19 à l'hôpital et 8 379 au cours de la seconde période (686). Les résultats du modèle Fine-Gray prenant le décès hors décès COVID-19 à l'hôpital comme risque compétitif, ne différaient pas de l'analyse principale.

Pour le risque d'hospitalisation pour COVID-19, les résultats du modèle de Cox classique et des modèles dont le recueil d'exposition varie à 3 et 9 mois avant la date index, ne différaient pas de l'analyse principale à l'exception du risque d'hospitalisation pour cause de COVID-19 qui n'était plus associé à l'exposition aux traitements topiques quand la période d'exposition précédant la date index était de 9 mois.

Le risque de décès à l'hôpital pour COVID-19 était augmenté pour les patients exposés aux topiques durant les deux périodes d'études en comparaison à la population psoriasique non traité (modèle de Cox Classique et recueil d'exposition 3 mois avant la date index).

Exposition (ref. Non-exposés)	Cox IPTW (exposition dans les 3 mois avant date index)*			Cox IPTW (exposition dans les 9 mois avant date index)*			Fine & Gray IPTW*			Cox classique ajusté [†]		
	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _a	95%CI	p-valeur
Première période : Février à Juin 2020, N= 1 326 312												
Topiques	1.18	1.09–1.29	<10 ⁻⁴	1.06	0.99–1.14	0.11	1.11	1.04–1.20	<10 ⁻²	1.14	1.06–1.22	<10 ⁻³
Non-biologiques	1.24	1.05–1.46	0.01	1.24	1.07–1.44	<10 ⁻²	1.27	1.09–1.48	<10 ⁻²	1.25	1.07–1.46	0.005
Biomédicaments	1.06	0.84–1.34	0.60	1.	0.79–1.25	0.98	1.05	0.83–1.31	0.70	1.15	0.91–1.45	0.25
Seconde période: Octobre à Décembre 2020, N= 1 289 962												
Topiques	1.22	1.11–1.35	<10 ⁻⁴	1.14	1.06–1.23	<10 ⁻³	1.17	1.07–1.27	<10 ⁻³	1.19	1.09–1.29	<10 ⁻⁴
Non-biologiques	1.50	1.27–1.77	<10 ⁻⁴	1.39	1.19–1.62	<10 ⁻⁴	1.45	1.24–1.70	<10 ⁻⁴	1.45	1.24–1.70	<10 ⁻⁴
Biomédicaments	1.42	1.14–1.75	0.002	1.42	1.16–1.74	<10 ⁻³	1.44	1.17–1.77	<10 ⁻³	1.34	1.06–1.70	0.01

IPTW (inverse probability of treatment weighting): Pondération inverse par le score de propension (Variables incluses : âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques]); IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_p: hazard ratio pondéré.

**Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'index de deprivation et lieu de résidence ; †Ajustement sur âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques], l'index de deprivation et lieu de résidence*

TABLEAU 21. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'HOSPITALISATION POUR COVID-19 SOUS TRAITEMENTS ANTIPSORIASIQUES PAR MODELE DE COX PONDERE PAR IPTW AVEC CHANGEMENT DU TEMPS DE RECUEIL DE L'EXPOSITION, MODELE DE FINE & GRAY PONDERE PAR IPTW ET MODELE DE COX CLASSIQUE AJUSTE AU COURS DE LA 1^{ERE} ET 2^{EME} PERIODE DE LA PANDEMIE

Exposition (ref. Non-exposés)	Cox IPTW (exposition dans les 3 mois avant date index)*			Cox IPTW (exposition dans les 9 mois avant date index)*			Fine & Gray IPTW*			Cox classique ajusté [†]		
	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _p	95%CI	p-valeur	HR _a	95%CI	p-valeur
Première période : Février à Juin 2020, N= 1 326 312												
Topiques	1.31	1.09–1.58	<10⁻²	1.03	0.89–1.21	0.71	1.14	0.97–1.35	0.11	1.20	1.01–1.41	0.03
Non-biologiques	1.06	0.69–1.64	0.78	0.97	0.65–1.44	0.97	1.02	0.67–1.54	0.93	1.06	0.71–1.59	0.76
Biomédicaments	0.63	0.28–1.41	0.26	0.49	0.21–1.13	0.09	0.54	0.24–1.24	0.15	0.55	0.21–1.49	0.24
Seconde période: Octobre à Décembre 2020, N= 1 289 962												
Topiques	1.30	1.04–1.63	0.02	1.13	0.95–1.35	0.17	1.16	0.96–1.42	0.13	1.22	1.01–1.47	0.04
Non-biologiques	1.24	0.79–1.96	0.35	1.20	0.79–1.80	0.39	1.27	0.83–1.95	0.26	1.24	0.81–1.90	0.32
Biomédicaments	1.43	0.81–2.55	0.27	1.38	0.80–2.38	0.25	1.50	0.87–2.58	0.14	1.40	0.69–2.82	0.35

IPTW (inverse probability of treatment weighting): Pondération inverse par le score de propension (Variables incluses : âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques]); IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_p: hazard ratio pondéré.

**Ajustement supplémentaire sur l'âge, l'index de deprivation et lieu de résidence ; †Ajustement sur âge, sexe, comorbidités [événements cardiovasculaires majeurs, hypertension, maladies métaboliques, maladies pulmonaires obstructives, maladies hépatiques, cancers, maladies neurologiques], l'index de deprivation et lieu de résidence*

TABLEAU 22. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE DE DECES A L'HOPITAL POUR COVID-19 SOUS TRAITEMENTS ANTIPSORIASIQUES PAR MODELE DE COX PONDERE PAR IPTW AVEC CHANGEMENT DU TEMPS DE RECUEIL DE L'EXPOSITION, MODELE DE FINE & GRAY PONDERE PAR IPTW ET MODELE DE COX CLASSIQUE AJUSTE AU COURS DE LA 1^{ERE} ET 2^{EME} PERIODE DE LA PANDEMIE

2.4 Discussion

2.4.1 Synthèse et discussion des résultats

Dans cette étude de cohorte rétrospective « exposés/non exposés » en population française, l'exposition aux traitements systémiques (non biologiques ou biomédicaments) pour la prise en charge du psoriasis n'augmentait pas le risque de décès à l'hôpital pour COVID-19. Ces résultats se maintenaient dans le sous-groupe sans comorbidités et en analyses de sensibilité.

Quelques études rapportaient l'incidence des formes sévères d'infections COVID-19 (i.e. hospitalisation et décès pour cause de COVID-19) chez les patients recevant des traitements systémiques pour un psoriasis durant la pandémie^{103,107,111}. Ces études ne mettaient pas en évidence de sur-risque de décès pour COVID-19 pour les patients psoriasiques sous traitements systémiques. Toutefois, le nombre de patients suivies dans ces études était limité (de 374¹¹¹ à 2 329¹⁰³), ainsi, le nombre absolu de patients décédés pour cause de COVID-19 était très faible (1 à 9 décès au total), ce qui limitait l'interprétation de leurs résultats. Notre étude a permis la mise en place d'une large cohorte (> 1 000 000 patients psoriasiques) avec un nombre d'évènement plus importants que les études disponibles (> 8 000 patients psoriasiques hospitalisés pour COVID-19 compliqués de 1 445 décès liés à l'infections).

Le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était retrouvé comme associés aux traitements non biologiques en analyses brut et ajusté (incluant la pondération comme méthode d'ajustement) et ce pour les deux périodes considérées, en comparaison aux patients non exposés. Toutefois les traitements non-biologiques n'étaient pas associés à un sur-risque de décès à l'hôpital pour cause de COVID-19. Les fluctuations observées dans les analyses de sensibilités pouvaient s'expliquer par le nombre faible d'évènement observé par groupe d'exposition.

Concernant l'exposition aux biomédicaments et le risque d'hospitalisation pour COVID-19, l'interprétation était plus complexe : aucune association retrouvée pour la première période (1^{ère}

vague de la pandémie en France) et une augmentation du risque d'hospitalisation pour COVID-19 des patients sous biomédicament lors de la seconde période (2^{ème} vague de la pandémie en France). Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un comportement différentiel vis-à-vis du risque infectieux entre les deux périodes considérées. *Mahil et al.* avait mis en évidence un comportement d'isolement social plus important des patients exposés aux biologiques que les autres¹¹⁷. Ce comportement a pu diminuer le risque de contamination chez ce groupe de patients. Les données rassurantes cumulées et communiquées aux patients et aux praticiens au cours de la première vague ont pu modifier au cours du temps ce comportement d'isolement social des patients sous biologiques. Une autre hypothèse serait l'incertitude du maintien du biologique au cours de la première vague. En effet, il était observé une diminution de 57% des initiations des biomédicaments dans le psoriasis lors de la 1^{ère} vague (mars à mai) en France, diminution plus importante que celle observée lors de la seconde vague¹¹⁶. Plusieurs facteurs expliquent cette diminution de l'initiation, principalement la difficulté d'accès aux soins pendant la 1^{ère} vague pour les patients « non infectés par la COVID-19 », mais également par une crainte des médecins d'introduire un traitement potentiellement immunosuppresseurs en pleine pandémie. La délivrance des traitements biologiques des patients psoriasiques a été maintenue, mais leur prise par le patient n'était pas mesurable¹¹⁶. Là encore, l'effet d'apprentissage au cours du temps pourrait expliquer les résultats observés lors de la deuxième période.

Enfin, le risque d'hospitalisation pour COVID-19 était retrouvé comme associé aux traitements topiques au cours de la 1^{ère} période en analyse brut et ajusté, comparé aux patients non exposés. De façon intéressante, ces résultats n'étaient plus observés en analyse de sous-groupe incluant les patients sans comorbidités. L'augmentation du risque observée sur l'ensemble de la population pour l'exposition aux topiques semble refléter le profil global des patients (notamment leur comorbidité) plutôt que l'exposition elle-même.

2.4.2 Limites et forces de cette étude

Les forces discutées lors du premier travail sont également à souligner. L'utilisation des données du SNDS a permis l'identification d'une large population de psoriasis permettant d'observer un nombre d'évènements importants et ainsi de réaliser des analyses statistiques comparant les différents types d'expositions. Les hospitalisations pour causes de COVID-19 étaient recueillies à l'aide d'une collaboration entre Santé Publique France et les autorités publiques française, permettant un recueil rapide et exceptionnel des données relatives à la COVID-19. Ces données incluaient approximativement 94% (87 809/93 406) de l'ensemble des patients hospitalisés pour COVID-19 en France. Toutes fois les résultats ne pouvaient être généralisés aux formes asymptomatiques ou modérée de la COVID-19. Au vue de la nature observationnelle de l'étude, toutes interprétations causales doit être discuté avec précaution et ce malgré la particularité méthodologique de l'IPTW (pseudo-randomisation)^{71,88}. Enfin des biais résiduels peuvent subsister.

2.5 Conclusion

Pour conclure, l'étude ne retrouvait pas d'augmentation du risque de décès à l'hôpital pour COVID-19 chez les patients psoriasiques exposés aux traitements systémiques (biomédicaments inclus). Les résultats obtenus supportaient les recommandations actuelles quant à la continuité des soins dans le psoriasis au cours de la pandémie, notamment le maintien des traitements systémiques et leurs initiations.

CHAPITRE III : Risques d'infections graves pulmonaires ou invasives à pneumocoque selon l'exposition ou non au vaccin antipneumocoque dans le psoriasis modéré à sévère : étude de cohorte chez 20 023 nouveaux utilisateurs de biomédicaments

3.1 Introduction

3.1.1 Contexte

Compte tenu du risque infectieux sous biologiques discuté précédemment, un bilan pré-thérapeutique est requis avant l'instauration de ce type de traitement. Le bilan pré-thérapeutique anti-infectieux comprend la recherche d'infections à répétition à l'interrogatoire ; un test recherchant une tuberculose latente ou maladie (associé à une radiographie de thorax) ; des sérologies des hépatites B, C et VIH ; et la mise à jour du calendrier vaccinal.^{41,42} Le tableau 23 synthétise la mise à jour vaccinale recommandée lors de la mise en place d'une immunothérapie (incluant les biomédicaments), le vaccin contre le pneumocoque étant classé comme « particulièrement recommandés ».

Tableau 1
Extrait du tableau des recommandations vaccinales spécifiques des adultes traités par immunosuppresseurs, corticothérapie, biothérapie.

	Vaccins contre-indiqués = vaccins vivants	Vaccins particulièrement recommandés	Vaccins inertes recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapies	BCG Fièvre jaune Grippe (nasal atténué) ROR Varicelle/zona ^a	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) Pneumocoque	Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche Hépatite B Méningocoque Papillomavirus

^a Les recommandations américaines (Advisory Committee on Immunization Practices) permettent la poursuite du méthotrexate (posologie <0,4 mg/kg/s), azathioprine (<3,0 mg/kg/j), pour administrer le vaccin vivant contre la varicelle et le zona.

TABLEAU 23. RECOMMANDATIONS VACCINALES SPECIFIQUES DES ADULTES TRAITES PAR IMMUNOSUPPESSEURS, CORTICOTHERAPIE, BIOTHERAPIE ISSUS DU TABLEAU 1 D'UN ARTICLE

DE SYNTHÈSE RÉALISÉE PAR MOREL ET AL. 2015 SUR LES VACCINATIONS RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ADULTE

Source : Tableau 1. Morel, Jacques; Czitrom, Séverine Guillaume; Mallick, Auriane; Sellam, Jérémie; Sibilia, Jean (2015). Les vaccinations dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : le calendrier vaccinal et les recommandations en cas de traitement de fond classique et biologique. Revue du Rhumatisme, (2015). doi:10.1016/j.rhum.2015.04

En France, les recommandations vis-à-vis de la mise à jour du vaccin contre le pneumocoque à l'initiation d'un biomédicament sont les suivantes : une primovaccination est souhaitée pour les patients non antérieurement vaccinés. Cette vaccination s'effectue en 2 prises, une injection du vaccin conjugué antipneumococcique 13 (VPC13) suivi d'une injection 2 mois plus tard du vaccin polysidique non conjugué (VPP23). Pour ceux déjà vaccinés par VPP23 (hors schéma complet), une injection de VPC13 est recommandée au moins un an après. Une nouvelle injection de VPP23 est ensuite possible dans les cinq ans après la date du dernier VPP23. Pour les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13-VPP23, une nouvelle injection de VPP23 est possible 5ans après la dernière vaccination au VPP23. A l'issue de ces 3 injections, le schéma vaccinal est considéré complet (Schéma vaccinal recommandé en Tableau 24).

Adulte à risque d'IIP*		
Non antérieurement vaccinés	Vaccinés depuis +1 an avec VPP23	Vaccinés antérieurement avec la séquence VPC13 – VPP23
1 dose de VPC13, suivie d'1 dose VPP23 2 mois plus tard	1 dose de VPC13. Revaccination par VPP23 avec un délai d'au moins 5ans après le dernier VPP23.	1 dose de VPP23, avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23

**Adultes à risque d'Infection Invasive à pneumocoque : personnes immunodéprimés ou maladie chronique prédisposante*

**TABLEAU 24. SCHEMA VACCINAL RECOMMANDE SELON LE PROFIL VACCINAL EN COURS.
VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE.**

Source : Site web Vaccination-info-service, onglet "Indications", dernière consultation le 10 juillet 2022 (<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-septicemies-et-pneumonies-a-pneumocoque>).

Les vaccins pneumococciques disponibles sont le Pneumovax (2016) qui remplace depuis 2017 le Pneumo23, et Prevenar13 (2009) qui a remplacé progressivement Prevenar7 au cours de l'année 2010. Le Pneumovax et le Pneumo23 sont des vaccins de la famille des vaccins pneumococciques polysidiques non conjugués (VPP) ; Prevenar7 et Prevenar13 des vaccins conjugués antipneumococciques (VPC). Les vaccins les plus récents, Pneumovax et Prevenar13 restent identiques que leurs prédécesseurs en termes d'indications et de modalité de vaccination.

L'efficacité du VPP23 avait été retrouvée dans la prévention des maladies invasives à pneumocoque chez les personnes âgées¹²¹⁻¹²³.

Concernant les patients atteints de pathologies inflammatoires sous méthotrexate ou biomédicament, l'efficacité du VVP23 dans la prévention du risque de maladies invasives à pneumocoque étaient moins clair. En effet, une étude interventionnelle randomisée, en double aveugle, réalisée par *Izumi et al.* évaluait l'efficacité du vaccin VPP23 contre placebo dans la prévention des pneumonies chez des patients recevant des traitements systémiques (biomédicaments ou non) pour la polyarthrite rhumatoïde. Au total 464 patients étaient dans le groupe vaccin et 436 dans le groupe placebo. 32 avaient développé une pneumonie toute cause (respectivement 17 (4) et 15 (3%), 22 cas pour 1000 personnes-années). L'étude concluait à l'absence d'effet protecteur du vaccin sur les pneumonies toutes causes (HR ajusté 0.85 ; IC95% 0.41-1.74).¹²⁴ Une étude de cohorte, réalisée aux Etats-Unis à partir d'une base médico-administrative (Veterans Health Administration) de 29 957 vétérans atteints d'une MICI,

retrouvaient 3 981 (13%) patients ayant reçu un VPP23 l'année avant ou après le diagnostic de la MICI. Après ajustement sur l'âge, les comorbidités et les traitements (dont les corticostéroïdes), la vaccination au VPP23 n'était pas associée à un risque réduit de pneumonie (1.02; 0.80–1.30).¹²⁵ Dans cette même population, suivis entre 2002 et 2016 (initialement jusqu'en 2011), *Love et al.*, retrouvait que la vaccination au VPC13 seul ou combiné au VPP23 diminuait le risque de maladie à pneumocoque (incluant : méningite à pneumocoque, septicémie/bactériémie, pneumonie, ou infection nosocomiale) par rapport à ceux n'ayant pas reçu de vaccination. Les hazards ratio après ajustement (HRa) étaient de HRa 0.21; IC95% 0.15–0.30 pour le VPC13 seul et de 0.16; 0.13–0.20 pour la combinaison VPC13/VPP23. La vaccination au VPP23 seule n'était pas associée à une diminution du risque de maladie à pneumocoque.¹²⁶ Une autre étude de cohorte canadienne, dont la population d'étude était les patients ayant été admis à l'hôpital entre 2000 et 2002 pour une pneumonie acquise en communauté (community-acquired pneumonia - CAP), s'intéressait au risque d'une seconde hospitalisation pour CAP ou le décès, selon le statut du patient vis-à-vis de la vaccination au VPP23. Sur les 2 950 patients inclus, 504 (17%) ont été de nouveau admis par la suite pour une pneumonie, 1 626 (55%) sont décédés ou ont été hospitalisés pour une infection autre que la pneumonie. La vaccination n'était pas retrouvée comme associée à une diminution du risque de décès ou d'hospitalisation (HRa 0.91; IC 95% 0.79–1.04). Ce résultat était similaire pour le sous-groupe des plus de 65 ans (0.90; 0.77–1.04).¹²⁷ Enfin, dans une autre étude de cohorte portant cette fois sur la vaccination au VPC7 (prédécesseur du VPC13) dans la polyarthrite rhumatoïde, on ne retrouvait pas d'association entre la vaccination et un risque diminué d'infection à pneumocoque (0.55, 0.25–1.22 ; sur 497 patients inclus, tous issues de la même zone géographique et les exposés et non exposés étaient matchés sur l'âge, le sexe et le diagnostic).¹²⁸

Nous n'avons pas trouvé d'études évaluant l'efficacité de la vaccination antipneumococcique dans la prévention des maladies à pneumocoque chez des patients psoriasiques recevant un biomédicament. *Lynde et al.* avait mené un essai clinique de phase IV, multicentrique où était estimée la réponse humorale d'une vaccination au VPP23 chez les patients psoriasiques sous alefacept (protéine de fusion de LFA-3 (leukocyte function antigen-3) et du fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1). Six semaines après la vaccination antipneumococcique, les auteurs rapportaient une production d'anticorps antipneumococcique qui avaient au moins doublé chez plus de 86% des patients inclus, et quadruplé chez 56% (effectif total de 42 patients). L'augmentation observée suggérait un effet protecteur du VPP23 via la réponse immunitaire induite par la vaccination. Les principales limitations de cette étude étaient le nombre limité de patients inclus et l'absence d'un comparateur.¹²⁹ Une augmentation de la réponse immunitaire (Lymphocytes T) était également observée à 4 semaines d'une vaccination par le VPC13 chez les patients atteints de psoriasis recevant du tofacitinib (effectif total de 60 patients).¹³⁰ Aucune de ces études n'évaluaient l'impact d'une meilleure réponse immunitaire sur le risque infectieux clinique.

3.1.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette troisième étude était donc d'estimer le risque infectieux pulmonaires graves chez les patients psoriasiques sous biomédicaments, selon leur statut vaccinal antipneumococcique (exposé/non exposé). L'objectif secondaire était d'estimer le risque d'infections invasives à pneumocoque, également selon le statut vaccinal.

3.2 Méthodes

Une étude de cohorte 'exposés/non exposés' aux vaccins pneumococciques a été réalisée à partir du SNDS.

3.2.1 Population d'étude

3.2.1.1 Définitions des nouveaux utilisateurs

Les dernières recommandations vis-à-vis de la mise à jour des vaccinations pneumococcique à l'initiation d'un biomédicament date de 2014. Afin de s'assurer que les recommandations étaient les mêmes pour toutes les dates d'initiations, nous avons fixé la date de début d'inclusion dans la cohorte de nouveaux utilisateurs au 01 janvier 2014.

Ainsi entre le 01 janvier 2014 et le 30 septembre 2019, tous les patients atteints de psoriasis et nouveaux utilisateurs de biomédicaments étaient inclus. Etaient définis comme nouveaux utilisateurs de biomédicaments, les patients n'ayant pas reçu de traitements biologiques ou d'aprémilast l'année précédant leur date index.

Le risankizumab ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le psoriasis en France en janvier 2020, date postérieure à la période d'inclusion, celui-ci n'a pas été extrait dans le cadre de cette étude.

3.2.2 Expositions

3.2.2.1 Groupes exposés / non exposés

Pour l'analyse principale,

- Etaient considérés comme exposés (vaccinés) ceux ayant eu au moins 1 VPP23^{124,125,127} dans les 5 ans avant l'initiation du traitement biologique (date index) et jusqu'à 6 mois après (afin de prendre en compte la mise à jour au début de l'initiation du biologique⁴¹) ;
- Etaient considérés comme non-exposés (non vaccinés) ceux n'ayant pas eu de VPP23 ou VPC13 dans les 5 ans avant la date index et jusqu'à la date de point (31/12/2019).

Les vaccins pneumococciques étaient identifiés et leurs dates de délivrances colligées à partir des tables de délivrances de la pharmacie de ville (ER_PHA_F). Les codes CIP13, utilisés à cet effet sont détaillés dans le Tableau 25 ci-dessous.

Vaccins pneumococciques	Code ATC	CODE CIP
Polyosidiques non conjugués (VPP)	J07AL01	3400930044384, 3400935528001, 3400932434824
Conjugué (VPC)	J07AL02	3400935948045, 3400935681843, 3400939901152

ATC: Classification Anatomique, Thérapeutique et chimique du médicament ; CIP : Code Identifiant de Présentation à 7 ou 13 chiffres (donné ici quand traitement(s) spécifique(s) de la classe ATC)

TABLEAU 25. CODES ATC/CIP UTILISES POUR LE SUIVI DES DELIVRANCES DE VACCINS ANTIPNEUMOCOQUE

3.2.3 Critère de jugement principal

3.2.3.1 Survenue d'infections graves pulmonaires

Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection grave pulmonaire après la date de début de suivi (date de début de la première séquence du biomédicament initié [date index]). Chez les patients du groupe 'vaccinés' ayant reçu leur VVP23 dans les 6 mois suivant la date index, seules les infections pulmonaires graves survenant au moins 6 mois après la date index étaient prises en compte. L'infection grave pulmonaire était définie comme toute hospitalisation, pour une infection grave pulmonaire identifiée en diagnostic principal, reliée ou associée par les codes CIM-10 dans les tables du PMSI (Tableau 26).

Type d'infection grave pulmonaire	CIM-10 dans le PMSI
Pneumopathie, sans précision	J189
Pneumopathie bactérienne, sans précision	J159
Pneumopathie lobaire, sans précision	J181
Bronchopneumopathie, sans précision	J180
Autres pneumopathies, micro-organisme non précisé	J188
Pneumopathie due à des aliments et des vomissements	J690
Autres pneumopathies bactériennes	J158
Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae	J13
Pneumopathie due à d'autres bactéries à Gram négatif	J156
Pneumopathie au cours de maladies bactériennes classées ailleurs	J170
Grippe avec pneumopathie, virus grippal saisonnier identifié	J100
"Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus grippal saisonnier identifié	J101
Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié	J111
Pneumopathie due à Haemophilus influenzae	J151
Grippe, à virus grippal zoonotique ou pandémique identifié	J09
Autres pneumopathies virales	J128
Pneumopathie due à Haemophilus influenzae	J14
Pneumopathie due à des staphylocoques	J152
Abcès du poumon	J852
Pyothorax sans fistule	J869
Grippe avec d'autres manifestations, virus non identifié	J118
Pneumopathie virale, sans précision	J129
Pneumopathie due à Klebsiella pneumoniae	J150
Pneumopathie due à d'autres streptocoques	J154
Pneumopathie due à Escherichia coli	J155
Pneumopathie due à d'autres micro-organismes infectieux	J168
Pneumopathie au cours de maladies virales classées ailleurs	J171
Abcès du poumon avec pneumopathie	J851
Pneumopathie due à des streptocoques, groupe B	J153
Pneumopathie due à d'autres substances solides et liquides	J698

"Autres infections aiguës des voies respiratoires supérieures, à localisations multiples"	J068
Grippe avec d'autres manifestations, virus grippal saisonnier identifié	J108
Grippe avec pneumopathie, virus non identifié	J110
Pneumopathie adénovirale	J120
Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial	J121
Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial	J122
Pneumopathie due aux virus paragrippaux	J123
Pneumopathie due à Mycoplasma pneumoniae	J157
Pneumopathie due à Chlamydia	J160
Bronchite aiguë due à des streptocoques	J202
Gangrène et nécrose du poumon	J850

TABLEAU 26. CODES CIM-10 UTILISES POUR LA DETECTION DES DIAGNOSTICS D'INFECTIONS GRAVES PULMONAIRE DANS LES TABLES DU PMSI

3.2.3.2 Survenue de l'infection grave invasive à pneumocoque

Le critère de jugement secondaire était la survenue d'infections invasives à pneumocoques. En effet, le pathogène *Streptococcus pneumoniae*, cause la plus fréquente de pneumonies, peut également être responsable de méningites, otites, sinusites et septicémie^{131,132}. Etaient définis comme infections invasives à pneumocoque les infections rapportées dans le Tableau 27) en diagnostic principal, relié ou associé.

Type d'infection grave pulmonaire	CIM-10 dans le PMSI
Septicémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	A403
<i>Streptococcus pneumoniae</i>, cause de maladies classées dans d'autres chapitres	B953
Méningite à pneumocoques	G001
Pneumonie due à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	J13
Arthrite et polyarthrite à pneumocoques	M001

TABLEAU 27. CODES CIM-10 UTILISES POUR LA DETECTION DES DIAGNOSTICS D'INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE DANS LES TABLES DU PMSI

Seul le premier évènement survenu au cours du suivi était étudié.

3.2.4 Co-variables

Pour chaque nouvel utilisateur de biomédicaments, les variables sociodémographiques incluant l'âge (variable continue), le sexe, le statut vis-à-vis de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) et l'indice de défavorisation étaient colligés à la date index. L'indice de défavorisation est un indicateur composite qui permet de caractériser la situation socio-économique des patients pour rendre compte des disparités territoriales en combinant le revenu fiscal médian par unité de consommation, la part des diplômés de niveau baccalauréat dans la population de 15 ans ou plus non scolarisée, la part des ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans et la part des chômeurs dans la population active de 15 à 64 ans. Cet indice est un score allant de 1 à 5, la catégorie 5 étant la plus désavantagée (Q5=5)^{101,119,133}. Le statut vital est colligé pendant toute la durée du suivi.

Les comorbidités étaient pris en compte par l'indice de Charlson adapté au SNDS en 4 catégories. Il permet de prendre en compte le poids des comorbidités, le score 4 étant le niveau le plus sévère (poids plus important des comorbidités)¹³⁴. Les maladies inflammatoires associées au psoriasis (rhumatismes psoriasiques, Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins [MICI]) étaient colligées dans les 2 ans précédant la date index. Les codes CIP13 et CIM-10 pour identifier les comorbidités incluant celles utilisées pour l'indice du Charlson sont disponibles dans le tableau A8 en annexe.

L'exposition (Oui/non) à des traitements systémiques non biologiques en combithérapie ou non, à des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à des corticostéroïdes, était colligées dans les 2 ans avant la date index, à la date index et au cours du suivi en variables dépendantes du temps à changement multiple (tables ER_PRS_F et ER_PHA_F du SNDS). Les antécédents de prise de traitements systémiques non biologiques étaient définis comme au

moins 1 remboursement au cours des 2 ans avant l'initiation (date index) et au moins 3 remboursements pour les corticostéroïdes et les AINS.

L'antécédant d'infection pulmonaire ou d'infection invasive à pneumocoque était recherché dans les 5ans avant l'inclusion.

Au cours du suivi, les prises de méthotrexate, de corticostéroïdes et d'AINS étaient considérés comme des variables dépendantes du temps à changements multiples.

L'ensemble des définitions sont reportées dans le tableau A8 en annexe.

3.2.5 Analyses statistiques

L'intégralité des analyses a été réalisée sur le logiciel statistique SAS (SAS Enterprise Guide, version 7.4, SAS Institute Inc.).

3.2.5.1 Description des variables

En descriptif, les variables quantitatives ont été rapportées en moyenne (\pm l'écart-type) ou en médiane ([l'écart-interquartile]) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage %) et selon l'exposition des patients à la vaccination contre le pneumocoque. Les variables non retenues pour le modèle statistique mais pertinentes cliniquement pour la description des patients étaient présentés.

Concernant la description de l'évènement d'intérêt, le nombre d'infections graves pulmonaires survenues (%) a été rapporté ainsi que leur incidence pour l'ensemble de la cohorte et pour chaque exposition en 1000 personnes-années (PA). Il en était de même pour les infections invasives à pneumocoque.

3.2.5.2 Estimation du risque de survenue d'une infection grave pulmonaire (Modèle de Cox)

Les nouveaux utilisateurs ont été suivis jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt ou de la survenue d'un autre évènement aboutissant à l'arrêt du suivi (censure) : décès toutes causes (date de décès), switch pour un autre biomédicament ou aprémilast (traitements de seconde ligne, date de switch), absence de renouvellement du traitement (date de fin de séquence incluant le GAP de 90 jours en analyse principale) ou jusqu'à la date de point (31 décembre 2019), selon l'évènement survenue en premier. Le choix de la date de point a été fait afin d'éviter les premiers cas avérés de COVID-19 en France en janvier 2020.

Le risque de survenue d'une infection grave pulmonaire a été estimé à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels. Les résultats ont été donnés en Hazard Ratio, Hazard Ratio pondéré et Hazard Ratio ajusté (HR, HRp et HRa), accompagnés de l'intervalle de confiance à 95%, selon le type d'analyses multivariées. Afin de réaliser ce modèle la proportionnalité des risques a été vérifiée à l'aide des résidus de Schoenfeld (Test des résidus pour les variables du modèle, p-valeur (p) > 0.05) ainsi que la log-linéarité des variables continues (résidus de Martingale).

Les modèles pondérés ont pu être réalisés à l'aide de la construction d'un score de propension et de la méthode de la pondération inverse par le score de propension, antérieurement définis. Pour limiter l'impact de la différence de taille des groupes exposés/ non-exposés et l'impact des valeurs extrêmes, le modèle IPTW a été stabilisé (pour rappel cette méthode permet de préserver l'ensemble des patients pour l'analyse finale et d'obtenir une estimation pertinente de la variance). Par la suite, la comparabilité pour les variables incluses dans le score a été vérifiée en regardant les différences standardisées avant et après pondération. Les variables dont la différence standardisée était inférieure à |0.10| ont été retenues dans le modèle. Les variables

pertinentes dont la différence était supérieure à $|0.10|$ étaient gardées et ajoutées en variables d'ajustements supplémentaires.

Au final, variables suivantes ont été sélectionnées : l'âge, le sexe, la CMU-c, l'indice de défavorisation, l'indice de Charlson, le tabagisme, la prise de traitements (systémiques non biologiques, corticostéroïdes, AINS) dans les 2 ans avant la date index et les antécédents infectieux pulmonaires dans les 5ans avant.

L'analyse principale a été réalisée en Per Protocole (arrêt du traitement considéré) en prenant la prise concomitante d'AINS, de corticostéroïdes ou de méthotrexate comme variables dépendantes du temps.

3.2.5.3 Analyses de sensibilités et de sous-groupes

Pour tester la sensibilité de notre modèle principal, nous avons réalisé différentes analyses de sensibilité :

1. Un modèle de Cox « classique » ajusté sur l'âge, le sexe, la CMU-c, l'indice de défavorisation, l'indice de Charlson, le tabagisme, la prise de traitements (systémiques non biologiques, corticostéroïdes, AINS) dans les 2 ans avant la date index et les antécédents infectieux pulmonaires dans les 5ans avant (les variables incluses dans le score de propension du modèle principal) ; et les variables dépendantes du temps précédemment définies ;
2. Un modèle de Cox pondéré identiques au modèle principal :
 - a. En intention de traité (ITT), où les censures étaient le décès toutes causes (date de décès) ou la date de point (31 décembre 2019), selon l'évènement survenue en premier ;
 - b. Où le GAP initial a été modifié à 60 jours ;
 - c. Où le GAP initial a été modifié à 120 jours.

3. En modifiant la définition de l'exposition (la définition des non exposés restait inchangée), toujours dans les 5ans avant l'inclusion et jusqu'à 6mois après (définition stricte) :
 - a. Etaient considérés comme exposés les patients ayant eu au moins deux VPP23 ;
 - b. Etaient considérés comme exposés les patients ayant eu au moins deux VPP23 ou la séquence VPC13 puis VPP23 ;
 - c. Etaient considérés comme exposés les patients ayant eu au moins un VPP23 ou au moins un VPC13 ;
 - d. Etaient considérés comme partiellement exposés (nouvelle catégorie) les patients ayant eu au moins un VPC13 et pas de VPP23.

Pour tester la robustesse de nos résultats, nous avons réalisé des analyses en sous-groupes pré-spécifiées :

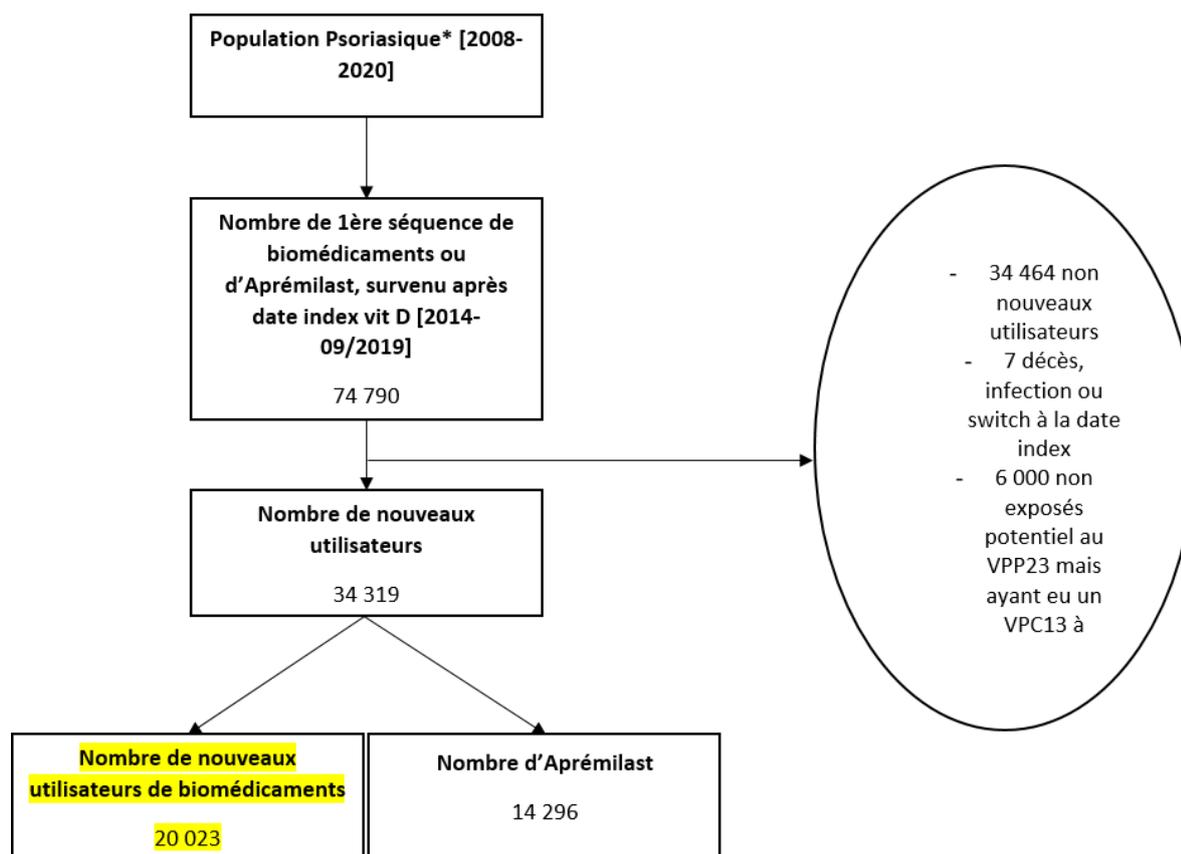
1. En excluant les patients ayant une maladie inflammatoire associée (rhumatisme psoriasique ou maladies inflammatoires chroniques intestinales) ;
2. En excluant les patients ayant déjà eu une infection pulmonaire dans les 5ans avant l'inclusion ;
3. En excluant les patients ayant moins de 65ans (vaccination recommandée pour les 65ans indépendamment du traitement).

Toutes les analyses étaient bilatérales. Un test était considéré comme significatif si la p-valeur (p) était inférieure à 5%.

3.3 Résultats

3.3.1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs

Un total de 1 640 223 patients psoriasiques adultes affiliés à l'assurance maladie ont été identifiés entre 2008 et 2020 inclus (Section Méthodes, 1.2.1.1 Définition). 40 326 avaient reçu au moins une délivrance d'un biomédicament ou de l'aprémilast entre le 01 janvier 2014 et le 30 septembre 2019. Après exclusion des patients n'ayant pas eu au moins un VPP23 dans les 5ans avant l'initiation et jusqu'à 6mois après mais ayant eu une vaccination (VPC ou VPP) au cours du suivis, 34 319 (86%) nouveaux utilisateurs étaient éligibles. Parmi eux 20 023 (58%) avaient initié un biomédicament (exclusion des initiateurs d'Aprémilast) : 12 180 (61%) étaient vaccinés avec au moins un VPP23 dans les 5ans avant l'initiation et jusqu'à 6mois après (exposés) et 7 843 (39%) n'étaient pas vaccinés (aucun des vaccins avant et après l'initiation - non exposés) (Diagramme en Flux dans la figure 12).



* Patients psoriasique : 2 délivrances de topiques dérivés de vitamine D en 2 ans d'intervalle maximum.

FIGURE 12. DIAGRAMME EN FLUX DE L'ETUDE 3

Le tableau 28 résume les caractéristiques à l'inclusion des patients selon l'exposition. Sur l'ensemble de la cohorte, l'âge moyen était de 49 ± 14 ans et 9 444 (47%) étaient des femmes). La durée médiane était de 14 [7 - 30] mois. Chez les exposés, 6 726 (55%) n'avaient eu qu'un seul VPP23, 2 162 (18%) au moins deux VPP23 et 3 292 (27%) la séquence VPC13 puis VPP23. Les exposés étaient plus âgés (50 ± 13 vs. 48 ± 14 ans), avaient plus de comorbidités (notamment dans le cadre du diabète, des maladies du tissu conjonctif, des maladies respiratoires [Détails de l'indice de Charlson, Tableau 29] et de rhumatisme psoriasique associé [10.8 vs. 6.7%]). Ils avaient plus de co-prescriptions de traitements systémiques non biologiques (64 vs.53%), majoritairement du méthotrexate (56 vs. 44%), de corticostéroïdes

(52 vs. 49%) et d'AINS (72 vs.64%). Les exposés avaient moins de MICI associé (7.2 vs 17.8%).

N(%)	Non exposés		Exposés		Tous		
	7843	39.2	12180	60.8	20023	100.0	
Détails de l'exposition							
1 vaccin VPP23 seul			6 726	55.2	6 726	55.2	
Au moins 2 VPP23			2 162	17.8	2 162	17.8	
Seulement la séquence VPC13 suivi du VPP23			3 292	27.0	3 292	27.0	
Biomédicament initié							
Adalimumab ou Infliximab	3 646	46.5	5 519	45.3	9 165	45.8	
Ustekinumab	1 546	19.7	2 398	19.7	3 944	19.7	
Les autres	2 651	33.8	4 263	35.0	6 914	34.5	
Durée de suivi (mois)							
Durée médiane [IQR]	13.5	[6.9-29.9]	13.7	[7.1-30.1]	13.7	[7.0-30.1]	
Variables sociodémographiques							
Age moyen ± SD (années)	48.4	14.2	50.2	13.4	49.5	13.7	
Femmes	3 674	47.1	5 770	47.4	9 444	47.3	
Couverture maladie universelle complémentaire (NA=52 [0.3%])	814	10.4	1 052	8.6	1 866	9.3	
Indice de défavorisation (NA=429 [2.1%])							
	1	1 305	16.6	2 017	16.6	3 322	16.6
	2	1 490	19	2 359	19.4	3 849	19.2
	3	1 673	21.3	2 471	20.3	4 144	20.7
	4	1 549	19.8	2 539	20.9	4 088	20.4
	5	1 651	21.1	2 540	20.9	4 191	20.9

Maladies inflammatoires associées

Maladies inflammatoires chroniques des Intestins	1 399	17.8	877	7.2	2 276	11.4
Rhumatisme psoriasique	526	6.7	1 312	10.8	1 838	9.2
L'indice de Charlson						
1	5 600	71.4	8 117	66.6	13 717	68.5
2	2 032	25.9	3 694	30.3	5 726	28.6
3	166	2.1	319	2.6	485	2.4
4	45	0.6	50	0.4	95	0.5
Traitements et hospitalisation liés à l'usage de tabac						
	484	6.2	899	7.4	1 383	6.9
Antécédents de traitements (dans les 2ans)						
Au moins 1 traitement systémique non biologique	4 126	52.6	7 735	63.5	11 861	59.2
<i>Méthotrexate</i>	3 462	44.1	6 874	56.4	10 336	51.6
<i>Cyclosporin</i>	490	6.3	567	4.7	1 057	5.3
<i>Acitretine</i>	759	9.7	1 309	10.8	2 068	10.3
Au moins 3 corticostéroïdes	3 866	49.3	6 364	52.3	10 230	51.1
Au moins 3 AINS	5 051	64.4	8 740	71.8	13 791	68.9
Aucuns de ces traitements	841	10.7	686	5.6	1 527	7.6

TABLEAU 28. CARACTERISTIQUE A L'INCLUSION DE LA POPULATION DE NOUVEAUX UTILISATEURS DE L'ETUDE 3, SELON LE PROFIL VACCINAL ANTIPNEUMOCOCCIQUE

	Non exposés		Exposés		Tous	
Details*	7 843	39.2	12 180	60.8	20 023	100.0
Infarctus du myocarde	60	0.8	95	0.8	155	0.8
Insuffisance cardiaque congestive	63	0.8	106	0.9	169	0.8
Maladie vasculaire périphérique	95	1.2	131	1.1	226	1.1
Maladie vasculaire cérébrale	81	1.0	127	1.0	208	1.0
Demence	9	0.1	16	0.1	25	0.1
Maladie pulmonaire chronique	790	10.1	1 585	13.0	2 375	11.9
Maladie du tissu conjonctif	589	7.5	1 232	10.1	1 821	9.1
Ulcère	10	0.1	16	0.1	26	0.1
Maladie hépatique légère	111	1.4	191	1.6	302	1.5
Diabète	693	8.8	1 260	10.3	1 953	9.8
Hémiplégie	18	0.2	19	0.2	37	0.2
Maladie rénale modérée à sévère	73	0.9	132	1.1	205	1.0
Diabète avec atteinte des organes cibles	16	0.2	35	0.3	51	0.3
Tumeurs (lymphome et leucémie inclus sauf tumeurs malignes de la peau)	216	2.8	315	2.6	531	2.7
Maladie du foie modérée à sévère	5	0.1	10	0.1	15	0.1
Tumeurs solides métastatiques	7	0.1	1	0	8	0
VIH	18	0.2	24	0.2	42	0.2

TABLEAU 29. DETAILS DES MALADIES CONSTITUANT L'INDICE DE CHARLSON DE LA POPULATION DE NOUVEAUX UTILISATEURS SELON LE PROFIL VACCINAL ANTIPNEUMOCOCCIQUE

3.3.2 Description des infections graves pulmonaire

Au cours du suivi, 251 (1.3%) infections graves pulmonaires ont été identifiées, 128 en diagnostic principal et 123 en diagnostic associé (il n’y avait pas de diagnostic relié).

L’incidence annuelle brute était de 7.78 (IC 95% 6.82 – 8.74) cas pour 1 000 personnes-années (PA). Chez les exposés, on observait 155 (1.27%) infections graves pulmonaires correspondant à une incidence de 7.86 [6.62 – 9.10] cas pour 1 000 PA, et 96 (1.22%) avec 7.66 [6.12 - 9.19] cas pour 1 000 PA chez les non exposés. L’ensemble des incidences calculées pour les exposés et les non exposés sont disponibles dans le tableau 30. Les infections graves pulmonaires les plus fréquentes étaient les pneumopathies (N=136 [54% des infections observées] : 42 [17%] Pneumopathie, sans précision ; 35 [14%] Pneumopathie bactérienne, sans précision ; 34 [14%] Pneumopathie lobaire, sans précision ; 25 [10%] Bronchopneumopathie, sans précision). On observait 10 [4%] de pneumonie due à *Streptococcus pneumoniae*, 3/96 (3%) dans le groupe des non-exposés et 7/155 (5%) dans le groupe des exposés. Les détails des infections par libellé des codes CIM-10 et par groupe d’exposition est disponibles dans le tableau 31 (Le détail par diagnostic principale et associés en annexe tableau A9).

TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS PULMONAIRES

	NB d'évènement	Freq (% en ligne)	PA	TI_PA(1000)	Borne inf	Borne sup
EXPOSÉS						
(12 180)	155	1.27	19719.10	7.86	6.62	9.10
NON EXPOSÉS						
(7 843)	96	1.22	12538.34	7.66	6.12	9.19
TOUS (20 023)	251	1.25	32257.43	7.78	6.82	8.74

TABLEAU 30. TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS PULMONAIRES SELON LE PROFIL VACCINAL ANTIPNEUMOCOCCIQUE

code cim	Détail	Non exposés		Exposés		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
J189	Pneumopathie, sans précision	12	12.5	30	19.4	42	16.7
J159	Pneumopathie bactérienne, sans précision	18	18.8	17	11.0	35	13.9
J181	Pneumopathie lobaire, sans précision	11	11.5	23	14.8	34	13.6
J180	Bronchopneumopathie, sans précision	11	11.5	14	9.0	25	10.0
J188	Autres pneumopathies, micro-organisme non précisé	3	3.1	14	9.0	17	6.8
J690	Pneumopathie due à des aliments et des vomissements	11	11.5	6	3.9	17	6.8
J158	Autres pneumopathies bactériennes	3	3.1	9	5.8	12	4.8
J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae	3	3.1	7	4.5	10	4.0
J156	Pneumopathie due à d'autres bactéries à Gram négatif	5	5.2	1	0.7	6	2.4
J170	Pneumopathie au cours de maladies bactériennes classées ailleurs	3	3.1	2	1.3	5	2.0
J100	Grippe avec pneumopathie, virus grippal saisonnier identifié	1	1.0	3	1.9	4	1.6
J101	Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus grippal saisonnier identifié	1	1.0	3	1.9	4	1.6

J111	Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié	1	1.0	3	1.9	4	1.6
J151	Pneumopathie due à Haemophilus influenzae	0	0.0	4	2.6	4	1.6
J09	Grippe, à virus grippal zoonotique ou pandémique identifié	0	0.0	3	1.9	3	1.2
J128	Autres pneumopathies virales	1	1.0	2	1.3	3	1.2
J14	Pneumopathie due à Haemophilus influenzae	2	2.1	1	0.7	3	1.2
J852	Abcès du poumon	2	2.1	1	0.7	3	1.2
J118	Grippe avec d'autres manifestations, virus non identifié	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J129	Pneumopathie virale, sans précision	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J150	Pneumopathie due à Klebsiella pneumoniae	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J152	Pneumopathie due à des staphylocoques	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J154	Pneumopathie due à d'autres streptocoques	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J155	Pneumopathie due à Escherichia coli	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J168	Pneumopathie due à d'autres micro-organismes infectieux	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J171	Pneumopathie au cours de maladies virales classées ailleurs	1	1.0	1	0.7	2	0.8
J869	Pyothorax sans fistule	0	0.0	2	1.3	2	0.8

J153	Pneumopathie due à des streptocoques, groupe B	0	0.0	1	0.7	1	0.4
J851	Abcès du poumon avec pneumopathie	0	0.0	1	0.7	1	0.4
J068	Autres infections aiguës des voies respiratoires supérieures, à localisations	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J108	Grippe avec d'autres manifestations, virus grippal saisonnier identifié	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J110	Grippe avec pneumopathie, virus non identifié	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J120	Pneumopathie adénovirale	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J121	Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J122	Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J123	Pneumopathie due aux virus paragrippaux	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J157	Pneumopathie due à Mycoplasma pneumoniae	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J160	Pneumopathie due à Chlamydia	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J202	Bronchite aiguë due à des streptocoques	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J698	Pneumopathie due à d'autres substances solides et liquides	0	0.0	0	0.0	0	0.0
J850	Gangrène et nécrose du poumon multiples	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL		96	100	155	100	251	100

TABLEAU 31. DESCRIPTION DES INFECTIONS GRAVES PULMONAIRES SURVENUES AU COURS DU SUIVI SELON LE PROFIL DE VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE

3.3.2.1 Descriptions des nouveaux utilisateurs hospitalisés pour une infection grave
pulmonaire

Le tableau 32 décrit les caractéristiques des patients hospitalisés pour infection grave pulmonaire. L'âge moyen des patients hospitalisés était de 58.6 ± 15.3 et était plus important chez les exposés (59.6 ± 15.0 vs. 57.0 ± 15.9 ans). 63.2% d'entre eux avait initié de l'adalimumab ou de l'infliximab contre 53.1% chez les non exposés. Ils avaient également plus d'antécédent de prises de traitements systémiques non biologique (54.8 vs. 41.7%) dont le méthotrexate (47.7 vs. 34.4%), de corticostéroïdes (66.5 vs. 57.3%) et d'AINS (60.0 vs. 46.9%).

Les non exposés avaient quant à eux plus de maladies associées (26.0 vs. 13.6% pour les MICI ; 13.5 vs. 9% pour les rhumatismes psoriasiques), un délai médian en mois à l'hospitalisation pour infection grave pulmonaire plus court ($6.72 [3.50 - 16.70]$ vs. $9.53 [3.16 - 21.96]$ mois).

	Non exposés		Exposés		Tous	
N(%)	96	38.2	155	61.8	251	100.0
Détails de l'exposition						
<i>1 vaccin VPP23 seul</i>			84	54.2	84	54.2
<i>Au moins 2 VPP23</i>			43	27.7	43	27.7
<i>Seulement la séquence VPC13 suivi du VPP23</i>			28	18.1	28	18.1
Les biomédicaments						
Adalimumab ou Infliximab	51	53.1	98	63.2	149	59.4
Ustekinumab	14	14.6	22	14.2	36	14.3
Les autres	31	32.3	35	22.6	66	26.3
Durée de suivi (mois)						
Durée médiane [IQR]	6.72	[3.50 - 16.70]	9.53	[3.16 - 21.96]	8.68	[3.22 - 19.56]

Variables sociodémographiques							
Age moyen \pm SD (années)	57.0	15.9	59.6	15.0	58.6	15.3	
Femmes	43	44.8	59	38.1	102	40.6	
Couverture maladie universelle complémentaire	9	9.4	10	6.5	19	7.6	
Indice de défavorisation (NA = 7 [2%])							
1	13	13.5	30	19.4	43	17.1	
2	18	18.8	25	16.1	43	17.1	
3	17	17.7	39	25.2	56	22.3	
4	21	21.9	25	16.1	46	18.3	
5	23	24.0	33	21.3	56	22.3	
Maladies inflammatoires associées							
Maladies inflammatoires chroniques des Intestins	25	26.0	21	13.6	46	18.3	
Rhumatisme psoriasique	12	12.5	14	9.0	26	10.4	
L'indice de Charlson							
1	35	36.5	57	36.8	92	36.7	
2	48	50.0	73	47.1	121	48.2	
3	8	8.3	23	14.8	31	12.4	
4	5	5.2	2	1.3	7	2.8	
Traitements et hospitalisation liés à l'usage de tabac	15	15.6	20	12.9	35	13.9	
Antécédents de traitements (dans les 2ans)							
Au moins 1 traitement systémique non biologique	40	41.7	85	54.8	125	49.8	

<i>Méthotrexate</i>	33	34.4	74	47.7	107	42.6
<i>Cyclosporine</i>	3	3.1	4	2.6	7	2.8
<i>Acitretine</i>	10	10.4	25	16.1	35	13.9
Au moins 3 corticostéroïdes	55	57.3	103	66.5	158	63.0
Au moins 3 AINS	45	46.9	93	60.0	138	55.0
Aucuns de ces traitements	15	15.6	15	9.7	30	12.0

TABLEAU 32. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS HOSPITALISES POUR INFECTION GRAVE PULMONAIRE AU COURS DU SUIVI

La durée médiane du séjour hospitalier pour une pneumopathie grave était de 9 [5 – 20] jours pour les non exposés et 7 [4 – 13] jours pour les exposés. Durant le séjour hospitalier, 208 (83%) étaient admis en réanimation, soins intensifs ou surveillance continue sans différence selon le statut vaccinal ; 4 patients (2.7%) étaient décédés parmi les ‘exposés’ et 7 (7.8%) chez les non-exposés (Tableau 33).

	Non exposés		Exposés		Tous	
N(%)	96	38.2	155	61.8	251	100
Nombre de jours médian hospitalisé [IQR] (NA=15)	9 [5 - 20]		7 [4 - 13]		7 [5 - 14]	
Destination à la sortie de l'hôpital (NA=15 [6%])						
Mutation ou transfert	16	16.7	36	23.2	52	20.7
Domicile	67	74.4	106	72.6	173	73.3
Décès	7	7.8	4	2.7	11	4.7
Séjour en réanimation ou en soin intensif ou en surveillance continu (NA=43)	80	83.3	128	82.6	208	82.9
Rehospitalisé au cours du suivi pour infection pulmonaire Pour ceux non décédés au cours de la	19	21.3	31	20.5	50	20.8

TABLEAU 33. DESCRIPTION DU SEJOUR HOSPITALIER DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE PNEUMOPATHIE GRAVE

3.3.3 Risque d'une infection grave pulmonaire chez les nouveaux utilisateurs de biomédicament selon le statut vaccinal

La pseudo-cohorte a été obtenu par la méthode de l'IPTW avait des groupes de comparaison comparables en terme de caractéristiques incluses. Les différences standardisées de toutes les caractéristiques incluses ont été vérifiées (conditions validées, Figure 13). La proportionnalité des risques pour poursuivre avec le modèle de Cox a été vérifiée, toutes les variables du modèle ont passé le test ($p > 0.05$).

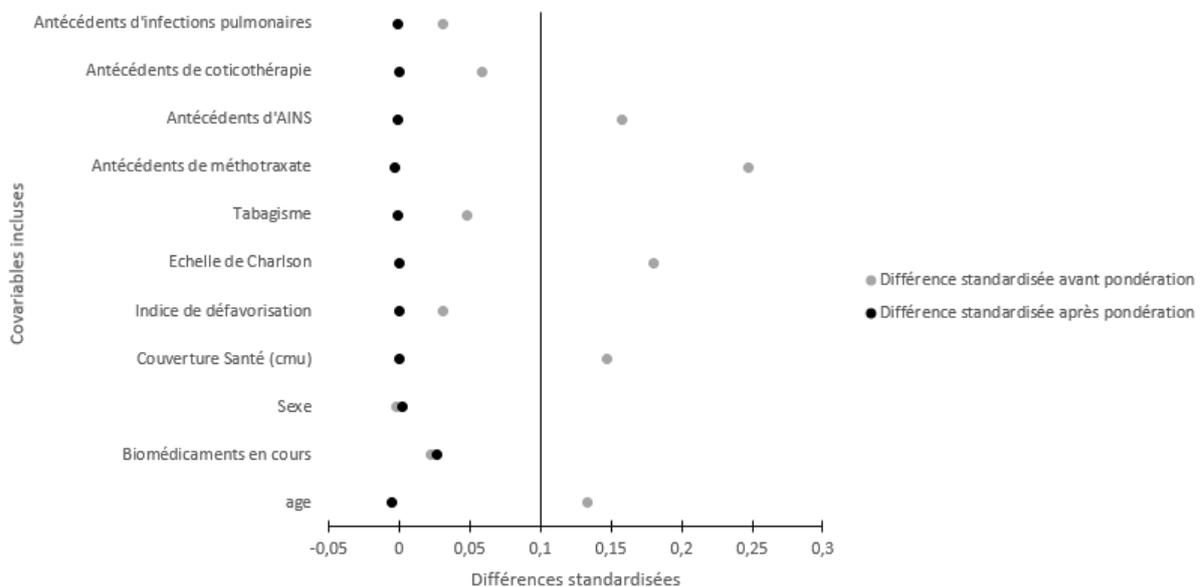


FIGURE 13. VISUALISATION GRAPHIQUE DES DIFFERENCES STANDARDISEES POUR CHACUNE DES COVARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION, AVANT ET APRES

PONDERATION EN IPTW (MODELE PRINCIPALE SUR LES 20 023 NOUVEAUX UTILISATEURS DE BIOMEDICAMENTS)

Les résultats bruts et l'analyse principale sont disponibles dans le tableau 34. En brut, avoir été vacciné avant l'initialisation du biomédicament ou au cours de celle-ci (jusqu'à 6mois) par au moins un vaccin pneumococcique VPP23 ne réduisait pas le risque d'hospitalisation pour infection grave pulmonaire (HR 1.03, IC95% 0.80 – 1.33, p= 0.83). Après pondération, à caractéristiques égales et en ajustant sur la prise de corticostéroïdes/AINS/méthotrexate comme variables dépendantes du temps, les résultats restaient similaires (HRp 1.03, IC95% 0.80 - 1.33, p= 0.81). On observait une augmentation du risque d'infection grave pulmonaire avec la prise concomitante de corticostéroïdes (HRp 2.80, IC95% 1.84 - 4.27, p <10⁻⁴).

Modèle de Cox	Brut			Pondéré (IPTW)		
	HR	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Vaccinés	1.03	0.80–1.33	0.83	1.03	0.80–1.33	0.81
Covariables dépendantes du temps						
AINS	-	-	-	1.31	0.83–2.06	0.25
Méthotrexate	-	-	-	1.12	0.77–1.63	0.55
Corticostéroïdes	-	-	-	2.80	1.84–4.27	10 ⁻⁴

IPTW: pondération inverse par le score de propension; HRp: hazard ratio pondéré; IC95%: intervalle de confiance.

TABLEAU 34. ANALYSE PRINCIPALE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION PULMONAIRE GRAVE SELON LE STATUT VACCINAL A L'INITIATION DU BIOMEDICAMENT PAR MODELE DE COX EN BRUT ET EN PONDERE PAR IPTW (N= 20 023)

3.3.3.1 Analyses en sous-groupes

- Après exclusion des patients ayant une maladie inflammatoire associée (rhumatisme psoriasique ou MICI).

Le nombre de nouveaux utilisateurs de biomédicament sans maladie inflammatoire associée était de 15 942 soit 79.6% de la population totale, dont 10 011 (62.8%) exposés. Au total, 181 infections graves pulmonaires étaient observées au cours du suivi (121 [1.21%] chez les exposés et 60 [1.01%] chez les non exposés). Dans cette population, l'IPTW n'a pas permis d'équilibrer les deux groupes pour l'indice de Charlson (différence standardisée après pondération de 0.14), le modèle était donc ajusté en plus de l'IPTW sur l'indice de Charlson. Les résultats issus de cette analyse étaient similaires à l'analyse principale avec un HRp [IC95%] de 1.12 [0.82–1.52]. La prise concomitante de corticostéroïdes était associée à un sur-risque d'infection grave pulmonaire (2.03, 1.21–3.41, p=0.01).

- Après exclusion des patients ayant des antécédents d'infection grave pulmonaire dans les 5ans avant l'initiation à un biomédicament.

Le nombre de nouveaux utilisateurs de biomédicament sans antécédents d'infection grave pulmonaire était de 19 520 soit 97.5% de la population totale, dont 11 851 (60.7%) exposés. Au total, 211 infections graves pulmonaires étaient observées au cours du suivi (132 [1.11%] chez les exposés et 79 [1.03%] chez les non exposés). Les résultats issus de cette analyse étaient similaires à l'analyse principale un HRp [IC95%] de 1.17 [0.70–1.97], la prise concomitante de corticostéroïdes était associée à un sur-risque d'infection grave pulmonaire (3.11, 1.99–4.86, p<10⁻⁴).

- Après exclusion des patients ayant moins de 65ans.

Le nombre de nouveaux utilisateurs de de 65ans et plus était de 2 873 soit 14.3% de la population totale, dont 1 801 (62.7%) exposés. Au total, 94 infections graves pulmonaires étaient observées au cours du suivi (64 [3.6%] chez les exposés et 30 [2.8%] chez les non exposés). Dans cette population, l'IPTW n'a pas permis d'équilibrer les deux groupes pour la CMU-c (différence standardisée après pondération de 0.14), le modèle était donc ajusté en plus de l'IPTW sur la CMU-c. Dans cette population spécifique, les résultats ne différaient pas de l'analyse principale (HRp, IC95% : 1.34, 0.85-2.10). La prise concomitante de corticostéroïdes était associée à un sur-risque d'infection grave pulmonaire (2.51, 1.33-4.72, $p < 10^{-2}$).

Les HR pondérés ainsi que leur IC95% de ces analyses de sous-groupes sont disponibles dans le tableau 35.

Modèle de Cox pondéré	Population sans MICI ou de rhumatisme psoriasique*			Population sans antécédents d'infection grave pulmonaire			Population âgés de 65ans ou plus**		
IPTW	N= 15 942			N= 19 520			N= 2 873		
Nombre d'évènement	181 (E: 121 ; NE: 60)			211 (E: 132 ; NE: 79)			94 (E: 64 ; NE: 30)		
	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Vaccinés	1.12	0.82–1.52	0.47	1.11	0.84–1.46	0.46	1.34	0.85-2.10	0.21
Covariables dépendantes du temps									
AINS	1.53	0.92–2.53	0.10	1.17	0.70–1.97	0.55	0.49	0.13-1.91	0.31
Méthotrexate	0.93	0.58–1.48	0.75	1.12	0.75–1.68	0.59	1.05	0.58-1.90	0.88
Corticostéroïdes	2.03	1.21–3.41	0.01	3.11	1.99–4.86	10 ⁻⁴	2.51	1.33-4.72	<10 ⁻²

IPTW: pondération inverse par le score de propension; NE: Non Exposés; E: Exposés HRp: hazard ratio pondéré; IC95%: intervalle de confiance.

**Ajustement sur l'indice de Charlson*

***Ajustement sur la CMU-c*

TABLEAU 35. ANALYSE EN SOUS-GROUPE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION PULMONAIRE GRAVE SELON LE STATUT VACCINAL A L'INITIATION DU BIOMEDICAMENT PAR MODELE DE COX EN PONDERE PAR IPTW

3.3.3.2 Analyses de sensibilité

- En modifiant les temps de suivi (ITT, GAP de 60 et de 120 jours).

En analyse de sensibilité, le changement de définition du temps d'exposition en (i) intention de traiter ; (ii) modifications du GAP (temps additionnel après l'arrêt du biomédicament) lors de la construction des séquences de traitements de 90 à 60 jours et (iii) modification à 120 jours ; ne modifiaient pas les résultats de l'analyse principale (respectivement HRp, IC95% : 0.96, 0.79–1.17 ; 1.08, 0.83–1.41 ; 1.03 , 0.81–1.32). Les résultats sont disponibles dans le tableau 36.

Modèles de Cox pondéré (IPTW)	Intention de traiter (ITT)			GAP de 60 jours			GAP de 120 jours		
	393 (E: 234 ; NE: 159)			231 (E: 145 ; NE: 86)			267 (E: 164 ; NE: 103)		
Nombre d'évènement	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Vaccinés	0.96	0.79–1.17	0.68	1.08	0.83–1.41	0.56	1.03	0.81–1.32	0.81
Covariables dépendantes du temps									
AINS	1.48	1.05–2.09	0.03	1.43	0.90–2.25	0.13	1.31	0.84–2.03	0.24
Méthotrexate	1.19	0.89–1.60	0.23	1.08	0.73–1.59	0.71	1.11	0.77–1.59	0.59
Corticostéroïdes	3.17	2.32–4.34	<10 ⁻⁴	2.84	1.83–4.38	<10 ⁻⁴	2.87	1.91–4.30	<10 ⁻⁴

IPTW: pondération inverse par le score de propension; NE: Non Exposés; E: Exposés HRp: hazard ratio pondéré; IC95%: intervalle de confiance.

TABLEAU 36. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION PULMONAIRE GRAVE SELON LE STATUT VACCINAL A L'INITIATION DU BIOMEDICAMENT PAR MODELE DE COX EN PONDERE PAR IPTW

- En modifiant la définition de l'exposition (la définition des non exposés restait inchangée), toujours dans les 5ans avant l'inclusion et jusqu'à 6mois après (définition stricte).

En prenant des définitions plus strictes que notre définition principale : (i) considéré comme vacciné si au moins 2 VPP23 et (ii) vacciné si au moins 2 VPP23 ou ayant eu la séquence VPC13 puis VPP23 ; correspondant au schéma de vaccination recommandé pour avoir un statut de vaccination à jour, les hazard ratio pondérés étaient non significatifs, respectivement de 0.86, IC95% 0.57–1.31 et 0.89, 0.65–1.22.

En prenant des définitions plus larges, incluant une injection de VPC13 (hors séquence VPC23/VPP23 inclus) dans le groupe des exposés ou partiellement exposés pour le modèle à 3 groupes (3G), les hazard ratio restait non significatifs, avec pour les exposés « au moins un VPP23 ou un VPC13 » un HR_p , IC95% de 1.04, 0.82–1.33 ; et dans le modèle à 3 groupes un HR_p de 1.02, 0.79-1.32 pour les exposés « Au moins un VPP23 » et 1.18, 0.79-1.78 pour les partiellement vaccinés (VPC13 seul).

Les HR pondérés ainsi que leur IC95% de ces analyses sont disponibles dans le tableau 37.

Définition des exposés vaccinés

(Dans les 5ans avant l'initiation du biomédicament et jusqu'à 6mois après)

Modèles de Cox pondérés (IPTW)

	Au moins 2 VPP23*			Au moins 2 VPP23 ou la séquence VPC13 puis VPP23			Au moins un VPC13 ou un VPP23**			Deux groupes d'exposition**		
Nombre d'évènement	139 (E: 43 ; NE: 96)			167 (E: 71 ; NE : 96)			276 (E: 180 ; NE: 96)			276 (E: 155 ; PE: 25 ; NE : 96)		
	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	P-valeur	HRp	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Vaccinés	0.86	0.57–1.31	0.49	0.89	0.65–1.22	0.47	1.04	0.82–1.33	0.74	1.02	0.79-1.32	0.86
Partiellement vaccinés (Au moins 1 VPC13 sans VPP23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.18	0.79-1.78	0.43
Covariables dépendantes du temps												
AINS	1.32	0.69–2.51	0.40	1.24	0.69–2.25	0.47	1.26	0.81–1.96	0.31	1.24	0.80-1.93	0.34
Méthotrexate	1.15	0.70–1.89	0.60	1.37	0.88–2.15	0.16	1.14	0.80–1.63	0.47	1.17	0.82-1.66	0.39

Corticostéroïdes	1.24	0.63–2.45	0.54	2.40	1.38–4.16	<10 ⁻³	2.99	2.01–4.46	<10 ⁻⁴	3.01	2.03-4.48	<10 ⁻⁴
------------------	------	-----------	------	------	-----------	-------------------	------	-----------	-------------------	------	-----------	-------------------

IPTW: pondération inverse par le score de propension; NE: Non Exposés; E: Exposés HRp: hazard ratio pondéré; IC95%: intervalle de confiance.

**Ajustement sur l'indice de Charlson*

***Ajustement sur le CMU-c*

TABLEAU 37. ANALYSE DE SENSIBILITE : VARIATION DE LA DEFINITION DES EXPOSES. ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION PULMONAIRE GRAVE SELON LE STATUT VACCINAL A L'INITIATION DU BIOMEDICAMENT PAR MODELE DE COX EN PONDERE PAR IPTW

- En réalisant un modèle de Cox ajusté sur les variables incluses dans le score de propension et ajusté sur les variables dépendantes du temps (hors IPTW).

Les résultats du modèle de Cox ajusté dit classique sont disponibles dans le tableau 38. Les résultats étaient concordant avec l'analyse principale avec un HRa non significatif (HRa 0.94, IC95% 0.73 – 1.22). Au regard des covariables incluses, on retrouvait comme associées positivement à l'hospitalisation pour infection grave pulmonaire, indépendamment des autres variables incluses dans le modèle : l'initiation d'adalimumab ou d'infliximab (1.62, 1.21-2.17), l'âge (1.03, 1.02-1.04), la CMU-c (1.47, 0.98-2.21), l'indice de Charlson avec des HRa augmentant avec le score (2 : 2.22, 1.66-2.97 ; 3 : 4.28, 2.73-6.71, 4 : 5.30, 2.35-11.96 ; versus 1), le tabagisme approché par un proxy (1.79, 1.24-2.58), la prise de corticostéroïde avant (1.42, 1.09-1.86) et au cours du suivi (1.83, 1.20-2.79), ainsi que la prise d'AINS au cours du suivi (1.70, 1.07-2.72).

Modèle de Cox	Ajustement Classique			Pondéré (IPTW)		
	HRa	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Vaccinés	0.94	0.73–1.22	0.66	1.03	0.80–1.33	0.81
Covariables à l'inclusion						
Initier de l'adalimumab ou infliximab (vs. Les autres)	1.62	1.21-2.17	10 ⁻³			
Initier de l'ustekinumab (vs. Les autres)	0.92	0.61-1.39	0.70			
Age	1.03	1.02-1.04	<10 ⁻⁴			
Femme	0.83	0.64-1.08	0.16			

(vs. Homme)			
CMU-c	1.47	0.98-2.21	0.06
(vs. Non)			
Indice de défavorisation			
(vs. 1, les plus favorisés)			
2	0.75	0.49-1.15	0.18
3	0.93	0.62-1.38	0.71
4	0.72	0.48-1.10	0.13
5	0.89	0.60-1.33	0.58
Indice de Charlson			
(vs. 1, poids des comorbidités moins important)			
2	2.22	1.66-2.97	<10 ⁻⁴
3	4.28	2.73-6.71	<10 ⁻⁴
4	5.30	2.35-11.96	<10 ⁻⁴
Traitements et hospitalisation liés à l'usage de tabac	1.79	1.24-2.58	0.002
Antécédent de traitement			
Méthotrexate	0.75	0.57-0.99	0.04
AINS	0.67	0.51-0.87	<10 ⁻²
Corticostéroïdes	1.42	1.09-1.86	0.01

Antécédent d'infection grave pulmonaire	3.74	2.60-5.37	<10 ⁻⁴			
Covariables dépendantes du temps						
AINS	1.70	1.07-2.72	0.03	1.31	0.83–2.06	0.25
Méthotrexate	1.15	0.76-1.73	0.52	1.12	0.77–1.63	0.55
Corticostéroïdes	1.83	1.20-2.79	0.01	2.80	1.84–4.27	10 ⁻⁴

IPTW: pondération inverse par le score de propension; HRp: hazard ratio pondéré; IC95%: intervalle de confiance.

TABLEAU 38. ANALYSE DE SENSIBILITE : ESTIMATION DU RISQUE D'INFECTION PULMONAIRE GRAVE SELON LE STATUT VACCINAL A L'INITIATION DU BIOMEDICAMENT PAR MODELE DE COX AJUSTE (CLASSIQUE)

3.3.4 Description des infections graves invasives à pneumocoque

Au cours du suivi, 14 (0.07%) infections graves invasives à pneumocoque ont été identifiées, 7 en diagnostic principal et 7 en diagnostic associé (il n'y avait pas de diagnostic relié). Les infections graves invasives à pneumocoque les plus fréquentes étaient les infections Pneumonie due à *Streptococcus pneumoniae* (J13) avec 10/14 infections graves invasives dont 7/10 chez les exposés. La description des 14 infections invasives à pneumocoque est disponible dans le tableau 39.

**INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE COLLIGÉES EN
DIGNOSTIC PRINCIPAL**

EXPOSÉS (4) NON EXPOSÉS (3)		
	J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
	J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
	INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE COLLIGÉES EN DIGNOSTIC ASSOCIE	
		Diagnostic associé
		Diagnostic principal associé à l'infection invasive
EXPOSÉS (6)	J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
	A4	Sepsis à Streptococcus pneumoniae
	03	Sepsis à Streptococcus pneumoniae
	A4	Sepsis à Streptococcus pneumoniae
	03	Sepsis à Streptococcus pneumoniae
	J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
	B95	Streptococcus pneumoniae, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
	J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
	B95	Streptococcus pneumoniae, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
NON EXPOSÉS (1)	B95	Streptococcus pneumoniae, cause de maladies classées dans d'autres chapitres

TABLEAU 39. DESCRIPTION DES PREMIERES INFECTIONS INVASIVES A PNEUMOCOQUE SURVENUES AU COURS DU SUIVIS SELON LE STATUT VACCINAL (20 023 NOUVEAUX UTILISATEURS DE BIOMEDICAMENTS)

Le nombre limité d'évènement ne nous permettait pas d'en estimer le risque. Les fréquences de nouveaux utilisateurs hospitalisés pour infection invasive à pneumocoque ne semblaient pas différentes entre les exposés et les non exposés et le HR brut calculé était de 1.56, IC95% 0.49-5.02.

3.4 Discussion

3.4.1 Synthèse et discussion des résultats

3.4.1.1 *La vaccination contre le pneumocoque*

Entre 2014 et 2019, nous avons identifié 20 023 nouveaux utilisateurs de biomédicaments dont **61% était vaccinés avec au moins 1 vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23 (VPP23)** 5 ans avant l'initiation et jusqu'à 6 mois après.

Dans une étude transversale, en France, en 2016, 45 (73%) des 62 patients psoriasiques initiant un immunosuppresseur étaient vaccinés contre le pneumocoque. La différence observée pouvait s'expliquer par le recueil des données qui était auto-déclarative, le nombre faible de participants et la définition des expositions qui prenait le VPP23 ou VPC13 seul comme suffisant pour être considéré comme exposé⁵⁸. En prenant notre analyse de sensibilité où les VPC13 seuls étaient également considérés comme vaccinés (N= 14 393), la proportion de patients vaccinés augmentait à 65%. Dans notre études, les patients de 65 ans et plus, population où la vaccination contre le pneumocoque est recommandée, la proportion de nouveaux utilisateurs vaccinés était de 63%, soulignant un défaut de couverture vaccinale dans les population cibles^{58,126,135,136}.

3.4.1.2 *Le risque d'infection grave pulmonaire et invasive à pneumocoque*

Nous avons identifié 251 (1.25%) infections graves pulmonaires à pneumocoque chez les nouveaux utilisateurs de biomédicaments. Il n'était pas retrouvé d'association entre la vaccination antipneumococcique et le risque d'infection grave pulmonaire. Comme décrit dans l'introduction, des études portant sur d'autres pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou des MICI concluaient de façon similaire^{125,126,137}. Plusieurs hypothèses étaient discutées:

- La pertinence du critère de jugement sélectionné, parmi les pneumopathies toutes causes, les pneumonies à pneumocoque *Streptococcus pneumoniae*, les infections invasives à pneumocoque ou bien encore la sévérité de l'infection^{125,138,139}. En effet, la vaccination à VPP23 protège principalement contre les infections invasives à pneumocoque (80 à 90% des sérotypes) mais est moins efficace que la vaccination à VPC13 dans les infections pulmonaires communautaires à pneumocoque¹⁴⁰. *Fisman et al.*, observaient une diminution des décès à l'hôpital pour pneumonie communautaire chez les patients vaccinés et ayant déjà eu une pneumonie communautaire par le passé (OR ajusté de 0,32 [0.26-0.39]) par rapport aux patients non vaccinés. Ils retrouvaient également une diminution des durées de séjours chez les patients vaccinés. Les résultats étaient similaires quelque soit la méthode utilisée pour traiter les expositions non renseignées (exclus ou considérés comme exposés ou considérés comme non exposés ou distribués aléatoirement entre les exposés et les non exposés).¹⁴¹ Dans notre étude, le pourcentage de décès au cours de l'hospitalisation pour infection grave pulmonaire plus important chez les non vaccinés (8 vs. 3%) ; et la durée de séjour médiane semblait plus importante pour les non vaccinés (9 [IQR : 5 - 20] vs. 7 [4 - 13] jours). Cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le recours à des soins intensifs au cours du séjour. 83% des hospitalisations colligées se retrouvaient en réanimation ou soins intensifs ou surveillance continue et ce dans les 2 groupes comparés.
- Concernant la spécificité du VPP23 pour les infections invasives à pneumocoques et celle du VPC13 pour les pneumonies communautaires, nous avons fait varier la définition de nos expositions en analyse de sensibilité : au moins deux VPP23 ; au moins deux VPP23 ou la séquence VPC13 puis VPP23 ; au moins un VPP23 ou un VPC13. Les résultats étaient stables quelque soit la définition utilisée.

- Un autre élément discuté était la diminution de l'efficacité du vaccin quand l'injection de ce dernier était trop proche de l'injection du biomédicament. En effet, une diminution de la réponse aux anticorps vaccinaux avait été observé dans les MICI et dans la polyarthrite rhumatoïde notamment à l'initiation de l'infliximab (traitement commun au psoriasis modéré à sévère)^{142,143}. Une vaccination 2 semaines minimum avant l'initiation du biomédicament était alors recommandé pour limiter cette diminution^{144,145}. Dans notre étude, 60% des vaccinés avait eu leur injection de VPP23 dans les 3mois avant l'initiation et jusqu'à 6mois après. Restreindre les analyses à ceux ayant eu le vaccin au moins 2 semaines avant l'initiation du biomédicament (N=15 601 dont 7 758 [49.7%] d'exposés) ne modifiait pas les résultats principaux (205 infections graves pulmonaires, 109 [1.4%] chez les vaccinés, HR pondéré non significatif - Analyse réalisée post hoc).

Un nombre très limité d'infections invasives à pneumocoque était rapporté (n=14). La majorité des infections invasives à pneumocoque observées étaient des pneumonies due à *Streptococcus pneumoniae* (10/14). En univariée, les fréquences de nouveaux utilisateurs hospitalisés pour infection invasive à pneumocoque ne semblaient pas différentes entre les vaccinés et les non vaccinés.

3.4.1.3 Les variables dépendantes du temps

La prise concomitante de corticostéroïdes était associée à un sur-risque d'infections graves pulmonaires. Sous corticothérapie générale, l'augmentation du risque infectieux pulmonaire avait déjà été rapporté dans la littérature^{81,82,146}, également chez les patients psoriasiques quelque soit le biomédicament reçu (premier travail de thèse)⁶. *Friedman et al.*, rapportait par ailleurs une diminution de la réponse immunitaire vaccinale chez les patients recevant 20 milligrammes ou plus de prednisone par jour¹⁴⁷.

3.4.2 Limites et forces de cette étude

Les forces et faiblesses discutées lors des travaux précédents restent pertinentes pour cette étude : l'utilisation des données du SNDS a permis l'identification d'une large population de psoriasis ; la définition du psoriasis repose sur un algorithme dont la sensibilité est de 85% ; le recueil de l'exposition aux vaccins et aux traitements dont les biomédicaments se faisait à partir des délivrances de traitement et non la prise de celui-ci. Toutefois, il a été montré dans le psoriasis une bonne adhérence des patients aux traitements notamment aux biomédicaments, avec une adhérence supérieure autres traitements pris dans le psoriasis⁹². Pour les vaccins, le taux de personnes vaccinées était possiblement sous-estimé. Les vaccins administrés à l'hôpital et ceux effectués dans les centres de vaccinations ne sont pas repéré dans le DCIR.

Une autre limite concerne l'identification des infections graves pulmonaires. Celle-ci repose sur les codes ICD10 utilisés dans le PMSI. Toutefois, comme nous l'avons discuté antérieurement la valeur prédictive positive s'élevait à 97%⁷⁹. Les diagnostics issus du PMSI ne sont pas assez précis (peu ou mal renseigné) quant aux micro-organismes responsables de l'infection (bactérien, virale, fongique), rendant impossible la réalisation d'analyses statistiques pour le critère de jugement secondaire (infection invasive à pneumocoque).

Nous n'avons pas étudié l'impact de la vaccination antigrippale sur le risque infectieux pulmonaire, vaccination particulièrement recommandée avant l'initiation d'un biomédicament et pouvant jouer un rôle protecteur dans la survenue d'infection pulmonaire grave. Nous avons également choisi d'exclure les patients ayant reçu leur vaccin antipneumococcique au cours du suivi. Ce choix a amené à ne pas prendre en compte les personne-temps dans le groupe des non exposés pour la période où ils n'étaient pas exposés, pouvant amener à une sur-estimation du risque pour ce groupe (cas 1 et 3, Figure 14) mais également à sous-estimer le risque des non exposés en ne comptabilisant pas les infections pulmonaires graves survenues avant la mise à

jour de la vaccination (cas 2, Figure 14). Ceci aurait été évité avec d'autres méthodes statistiques, type modèles structuraux marginaux, mais aurait compliqués l'interprétation des résultats.

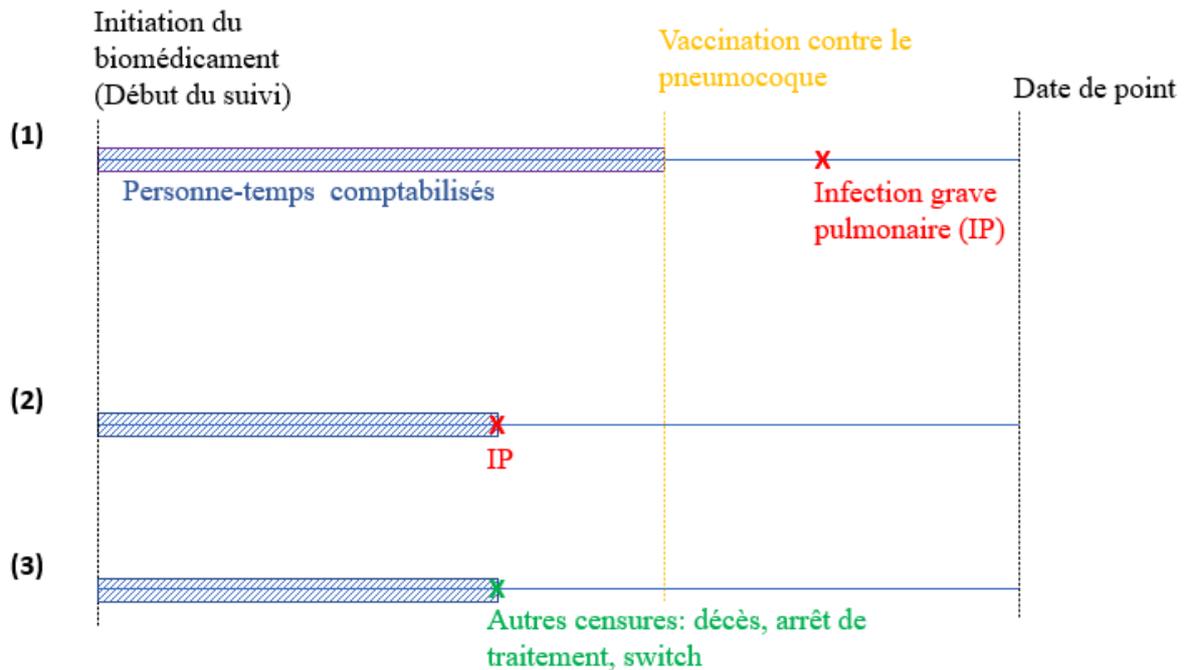


FIGURE 14. SCHEMA DES PERSONNE-TEMPS NON COMPTABILISES DANS NOTRE ETUDE POUR LES NON-EXPOSES A L'INCLUSION AYANT ETE VACCINE AU COURS DU SUIVI

La date de point de l'étude était le 31 décembre 2019, et excluait la période de pandémie à la COVID-19. Bien que des biais de confusion résiduel puissent persister, de nombreuses co-variables/co-morbidités ont été prises en compte, ainsi que la prise concomitante de traitement au cours du suivi : le méthotrexate (traitements systémiques non biologiques le plus donné en combithérapie), les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes. Enfin, les analyses de sensibilités démontraient de la robustesse et de l'intégrité de nos résultats.

3.5 Conclusion

Nous avons étudié l'association entre la vaccination antipneumococcique et la survenue d'infections graves pulmonaires chez des patients psoriasiques initiant un biomédicament. Nos résultats ne nous permettaient pas de conclure à un effet protecteur du vaccin contre le pneumocoque et ceux quelques soit la définition retenue de l'exposition. Le nombre d'infection invasive a pneumocoque reporté était faible (imprécision du codes PMSI) et ne donnait pas la puissance statistique nécessaire pour en étudier le risque. D'autres études de grandes ampleurs prenant la sévérité de l'infection grave pulmonaire en critère de jugement et non pas seulement l'hospitalisation pour infection pulmonaire, sont nécessaires afin d'étudier l'effet protecteur ou non du vaccin sur l'issue de l'infection pulmonaire.

Discussion générale

1. Les principaux résultats

L'objectif global de cette thèse était d'apporter des éléments de réponse concernant le risque infectieux et l'utilisation des biomédicaments dans le psoriasis, et ce, afin d'aider les praticiens dans leurs pratiques quotidiennes (prise en compte du profil infectieux des biomédicaments, du contexte actuel [COVID-19] et de la nécessité ou non de la vaccination). Mais qu'en est-il ?

- Existe-t-il un risque d'infection grave sous biomédicament ?

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse ne permettant pas de répondre à cette question. En effet nous avons lors de la première étude pris un biomédicament (l'étanercept) comme comparateur actif, et cela pour rendre comparable nos différentes populations (exposées/non exposées) en terme de sévérité du psoriasis. Répondre à la question les biomédicaments sont-ils plus à risque d'infections graves, nécessite de définir par rapport à quoi ? à l'absence de traitement ? à un traitement systémique non biologique ? Dans les deux, cela conduirait à un biais d'indication majeur entre les deux groupes comparés dans le cadre d'études observationnelles. Les méta-analyses d'essais thérapeutiques évaluant les biomédicaments dans le psoriasis par rapport au placebo, ont montré un sur-risque d'infections graves dans les groupes biomédicaments, notamment pour les anti TNFa³⁶.

- Existe-t-il un risque différentiel d'infection grave selon le biomédicament initié ?

Oui. En prenant l'étanercept en comparateur actif (même indication de traitement et disponible depuis 2005 et donc sur tous les temps de suivi), nous avons mis en évidence que l'adalimumab et l'infliximab, deux anti-TNFa, étaient plus à risque d'infections graves que l'étanercept. L'ustekinumab était quant à lui moins à risque que l'étanercept. Pour les autres

biomédicaments, aucune différence n'était observée (Figure 15). Les infections graves les plus retrouvées étaient les infections gastrointestinales, les infections cutanées et les infections pulmonaires.

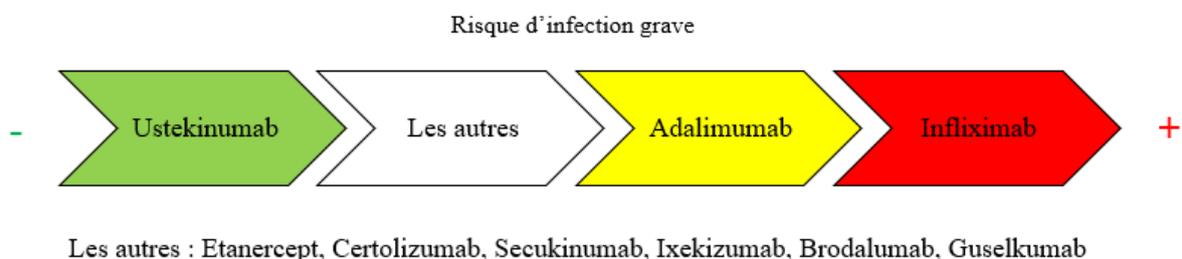


FIGURE 15. SCHEMA RECAPITULATIF DU RISQUE DIFFERENTIEL D'INFECTION GRAVE SOUS BIOMEDICAMENT.

- Existe-t-il un risque de formes graves de la COVID-19 sous biomédicaments ?

Nous n'avons pas mis en évidence de sur-risques d'hospitalisation ou de décès à l'hôpital pour COVID-19 (formes graves) sous traitements systémiques dont les biomédicaments. Nos résultats étaient en accord avec les recommandations d'experts de poursuivre les traitements en cours afin d'éviter une poussée inflammatoire de la maladie (conséquence observée à l'arrêt du traitement) et potentiellement plus délétère qu'une infection à COVID-19 (hors formes graves).

- La recommandation de la mise à jour du calendrier vaccinale pour les vaccins contre le pneumocoque (particulièrement recommandée) est-elle respectée ?

Au total, 61% des nouveaux utilisateurs de biomédicaments étaient vaccinés avec au moins un VPP23 et 63% des 65ans ou plus, pour lesquels la vaccination contre le pneumocoque est fortement recommandée en-dehors du contexte d'initiation d'un biomédicament. Nous observons donc un défaut de couverture vaccinal. Toutefois, comme discuté dans la discussion

du chapitre 3, le SNDS ne permet pas de colliger les vaccinations réalisées à l'hôpital et dans les centres de vaccinations, de ce fait ces taux sont potentiellement sous-estimés.

- La mise à jour du calendrier vaccinale pour les vaccins contre le pneumocoque diminue-t-elle le risque d'infection grave pulmonaire ? d'infection invasive à pneumocoque ?

Aucun effet protecteur sur le risque d'hospitalisation pour infection pulmonaire (i.e. infection grave pulmonaire) n'a été observée. Toutefois la description des hospitalisations rapportait une durée médiane de séjour à l'hôpital pour l'infection grave pulmonaire moins longue chez les patients vaccinés, de même qu'un taux de décès à l'hôpital moins important au cours de cette même hospitalisation nous faisant discuter un potentiel rôle protecteur vis-à-vis du pronostic d'une infection grave pulmonaire, qu'il serait intéressant de confirmer avec d'autres études de grandes ampleurs. Concernant les infections invasives à pneumocoque, le nombre d'évènement observé était trop peu pour en estimer le risque.

2. Les principales forces et limites

Les différents travaux de cette thèse ont été réalisés à partir d'une cohorte de patients psoriasiques français bénéficiaires de l'assurance maladie (données extraites du SNDS). La définition utilisée pour identifier les patients psoriasiques était issue d'un algorithme précédemment validé dans différentes études de cohortes issues de données médico-administrative^{61,148} avec une sensibilité de 85% dans notre base de données⁶². Avec cet algorithme, nous avons identifié 1,6 millions de patients psoriasiques soit une prévalence de 3% en cohérence avec les prévalences de la maladie rapportées dans d'autres études (4 à 6% dans la population française)^{2,4}. Cette cohorte de patients psoriasiques a été mise à jour au fur à mesure du déroulement de la thèse.

L'identification des infections graves reposant sur un codage CIM-10 à partir du PMSI nous a permis de colliger les évènements incidents en limitant les biais de sélection et de classement

liés au recueil des données. La valeur prédictive positive de cette méthode de recueil des cas (donc récupération des types d'infection) s'élevait à 97%⁷⁹. Le processus d'identification était le même pour tous les bénéficiaires de l'assurance maladie: toutes les hospitalisations en France sont renseignées dans le PMSI, les évènements ont donc pu être recherchés systématiquement pour l'ensemble des patients indépendamment de leur exposition (de même pour les caractéristiques à l'inclusion). Le processus de recueil des données était donc le même pour l'ensemble des patients. Pour la recherche du risque infectieux, seuls les nouveaux utilisateurs étaient inclus, la date de début de suivi était celle de la première délivrance du biomédicament (initiation). De ce fait, nous nous sommes affranchis du biais de temps immortelles. Tous les nouveaux utilisateurs (exposés ou non exposés), étaient susceptibles d'avoir une infection grave dès le début du suivi sans que celle-ci soit due à une exposition passée (wash-out de 1 an) et était réellement exposés ou non exposés dès le début de leur suivi sans changement d'exposition au cours du suivi ce qui permettait également de s'affranchir du biais de déplétion des susceptibles. L'exposition était renseignée grâce aux données de remboursement en pharmacie et à ceux en SUS (médicaments coûteux et innovants) à l'hôpital. La délivrance du traitement ne signifie pas la prise de ce dernier mais le biais de classement qui pouvait en résulter était peu probable du fait de l'adhérence des biomédicaments dans le psoriasis (94%). L'ensemble des données disponibles grâce au SNDS, la taille de notre population également possible grâce au SNDS et la prise en compte de ces biais, sont les éléments méthodologiques qui distinguent nos études des études observationnelles disponibles sur le sujet.

Le SNDS permet donc par son exhaustivité d'assurer le suivi du parcours de soin d'un patient de façon longitudinal, ce qui est dans le cadre d'étude d'évènement d'intérêt grave une source inestimable d'information. En effet, les essais clinique n'ont pas la puissance nécessaire pour évaluer le risque d'un évènement rare et souffrent de validités externes avec 30 à 78% de patients issus de cohortes prospectives nationales non éligibles à un essai portant sur les

biomédicaments dans le cadre du psoriasis⁴⁹⁻⁵¹. Les études pharmaco-épidémiologiques comme menées ici, sont donc indispensables pour décrire le profil de sécurité de traitement tel que les biomédicaments en vie réelle. L'usage du score de propension nous a permis d'obtenir une quasi-randomisation entre les groupes comparés sur de nombreuses caractéristiques à l'inclusion assurant la comparabilité de ces derniers et la prise en compte de tous les facteurs de confusion disponibles. Cependant, il ne remplace pas la randomisation d'un essai clinique.

Enfin nous avons pu prendre en compte plusieurs variables dépendantes du temps susceptibles de potentialiser le risque infectieux, dont les traitements systémiques non biologiques (majoritairement le méthotrexate), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes⁸¹⁻⁸⁵. Ainsi nous avons pu confirmer l'association entre la prise de corticostéroïdes et le risque infectieux notamment pour les infections pulmonaires où ce risque était déjà observée dans la survenue de pneumonie^{81,82,146}. La prise en compte de ces variables notamment des corticostéroïdes n'était pas réalisée dans la plupart des études disponibles sur le risque infectieux. Dans le cadre du risque d'infection grave tout type, les AINS étaient également retrouvés associés à un risque d'infection grave. La combithérapie avec un traitement systémique (méthotrexate) ne semblait pas augmenter le risque infectieux sous biomédicaments.

3. Perspectives

- Nous n'avons pas pu conclure quant au risque infectieux sous biomédicaments dans la population atteinte de psoriasis, par rapport aux patients traités par médicaments non biologiques. La première prescription d'un biomédicament se fait à l'hôpital tandis que le méthotrexate peut être prescrit en ville, résultant à deux populations initiatrices sans doute différentes en terme de sévérité. Cependant, depuis août 2021, la prescription d'un anti-TNFα est possible après la contre-indication ou l'échec d'un seul traitement

systémique non biologique (et non plus deux). La contre-indication au méthotrexate est très souvent retenue dans cette population où la consommation d'alcool est répandue. Ainsi, en appliquant les critères d'inclusion et de non inclusion de l'essai thérapeutique CHAMPION (méthotrexate versus adalimumab), ie. en réalisant une émulation d'essai clinique à partir des données du SNDS, nous pourrions tout d'abord re-créeer les résultats de l'essai¹⁴⁹. Puis dans un second temps, nous pourrions mener un essai de tolérance pour permettre de conclure quant au risque d'infection grave sous biomédicaments (adalimumab) par rapport aux traitements non biologiques (méthotrexate).

- L'ensemble de ces travaux de thèse a également soulevé la nécessité de travailler sur des algorithmes de sévérité chez les patients psoriasique, nous avons débuté ce travail dans le cadre de REDSIAM¹⁵⁰.
- Le troisième travail de thèse se base sur les vaccins disponibles dans le DCIR (i.e. délivrés en pharmacie). Celui-ci ne ressece pas ceux effectués dans les centres de vaccinations, ni ceux effectués à l'hôpital. Une collaboration avec des réseaux de surveillance tel que Santé Publique France pour les études sur les effets des vaccins, permettrait d'augmenter le nombre d'exposé sous-estimer dans le SNDS.
- Le suivi de la prescription des antibiotiques au cours du temps notamment avant et après la mise en place d'une biothérapie en prenant le patient comme son propre témoin permettrait également d'approcher le risque infectieux non grave sous traitements biologiques.

Conclusion : A retenir

- Il existe un risque différentiel d'infections graves selon les biomédicaments chez des patients présentant un psoriasis modéré à sévère. Les anti-IL12/23 étaient les moins à risque d'infections graves, suivis par un groupe comprenant l'étanercept, le certolizumab, les anti IL17 et anti IL23. L'infliximab et l'adalimumab exposaient quant à eux à un sur-risque d'infections graves. Ces infections graves étaient principalement gastro-intestinale, cutanée et pulmonaire. L'usage de corticostéroïdes en prise concomitante ainsi que des AINS était également associé à un sur-risque infectieux et devrait être pris en compte à l'instauration d'un biomédicament. L'usage concomitant d'un traitement systémique non biologique n'était pas associé à un risque d'infection grave.
- En l'absence de plus ample information, et en l'absence d'effet délétère de la vaccination au pneumocoque, la mise à jour de ce dernier reste recommandée pour limiter le risque infectieux pulmonaire existant sous biomédicament et sous corticostéroïdes.
- Nous avons été capable grâce au SNDS de prendre en compte des biais qui n'avaient pas pu l'être dans d'autres études observationnelles (biais d'indication, de temps immortelle, déplétion des susceptibles, biais de classement et de confusion supplémentaires).

Bibliographie

1. Parisi, R. *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* m1590 (2020) doi:10.1136/bmj.m1590.
2. Michalek, I. M., Loring, B. & John, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**, 205–212 (2017).
3. *Global report on psoriasis 2016*. (World health organization, 2016).
4. Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M. & Ashcroft, D. M. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* **133**, 377–385 (2013).
5. Richard, M. -A. *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « *OBJECTIFS PEAU* » study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 1967–1971 (2018).
6. Penso, L. *et al.* Association Between Biologics Use and Risk of Serious Infection in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol* **157**, 1056 (2021).
7. Dey, A. K. *et al.* Association Between Skin and Aortic Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis: A Case-Cohort Study Using Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *JAMA Cardiol* **2**, 1013 (2017).
8. Shahwan, K. T. & Kimball, A. B. Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Medical Clinics of North America* **99**, 1227–1242 (2015).
9. Yeung, H. *et al.* Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol* **149**, 1173 (2013).

10. Takeshita, J., Shin, D. B., Ogdie, A. & Gelfand, J. M. Risk of Serious Infection, Opportunistic Infection, and Herpes Zoster among Patients with Psoriasis in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology* **138**, 1726–1735 (2018).
11. Strober, B. *et al.* Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* **78**, 323–332 (2018).
12. Eppinga, H. *et al.* Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Diseases* **23**, 1783–1789 (2017).
13. Mease, P. & Goffe, B. S. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **52**, 1–19 (2005).
14. Alinaghi, F. *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* **80**, 251-265.e19 (2019).
15. Dowlathshahi, E. A., Wakkee, M., Arends, L. R. & Nijsten, T. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology* **134**, 1542–1551 (2014).
16. Singh, S., Taylor, C., Kornmehl, H. & Armstrong, A. W. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **77**, 425-440.e2 (2017).
17. Dalgard, F. J. *et al.* The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *Journal of Investigative Dermatology* **135**, 984–991 (2015).

18. Telfer, N. R. The Role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol* **128**, 39 (1992).
19. Basavaraj, K. H., Ashok, N. M., Rashmi, R. & Praveen, T. K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis: Role of drugs - psoriasis. *International Journal of Dermatology* **49**, 1351–1361 (2010).
20. Armstrong, A. W. Psoriasis Provoked or Exacerbated by Medications: Identifying Culprit Drugs. *JAMA Dermatol* **150**, 963 (2014).
21. Boehncke, W.-H. & Schön, M. P. Psoriasis. *The Lancet* **386**, 983–994 (2015).
22. Tsoi, L. C. *et al.* Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun* **8**, 15382 (2017).
23. Liu, Y. *et al.* A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLoS Genet* **4**, e1000041 (2008).
24. Farber, E. M., Nall, M. L. & Watson, W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* **109**, 207–211 (1974).
25. Ya, J. *et al.* Family history of psoriasis, psychological stressors, and tobacco use are associated with the development of tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* **83**, 1599–1605 (2020).
26. Armstrong, A. W. & Read, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* **323**, 1945 (2020).
27. Nast, A. *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **29**, 2277–2294 (2015).

28. Amin, M., No, D. J., Egeberg, A. & Wu, J. J. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol* **19**, 1–13 (2018).
29. Sbidian, E. *et al.* Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobioteq cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **31**, 2046–2054 (2017).
30. Lamb, Y. N. & Duggan, S. T. Ustekinumab: A Review in Moderate to Severe Crohn's Disease. *Drugs* **77**, 1105–1114 (2017).
31. Minozzi, S. *et al.* Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety* **15**, 11–34 (2016).
32. Galloway, J. B. *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* **50**, 124–131 (2011).
33. Bongartz, T. *et al.* Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* **295**, 2275 (2006).
34. Singh, J. A. *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* CD008794 (2011)
doi:10.1002/14651858.CD008794.pub2.
35. Yiu, Z. Z. N. *et al.* Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology* **136**, 1584–1591 (2016).

36. Afach, S. *et al.* Meta-analysis results do not reflect the real safety of biologics in psoriasis*. *Br J Dermatol* **184**, 415–424 (2021).
37. Jackson, D., Law, M., Stijnen, T., Viechtbauer, W. & White, I. R. A comparison of seven random-effects models for meta-analyses that estimate the summary odds ratio. *Statistics in Medicine* **37**, 1059–1085 (2018).
38. Warren, R. B. *et al.* Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* **135**, 2632–2640 (2015).
39. Maini, R. *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet* **354**, 1932–1939 (1999).
40. Keane, J. *et al.* Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med* **345**, 1098–1104 (2001).
41. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous... :: Anti-TNF [Nov. 2020]. <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>.
42. Lebwohl, M. *et al.* From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **58**, 94–105 (2008).
43. Takeshita, J., Shin, D. B., Ogdie, A. & Gelfand, J. M. Risk of Serious Infection, Opportunistic Infection, and Herpes Zoster among Patients with Psoriasis in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology* **138**, 1726–1735 (2018).

44. Wakkee, M., de Vries, E., van den Haak, P. & Nijsten, T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: A population-based cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology* **65**, 1135–1144 (2011).
45. Pérez-Plaza, A. *et al.* Comparison of phenotype, comorbidities, therapy and adverse events between psoriatic patients with and without psoriatic arthritis. Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**, 1021–1028 (2017).
46. Ference, E. H. Combination Treatments for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Dermatol* **148**, 511 (2012).
47. Famenini, S. & Wu, J. J. Combination therapy with tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis treatment. *Cutis* **92**, 140–147 (2013).
48. Armstrong, A. W., Bagel, J., Van Voorhees, A. S., Robertson, A. D. & Yamauchi, P. S. Combining Biologic Therapies With Other Systemic Treatments in Psoriasis: Evidence-Based, Best-Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* **151**, 432 (2015).
49. Garcia-Doval, I. *et al.* Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol* **148**, 463–470 (2012).
50. Masson Regnault, M. *et al.* Users of biologics in clinical practice: would they be eligible for phase III clinical studies? Cohort Study in the French Psoriasis Registry PSOBIOTEQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, 293–300 (2020).
51. Drerup, K. A., Seemann, C., Gerdes, S. & Mrowietz, U. Effective and Safe Treatment of Psoriatic Disease with the Anti-IL-23p19 Biologic Tildrakizumab: Results of a Real-World Prospective Cohort Study in Nonselected Patients. *Dermatology* 1–5 (2021) doi:10.1159/000519924.

52. Corrigan-Curay, J., Sacks, L. & Woodcock, J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA* **320**, 867 (2018).
53. Dávila-Seijo, P. *et al.* Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *Journal of Investigative Dermatology* **137**, 313–321 (2017).
54. Yiu, Z. Z. N. *et al.* Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology* **138**, 534–541 (2018).
55. Kalb, R. E. *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* **151**, 961 (2015).
56. Dommasch, E. D., Kim, S. C., Lee, M. P. & Gagne, J. J. Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatol* **155**, 1142–1152 (2019).
57. Sbidian, E. *et al.* Factors associated with 2009 monovalent H1N1 vaccine coverage: A cross sectional study of 1308 patients with psoriasis in France. *Vaccine* **30**, 5703–5707 (2012).
58. Bonhomme, A. *et al.* Couverture vaccinale avant et après instauration d'un traitement immunosuppresseur (y compris biothérapie) pour psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **144**, 92–99 (2017).
59. Tuppin, P. *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie

- (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **65**, S149–S167 (2017).
60. Polivka, L. *et al.* Trends in hospitalization rates for psoriasis flares since the introduction of biologics: a time series in France between 2005 and 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 1920–1929 (2018).
61. Egeberg, A., Mallbris, L., Gislason, G. H., Skov, L. & Hansen, P. R. Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol* **136**, 93–98 (2016).
62. Sbidian, E., Mezzarobba, M., Weill, A., Coste, J. & Rudant, J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). *British Journal of Dermatology* **180**, 86–93 (2019).
63. Rutherford, A. I., Subesinghe, S., Hyrich, K. L. & Galloway, J. B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2017-212825 (2018) doi:10.1136/annrheumdis-2017-212825.
64. Singh, J. A. *et al.* Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **386**, 258–265 (2015).
65. Li, X., Andersen, K. M., Chang, H.-Y., Curtis, J. R. & Alexander, G. C. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* annrheumdis-2019-216102 (2019) doi:10.1136/annrheumdis-2019-216102.

66. Carneiro, C. *et al.* Rate of serious infection in patients who are prescribed systemic biologic or nonbiologic agents for psoriasis: A large, single center, retrospective, observational cohort study. *Dermatologic Therapy* **30**, e12529 (2017).
67. Tillett, W., Ogdie, A., Gorecki, P. & Passey, A. Op0231 Differences in Real-World Patient Characteristics of 8921 Psoriasis Patients with and Without Comorbid Psoriatic Arthritis Using the Uk Badbir Database. *Annals of the Rheumatic Diseases* **80**, 141–141 (2021).
68. Rich-Garg, N. *et al.* Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. *CCID* 563 (2015) doi:10.2147/CCID.S90270.
69. Dommasch, E. D., Kim, S. C., Lee, M. P. & Gagne, J. J. Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatology* **155**, 1142 (2019).
70. Dávila-Seijo, P. *et al.* Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *Journal of Investigative Dermatology* **137**, 313–321 (2017).
71. Suissa, S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **16**, 241–249 (2007).
72. Faillie, J.-L. & Suissa, S. Le biais de temps immortel dans les études pharmacoépidémiologiques : définition, solutions et exemples. *Thérapie* **70**, 259–263 (2015).
73. Yola, M. & Lucien, A. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *Journal of Clinical Epidemiology* **47**, 731–737 (1994).

74. Lund, J. L., Richardson, D. B. & Stürmer, T. The Active Comparator, New User Study Design in Pharmacoepidemiology: Historical Foundations and Contemporary Application. *Curr Epidemiol Rep* **2**, 221–228 (2015).
75. Yiu, Z. Z. N. *et al.* Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology* **138**, 534–541 (2018).
76. Dobry, A. S., Quesenberry, C. P., Ray, G. T., Geier, J. L. & Asgari, M. M. Serious infections among a large cohort of subjects with systemically treated psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **77**, 838–844 (2017).
77. Kalb, R. E. *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology* **151**, 961 (2015).
78. Yiu, Z. Z. N. *et al.* Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *British Journal of Dermatology* **180**, 329–337 (2019).
79. Sahli, L., Lapeyre-Mestre, M., Derumeaux, H. & Moulis, G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database: PPV of Hospitalization for Infection Codes in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **25**, 785–789 (2016).
80. Kirchgessner, J. *et al.* Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* **155**, 337-346.e10 (2018).

81. Brassard, P. *et al.* Oral Corticosteroids and the Risk of Serious Infections in Patients With Elderly-Onset Inflammatory Bowel Diseases. *American Journal of Gastroenterology* **109**, 1795–1802 (2014).
82. Dussauze, H. *et al.* Corticothérapie systémique et risque infectieux. *La Revue de Médecine Interne* **28**, 841–851 (2007).
83. Moore, N., Duong, M., Gulmez, S. E., Blin, P. & Droz, C. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapies* **74**, 271–277 (2019).
84. ANSM. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>.
85. CRPV Tours, C. M. RAPPORT D'EXPERTISE: INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf.
86. Lecocq, A., Ammi, M. & Bellarbre, É. Le score de propension : un guide méthodologique pour les recherches expérimentales et quasi expérimentales en éducation. *Mesure et évaluation en éducation* **37**, 69–100 (2016).
87. Austin, P. C. & Stuart, E. A. The performance of inverse probability of treatment weighting and full matching on the propensity score in the presence of model misspecification when estimating the effect of treatment on survival outcomes. *Stat Methods Med Res* **26**, 1654–1670 (2017).

88. Austin, P. C. & Stuart, E. A. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* **34**, 3661–3679 (2015).
89. Wyss, R. *et al.* The Role of Prediction Modeling in Propensity Score Estimation: An Evaluation of Logistic Regression, bCART, and the Covariate-Balancing Propensity Score. *American Journal of Epidemiology* **180**, 645–655 (2014).
90. Winthrop, K. L. *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection* **24**, S21–S40 (2018).
91. Jin, Y. *et al.* Risk of Hospitalized Serious Infection After Initiating Ustekinumab or Other Biologics for Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* (2021) doi:10.1002/acr.24630.
92. Aleshaki, J. S., Cardwell, L. A., Muse, M. E. & Feldman, S. R. Adherence and resource use among psoriasis patients treated with biologics. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* **18**, 609–617 (2018).
93. Yoshida, K., Solomon, D. H. & Kim, S. C. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol* **11**, 437–441 (2015).
94. Austin, P. C. & Fine, J. P. Propensity-score matching with competing risks in survival analysis. *Statistics in Medicine* **38**, 751–777 (2019).
95. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **382**, 1708–1720 (2020).

96. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **323**, 1239 (2020).
97. Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4683.
98. Santé Publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. (2021).
99. Abuabara, K. *et al.* Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K.: Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* **163**, 586–592 (2010).
100. Marques, E. *et al.* Epidemiology of moderate-to-severe psoriasis: a comparison between psoriasis patients treated with biological agents, conventional systemic drugs and topical agents. *Journal of Dermatological Treatment* 1–14 (2020) doi:10.1080/09546634.2020.1826393.
101. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020).
102. Alain Weill, Jérôme Drouin, David Desplas, Francois Cuenot, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik. *Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 13 septembre 2020*. 383 <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/> (2020).

103. Baniandrés-Rodríguez, O. *et al.* Incidence of severe COVID-19 outcomes in psoriatic patients treated with systemic therapies during the pandemic: A Biobadaderm cohort analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **84**, 513–517 (2021).
104. Balestri, R., Rech, G. & Girardelli, C. R. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, e357–e358 (2020).
105. Benhadou, F. & Marmol, V. Improvement of SARS-CoV-2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, e363–e364 (2020).
106. Conti, A., Lasagni, C., Bigi, L. & Pellacani, G. Evolution of COVID-19 infection in four psoriatic patients treated with biological drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, e360–e361 (2020).
107. Gisondi, P. *et al.* Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biologic treatment and renal transplant recipients in maintenance immunosuppressive treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* **83**, 285–287 (2020).
108. Messina, F. & Piaserico, S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, e254–e255 (2020).
109. Yousaf, A., Gayam, S., Feldman, S., Zinn, Z. & Kolodney, M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors or methotrexate: A multicenter research network study. *Journal of the American Academy of Dermatology* **84**, 70–75 (2021).
110. Ward, M. & Gooderham, M. Asymptomatic SARS-CoV2 infection in a patient receiving risankizumab, an inhibitor of interleukin 23. *JAAD Case Reports* **7**, 60–61 (2021).

111. Mahil, S. K. *et al.* Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis—insights from a global registry-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **147**, 60–71 (2021).
112. Bataille, P. *et al.* Letter: severe COVID-19 infection and biologic therapies—a cohort study of 7 808 patients in France. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **52**, 1245–1248 (2020).
113. Gelfand, J. M. *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2—Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *Journal of the American Academy of Dermatology* S0190962221000165 (2021)
doi:10.1016/j.jaad.2020.12.058.
114. Lebwohl, M., Rivera-Oyola, R. & Murrell, D. F. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *Journal of the American Academy of Dermatology* **82**, 1217–1218 (2020).
115. Revil, H., Blanchoz, J.-M., Olm, C. & Bailly, S. *Renoncer a se soigner, Premiers résultats d'enquête*. <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/etude-odenore-pres-de-2-personnes-sur-3-ont-renonce-se-soigner-pendant-le-premier-confinement> (2020).
116. Penso, L., Dray-Spira, R., Weill, A., Zureik, M. & Sbidian, E. Drop in biological initiation for patients with psoriasis during the COVID-pandemic. *Br J Dermatol* (2021)
doi:10.1111/bjd.20406.
117. Mahil, S. K. *et al.* Risk-mitigating behaviours in people with inflammatory skin and joint disease during the COVID-19 pandemic differ by treatment type: a cross-sectional patient survey. *Br J Dermatol* (2020) doi:10.1111/bjd.19755.

118. ATIH. : Modalités de remontée accélérée des données du PMSI-MCO | ATIH.
<https://www.atih.sante.fr/actualites/modalites-de-remontee-acceleree-des-donnees-du-pmsi-mco>.
119. Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* **9**, 33 (2009).
120. Xu, S. *et al.* Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health* **13**, 273–277 (2010).
121. Maruyama, T. *et al.* Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* **340**, c1004–c1004 (2010).
122. van Deursen, A. M. M. *et al.* Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clinical Infectious Diseases* **65**, 787–795 (2017).
123. Fernandez-Martinez, S., Cortes, X., Borrás-Blasco, J., Gracia-Pérez, A. & Casterá, M. E. Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opinion on Biological Therapy* **16**, 1317–1322 (2016).
124. Izumi, Y. *et al.* The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* **19**, 15 (2017).

125. Gregory, M. H. *et al.* The Association of Medications and Vaccination with Risk of Pneumonia in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **26**, 919–925 (2020).
126. Love, B. L., Finney, C. J. & Gaidos, J. K. J. Effectiveness of Conjugate and Polysaccharide Pneumococcal Vaccines for Prevention of Severe Pneumococcal Disease Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Crohn's and Colitis* **15**, 1279–1283 (2021).
127. Johnstone, J., Eurich, D. T., Minhas, J. K., Marrie, T. J. & Majumdar, S. R. Impact of the Pneumococcal Vaccine on Long-Term Morbidity and Mortality of Adults at High Risk for Pneumonia. *CLIN INFECT DIS* **51**, 15–22 (2010).
128. Nagel, J. *et al.* The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **44**, 271–279 (2015).
129. Lynde, C., Krell, J., Korman, N. & Mathes, B. Immune response to pneumococcal polysaccharide vaccine in adults with chronic plaque psoriasis treated with alefacept. *Journal of the American Academy of Dermatology* **65**, 799–806 (2011).
130. Winthrop, K. L. *et al.* T-cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate-to-severe psoriasis during tofacitinib treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* **78**, 1149-1155.e1 (2018).
131. Prina, E., Ranzani, O. T. & Torres, A. Community-acquired pneumonia. *The Lancet* **386**, 1097–1108 (2015).
132. Cillóniz, C., Amaro, R. & Torres, A. Pneumococcal vaccination. *Current Opinion in Infectious Diseases* **29**, 187–196 (2016).

133. Indicateurs écologiques du niveau socio-économique | CépiDc.
<https://www.cepidc.inserm.fr/documentation/indicateurs-ecologiques-du-niveau-socio-economique>.
134. Bannay, A. *et al.* The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Medical Care* **54**, 188–194 (2016).
135. Sowden, E. & Mitchell, W. S. An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. *BMC Musculoskeletal Disord* **8**, 58 (2007).
136. Lejri-El Euch, H. *et al.* Vaccination against influenza and pneumococcal infections in patients with autoimmune disorders under biological therapy: Coverage and attitudes in patients and physicians. *European Journal of Internal Medicine* **69**, 25–31 (2019).
137. Costello, R., Winthrop, K. L., Pye, S. R., Brown, B. & Dixon, W. G. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS ONE* **11**, e0153848 (2016).
138. Hechter, R. C. *et al.* Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men’s Health Study. *Vaccine* **30**, 5625–5630 (2012).
139. Whitney, C. G. *et al.* Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* **348**, 1737–1746 (2003).
140. Fedson, D. S. *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Review of Vaccines* **10**, 1143–1167 (2011).
141. Fisman, D. N. *et al.* Prior Pneumococcal Vaccination Is Associated with Reduced Death, Complications, and Length of Stay among Hospitalized Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 1093–1101 (2006).

142. Fiorino, G. *et al.* Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: A prospective study*: *Inflammatory Bowel Diseases* **18**, 1042–1047 (2012).
143. Kaine, J. L., Kivitz, A. J., Birbara, C. & Luo, A. Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* **34**, 272–279 (2007).
144. Targonski, P. V. & Poland, G. A. Pneumococcal vaccination in adults: recommendations, trends, and prospects. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **74**, 401–406 (2007).
145. Rahier, J. F. *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* **8**, 443–468 (2014).
146. Waljee, A. K. *et al.* Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* j1415 (2017) doi:10.1136/bmj.j1415.
147. Friedman, M. A. & Winthrop, K. L. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatic Disease Clinics of North America* **43**, 1–13 (2017).
148. Ahlehoff, O. *et al.* Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *European Heart Journal* **33**, 2054–2064 (2012).
149. Saurat, J.-H. *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION): Adalimumab vs. methotrexate in psoriasis. *British Journal of Dermatology* **158**, 558–566 (2007).

150. Goldberg, M. *et al.* Le réseau REDSIAM (Réseau données Sniiram) – Spécial REDSIAM. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **65**, S144–S148 (2017).
151. Ritchlin, C. T. *et al.* Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol* **3**, 52 (2019).
152. Winthrop, K. L. *et al.* Comparative Infectious Risk of Immunosuppressive Therapies Used in Psoriasis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* **2**, 44–50 (2016).

ANNEXES

Références	Année	Design	Population d'étude (adultes)	Comparateur	Effectif	Principaux résultats	Définition de l'infection grave
Dommasch et al⁵⁶	2019	Cohorte rétrospective, USA	Registres : Optum, MarketScan Patients ayant un psoriasis. Nouveaux utilisateurs de traitements systémiques (180jours)	Méthotrexate	107 707	Après ajustement [HRa, 95%IC] Apremilast [0.50, 0.26-0.94], Etanercept [0.75, 0.61-0.93], Ustekinumab [0.65, 0.47-0.89]. Pas de différence pour les autres expositions.	Infections nécessitant une hospitalisation.
Li et al⁶⁵	2019	Cohorte rétrospective, USA	Registre : OptumLabs Data Warehouse Patients ayant un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique. Bionaïfs du traitement d'exposition et bionaïfs de tous les biomédicaments.*	aTNF-alpha: Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab IL-17 :Ixekizumab Secukinumab IL-12/23: Ustekinumab	9 305	Après ajustement <u>Sur l'ensemble</u> : Pas d'augmentation du risque IL17 vs. TNF ; et IL17 vs. IL12/23 . Diminution du risque IL12/23 vs. TNF (HRa : 0.59, 0.39-0.90) <u>Bionaïfs de la molécule</u> : Pas d'association retrouvée <u>Bionaïfs</u> : Augmentation du risque avec IL-17 vs.IL-12/23 (3.34, 1.10-10.12). Mais effectif restreint.	Infections nécessitant une hospitalisation.

Ritchlin. et al¹⁵¹	2019	Cohorte US Canada	Registre : PSOLAR Patients ayant un psoriasis et un rhumatisme psoriasique (auto-déclaré). Prévalents, Incidents et Bionaïfs*.	Biomédicaments et non biomédicament-non-méthotrexate	4315	Après ajustement Pas de sur-risque retrouvé chez les prévalents (Résultats non montrés pour les incidents et bionaïfs).	Infections associées à une hospitalisation , à une hospitalisation prolongée, engageant le pronostic vital, causant un handicap, une gêne permanente, nécessitant une intervention afin de prévenir l'une de ces possibilités ou le décès
Yiu et al⁵⁴	2018	Cohorte prospective, GB et République d'Irlande	Registre: BADBIR Patients présentant un psoriasis en plaque. Bionaïfs*.	Méthotrexate ou non-bio-non-méthotrexate	9038	Après ajustement Pas de sur-risque retrouvé. L'utilisation concomitante d'immunosuppresseur n'est pas associée à un risque plus important.	Infections associées à une hospitalisation , à une hospitalisation prolongée, à l'usage d'antimicrobien en intraveineuse ou au décès.
Carneiro et al⁶⁶	2017	Cohorte, USA	Registre: Northwestern Medecine Enterprise Data Warehouse Patients ayant un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique. Possible prévalents avant 2010.	Ciclosporine, Méthotrexate, Acitrétine,	1346	Après ajustement Pas de sur-risque retrouvé.	Infections associées à une hospitalisation , une visite aux urgences ou nécessitant l'injection (intraveineux ou intramusculaire) d'un antibactériens, antifongiques, antiviraux ou antiparasitaires.
Davila-Seijo et al⁷⁰	2017	Cohorte prospective, Espagne	Registre : BIOBADADERME	Méthotrexate	2 153	Après ajustement RRa [IC95] :	Infections associées à une hospitalisation prolongée, engageant le

			Patients ayant un psoriasis.			Etanercept 1.34 [1.02-1.76] Infliximab 1.71 [1.10-2.65] (vs. Methotrexate). Pas de sur-risque retrouvé pour Adalimumab et Ustékinumab.	pronostic vital, ou causant un handicap permanent.
Dobry et al ⁷⁶	2017	Cohorte, USA	Registre : Kaiser Permanente Northern California Patients ayant un psoriasis. Prévalents.	<u>Non biologiques</u> (regroupés)	5 889	Après ajustement HRa [IC95%] Biomédicaments regroupés 1.31 [1.02-1.68]	Infections associées à une hospitalisation et nécessitant l'usage d'un traitement antibiotique systémique.
Winthrop. et al ¹⁵²	2016	Cohorte USA	Registre : MEDICARE Patients ayant un psoriasis. Nouveaux utilisateurs (183jours).	Photothérapie	30 451	Après ajustement HRa [IC95%] Anti-TNFalpha (adalimumab, etanercept, ou infliximab) 1.2 [95% CI 1.0-1.3]	Infections associées à une hospitalisation , à une hospitalisation prolongée, engageant le pronostic vital, causant un handicap, une gêne permanente, nécessitant une intervention afin de prévenir l'une de ces possibilités ou le décès
Kalb Robert E. et al ⁵⁵	2015	Cohorte US Canada	Registre : PSOLAR	methotrexate, systémique rétinoïdes,	11 466	Après ajustement Infliximab 2.51 [1.45-4.33]	Infections associées à une hospitalisation , à une hospitalisation prolongée, engageant le

Patients ayant un psoriasis. Prévalents, Incidents et Bionaïfs* .	psolaren + UV-A et UV-B	Adalimumab 2.13 [1.33-3.41] Pas d'association pour les bionaïfs.	pronostic vital, causant un handicap, une gêne permanente, nécessitant une intervention afin de prévenir l'une de ces possibilités ou le décès
---	-------------------------	---	--

**Bionaïfs : Absence de délivrance d'un biomédicament sur l'ensemble de la période de recul disponible*

TABLEAU A1. RESUMES DES RESULTATS OBTENUS DES ETUDES OBSERVATIONNELLES

ANNEXE A2. DESCRIPTION DE DEUX GRANDES COHORTES MULTICENTRIQUES (BADBIR, PSOLAR) ETUDIANT LES BIOMÉDICAMENTS DANS LE PSORIASIS

La cohorte BADBIR

BADBIR de son nom complet « British Association of Dermatologist's Biologic and Immunomodulators Register » (Registre de l'association britannique des biomédicaments et immunomodulateurs en Dermatologie), est une cohorte multicentrique mise en place en 2007 en Angleterre et en Irlande (160 hôpitaux). Son but est le suivi longitudinal des patients de 16 ans ou plus débutant (initialisation le jour du recrutement ou dans les 6 mois avant maximum) un biomédicaments dans le cadre de leur psoriasis afin d'en étudier leur sécurité sur le long terme. Les données sont collectées via les visites chez leurs dermatologues. La date de fin prévue de cette cohorte est le 31 juillet 2028.

Toutes les informations sont disponibles sur leur site : <http://www.badbir.org/> et dans l'article suivant : Burden *et al.*, The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): Design, methodology and objectives. *Br J Dermatol.* (2012) ([10.1111/j.1365-2133.2012.10835.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10835.x)).

La cohorte PSOLAR

The Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR - Registre et suivis longitudinal du psoriasis), est une cohorte internationale (266 centres) mise en place en 2011 pour suivre les patients âgés de 18 ans ou plus ayant un psoriasis et recevant un traitement systémique (biomédicament ou non), ou susceptibles d'en recevoir un. Son but est le suivi longitudinal des patients afin d'étudier post commercialisation la sécurité et l'efficacité des traitements systémiques. Les données sont collectées à l'inclusion et tous les 6 mois via les visites dans les

différents sites participants qui sont des centres de pratiques dermatologiques universitaires, hospitaliers ou en cabinet de ville (rapport électronique eCRF).

Toutes les informations sont disponibles sur leur site dans l'article suivant : Papp *et al.*, PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol.* (2012) (DOI non disponible).

Classes thérapeutiques	Traitements	Code ATC (Classification anatomique, thérapeutique et chimique du traitement)	Code CIP 13 (Codes Identifiant de Présentation à 13 chiffres)	Code UCD (Unité Commune de dispensation)
Anti-TNFa	Adalimumab	L04AB04	3400930142288, 3400930141762, 3400930141779, 3400930141793, 3400930141809, 3400930141724, 3400930141731, 3400930141748, 3400930141755, 3400930157374, 3400930157404, 3400930157428, 3400930126165, 3400930042489, 3400930042687, 3400937801454, 3400941851728, 3400936223059, 3400930116494, 3400930116500, 3400930155080, 3400930155097, 3400930172780, 3400930172797, 3400930172766, 3400930143711, 3400930143728, 3400930144114, 3400930144121	9416618, 9416630, 9450130, 9450147, 9307562, 9251092, 9438821, 9438838, 9438844, 9440019, 9440025, 9440290, 9440309, 9441800, 9441817, 9441823, 9436242, 9436259, 9436265, 9368664
	Etanercept	L04AB01	3400930092675, 3400930044599, 3400930044605, 3400921676327, 3400936064997, 3400937719100, 3400930111017, 3400937719568, 3400939605227, 3400930098943, 3400930098950, 3400930098967	9416653, 9416676, 9391048, 9295853, 9295876, 9295882, 9270787, 9242615, 9427527, 9427533, 9427556, 9434467, 9426031, 9341725
	Infliximab	L04AB02	3400955023012, 3400958598043, 3400956207015, 3400958676208	9418787, 9402303, 9398352, 9213737

	Certolizumab	L04AB05	3400939732008, 3400930076286	9421223, 9342601
Anti-IL12/23	Ustekinumab	L04AC05	3400939258621, 3400937484893, 3400937484954	9425020, 9328096, 9351787, 9351793
Anti-IL17	Secukizumab	L04AC10	3400930010631, 3400930010624, 3400930010617, 3400930010600	9410604, 9410610
	Ixekizumab	L04AC13	3400930060766, 3400930060759, 3400930060803, 3400930060797	
	Brodalumab	L04AC12	3400930117286	
Anti-IL23	Guselkumab	L04AC16	3400959118295, 3400930122754, 3400930160756	9443377, 9434160
Petite molécule ciblée (PDE4)	Aprémilast	L04AA32	3400930008881, 3400930008898	

Les expositions et le comparateur ont identifiés et leurs dates de délivrances colligées à partir des tables de délivrances de la pharmacie de ville (ER_PHA_F) et des tables MCO issus du PMSI pour ceux délivrés à l'hôpital (T_MCOaaMED, aa correspondant à l'année recherchée). Les codes CIP13 et UCD (Unité Commune de dispensation), utilisés à cet effet sont détaillés le tableau ci-dessus. La sélection des codes utilisés s'est faite à l'aide des tables références médicaments disponibles dans le dossier commun « REPEPIP » mis à disposition des personnes travaillant avec EpiPhare. Le site http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI affilié à l'assurance maladie a également été utilisé pour la sélection des codes UCD.

ANNEXE A3. CODES ATC/CIP/UCD UTILISES POUR LE SUIVI DES DELIVRANCES DE BIOMEDICAMENTS ET D'APREMILAST

Voici un court exemple pour illustrer la création d'une séquence de traitement (Tableau 6):

Patient	Date de délivrance	Molécule		Date de délivrance + PC + 90	Séquence thérapeutique par molécule
X1	20/04/2015	Adalimumab		16/08/2015	ADA_1
X1	31/05/2015	Adalimumab		26/09/2015	ADA_1
X1	15/06/2016	Adalimumab		11/10/2016	ADA_2
X1	23/07/2016	Adalimumab		11/11/2016	ADA_2
X1	22/08/2016	Secukinumab		18/12/2016	SECU_1

TABLEAU 6. EXEMPLE DE CONSTRUCTION DE SEQUENCE THERAPEUTIQUE POUR UN PATIENT DONNE X1

Code couleur : vert, la date de délivrance ligne n survient avant la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 ; rouge, la date de délivrance ligne n survient après la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 ; orange, la date de délivrance ligne n survient avant la date de délivrance + PC + 90 de la ligne n-1 pour une molécule différente.

Prenons le patient « X1 » ayant 5 dates de délivrances de biomédicaments sur la période de suivi : 4 dates de délivrance pour de l'adalimumab et 1 date de délivrance pour du secukinumab. Les séquences thérapeutiques étant réalisées par patient et par molécule, les dates sont classées par ordre croissant en conséquence, en reprenant nos définitions plus haut le patient X1 a 2 séquences de traitement pour l'adalimumab et 1 séquence pour le secukinumab. La période de couverture pour l'adalimumab et le secukinumab est de 28 jours :

- La 1^{ère} séquence pour l'adalimumab débute le 20/04/2015 et se termine le 26/09/2015. En effet la délivrance suivante survient le 31/05/2015 avant la date PC + 90 jours de la délivrance précédente (16/08/2015, en vert), il s'agit donc de la même séquence de traitement. La suivante est le 15/06/2016, cette fois ci la délivrance survient après la date PC + 90 jours de la délivrance précédente (26/09/2015, en rouge), il ne s'agit donc plus de la même séquence de traitement, une nouvelle séquence débute.
- La 2nd séquence pour l'adalimumab débute le 15/06/2016 et se termine le 22/08/2016. La délivrance suivante survient le 23/07/2016 avant la date PC + 90 jours de la délivrance précédente (11/10/2016, en vert), il s'agit donc toujours de la séquence 2 de traitement. Par la suite il n'y a plus de délivrance pour l'adalimumab, la fin de séquence devrait donc être le 11/11/2016 (la dernière délivrance de la séquence + PC + GAP de 90 jours), toutefois on observe une délivrance de sécukinumab le 22/08/2016, date antérieure au 11/11/2016 (orange), il y a donc switch en faveur du sécukinumab. La date du nouveau traitement devient la date de fin de séquence pour cette 2nd séquence d'adalimumab. Une nouvelle séquence de traitement débute pour le secukinumab (séquence 1 pour cette molécule pour ce patient).
- La 1^{ère} séquence pour le secukinumab débute le 22/08/2016 et se termine, en l'absence d'autres délivrances ou d'initiation d'une autre molécule, le 18/12/2016.

Ainsi un patient pouvait avoir plusieurs premières séquences de biomédicaments (biomédicaments différents) et donc appartenir à différentes cohortes s'il avait initié (i.e. séquence 1) différentes molécules avec un délai entre la fin de l'ancienne séquence (molécule 1) et le début de la nouvelle séquence (molécule 2) de plus d'un an (i.e. nouveaux utilisateurs). Dans notre exemple le patient X a 2 premières séquences de biomédicaments, la première séquence de sécukinumab intervenant moins d'un an après la séquence 1

d'adalimumab, elle ne sera pas retenue. Le patient X1 est donc présent qu'une fois dans la cohorte pour la première séquence d'adalimumab.

ANNEXE A4. DETAIL DE LA CONSTRUCTION DE SEQUENCE THERAPEUTIQUE POUR UN PATIENT DONNE X1 (DETAIL DU TABLEAU 6)

	CIM-10 dans le PMSI <i>Dans les 2 ans avant la date index</i>	CIM-10 pour les ALD <i>A la date index</i>
Maladies inflammatoires associées		
Rhumatismes inflammatoires	M07 (excepté M07.4 et M07.5), M08, M09, M45, M46	M07, M45, M46, M05, M06, M08, M09
Rhumatisme psoriasique	L40.5, M07.0, M07.3	M07
Maladies Inflammatoires Chroniques des Intestins	K50, K51, M07.4, M07.5	K50, K51
Autres comorbidités		
Événements cardiovasculaires	I20-25, I63, I50, I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, I76.1, J81	I20-25, I63
Maladie respiratoire obstructive chronique (MPOC – BPCO en anglais)	J40-44	J40-44
Maladies rénales	N18-19	N18-19
Maladies hépatiques	B15, B17-19, I85, K70-76 (excepté K76.1)	B15, B17-19, I85, K70-76
Diabètes	E10-14	E10-14
Maladies respiratoires	J40-47, J96, J98	J40-47, J96, J98
Lupus	L93.0-93.2, M32, A18.4, H01.1	L93, M32
Vascularite	L95.0-95.1, L95.8-95.9, D69.0, D89.1, H35.0, M05.2, M31.0, M31.8	L95
Dermatomyosite	M33.0-33.2, M33.9	M33
Autres traitements (Codes ATC)		
Corticostéroïdes	<i>Au moins 3 délivrances dans les 2 ans avant la date index</i> H02AB01 - H02AB07 (excepté H02AB03 et H02AB05)	
AINS	<i>Au moins 3 délivrances dans les 2 ans avant la date index</i> M01AA01, M01AB01, M01AB02, M01AB05, M01AB08, M01AB16, M01AB55, M01AC01, M01AC02, M01AC06, M01AE01 - M01AE16 (exceptés M01AE06 - M01AE08, M01AE10 et M01AE12 - M01AE15), M01AG01, M01AH01, M01AH02, M01AH05, M01AX01, M01AX05, M01AX17, M01AX21, M01AX24	

Traitements systémiques non biologiques	<p><i>Dans le cas des combithérapies : Au moins 1 délivrance dans les 30 jours suivant la délivrance d'un biomédicaments ou de l'aprémilast <u>et</u> le renouvellement des deux traitements dans les 90 jours suivant chacune des délivrances</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Methotrexate: L01BA01, L04AX03 - Acitrétine: D05BB02 - Ciclosporine: L04AD01
---	---

CIM-10: Classification Internationale des Maladies 10e; PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; ALD: Affections de longue durée; ATC: Classification Anatomique, Thérapeutique et chimique du médicament; AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

TABLEAU A5. CODES D'IDENTIFICATION DES MALADIES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES, COMORBIDITES ET DES AUTRES TRAITEMENTS D'INTERET A L'INCLUSION ET AU COURS DU SUIVI POUR LES TRAITEMENTS POUR LA PREMIERE ETUDE (RISQUE INFECTIEUX SOUS BIOMEDICAMENT DANS LE PSORIASIS)

Codes ATC et/ou 'Codes CCAM'

Traitements

- | | |
|---|--|
| Biomédica
ments | - Adalimumab: L04AB04
- Etanercept: L04AB01
- Infliximab: L04AB02
- Certolizumab: L04AB05
- Ustekinumab: L04AC05
- Secukizumab: L04AC10
- Ixekizumab: L04AC13
- Brodalumab: L04AC12
- Guselkumab: L04AC16 |
| Non
biomédica
ments | - Traitements systémiques non biologiques Methotrexate: L01BA01, L04AX03; Acitretine: D05BB02; Ciclosporine: L04AD01
- Apremilast: L04AA32
- Photothérapie 'QZRP002', 'QZRP003' |
| Anti-
inflammato
ire non
stéroïdiens
(AINS) | M01AA01, M01AB01, M01AB02, M01AB05, M01AB08, M01AB16, M01AB55, M01AC01, M01AC02, M01AC06, M01AE01 - M01AE16 (exceptés M01AE06 - M01AE08, M01AE10 et M01AE12 - M01AE15), M01AG01, M01AH01, M01AH02, M01AH05, M01AX01, M01AX05, M01AX17, M01AX21, M01AX24 |
| Topiques | - Corticostéroïdes H02AB01 - H02AB07 (exceptés H02AB03 et H02AB05)
- Dérivés de la vitamine D: D05AX02 -D05AX05, D05AX52 |

CIM-10 PMSI

Au cours du suivi

Evènement d'intérêt

COVID-19 U049, U0710, U0711, U0713, U0714, U0715, U109

CIM-10 PMSI ou ALD

Dans les 5ans avant la date index

Codes ATC et/ou 'Codes CCAM'

Maladies inflammatoires associées*

Spondylar
hrite
ankylosant
e

M08.1, M45, M46

Rhumatis
me
psoriasiqu
e

M07 (exceptés M07.4 et M07.5)

Rhumatis
mes
inflammat
oires

M06, M08 (excepté M08.1), M09

Maladies
Inflammat
oires
Chronique
s des
Intestins
(MICI)

K50, K51, M07.4, M07.5

Comorbidités*

Evénement
s

cardiovasc
ulaires
majeurs

Maladies 20, I200+0, I21 – I24
coronarien
nes

AVC I60 – I64, I67 – I69

Hypertensi
on

Au moins 3 remboursements pour un antihypertenseur C02 en 2019

Maladie J40 – J47, J96 (excepté J96.0 ou J96.9),
pulmonair J98
e
obstructive
chronique

Au moins 3 remboursements R03 en 2019

Maladies B18, I85, K70 – F76, Z94.4
hépatiques

J05AF08, J05AF10, J05AF11 ou 1 remboursement au même moment d'un interféron + ribavirine en 2019 ou 1 remboursement d'un antiviral à action direct (AAD) contre l'hépatite C (VHC) en 2019 ou 1 remboursement pour un génotypage du VHC en 2019 ou 3 remboursements recherchant pour une PCR quantitative l'ARN du VHC ou 2 remboursements recherchant pour une PCR quantitative l'ARN du VHC + 1 diagnostic d'une fibrose hépatique.

Maladies
métaboliqu
es

Diabètes E10 – E14, G59.0, G63.2, G73.0, G99.0,
H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6,
N08.3

Au moins 3 remboursements A10 (excepté A10BX06) en 2019

Obésité E66 (exceptés
'E6603', 'E6613', 'E6683', 'E6693')

HFCA001, HFCC003, HFFA001, HFFA011, HFFC004, HFFC018, HFGC900,
HFKA001, HFKA002, HFKC001, HFMA009, HFMA010, HFMA011, HFMC006,
HFMC007, HFMC008, HGCA009, HGCC027

Cancer	C50, D01 (cancer du sein) C18 – C20, D01.0, D01.1, D01.2 (cancer du côlon) C33, C34, D02.1, D02.2 (cancer du poumon) C61, D07.5 (cancer de la prostate) "C" (exceptés C50 pour les femmes, C18, C19, C20, C61, C33, C34) or D00 à D09 (exceptés D05 pour les femmes, D01.0, D01.1, D01.2, D07.5, D02.1, D02.2)	G03HA01, L01CD04, L01XX11, L02AA01, L02AA04, L02AE01, L02AE02, L02AE03, L02AE04, L02AE05, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02BX02, L02BX03, V10BX01, V10XX (cancer de la prostate)
Maladies psychologiques	F20 – F25, F28, F29, F30 – F34, F38 – F45, F48, F80 – F84, F88 – F95, F98	Au moins 3 remboursements N06A (excepté CIP13 3400933338022), N05AN01, CIP13 3400934876233, 3400934876691, 340093544427, N03AG02, ATC N05A (exceptés N05AL06, CIP13 3400932896332) en 2019
Maladies neurologiques	Q90, F00 à F03, F05.1, F70 – F73, F78, F79, G20, G30, G35, G40, G41, G70 – G73, G82,	Au moins 3 remboursements en 2019: L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, N07XX07, N07XX09, CIP13 3400933284398, N04BA02, N04BA03, N04BC01, N04BC02, N04BC04, N04BC07, N04BD01, N04BD02, N04BX01, N04BX02 (exceptés CIP7 3644494, 3644502, 3644525, 3644548, 3914841, 3918394, 3918402, 3918425, 3918448, 3927163, 3927217, 3927269, 3927298, 3933442, 3933502, 3933583, 3933637, 3935079, 3935263, 3935346, 3005943), or N06DA, N06DX01 en 2019 or en 2018

**Définitions utilisées basées sur celle de la table référentielle COVID (PATIENT_COVID_TOP_CARTO et REF_TOP_LABEL_G7)*

CIM-10: Classification Internationale des Maladies 10e; PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; ALD: Affections de longue durée; ATC: Classification Anatomique, Thérapeutique et chimique du médicament ; CIP : Code Identifiant de Présentation à 7 ou 13 chiffres (donné ici quand traitement(s) spécifique(s) de la classe ATC)

**TABLEAU A6. CODES D'IDENTIFICATION DES EXPOSITIONS, MALADIES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES, COMORBIDITES ET DES AUTRES
TRAITEMENTS D'INTERET A L'INCLUSION POUR LA SECONDE ETUDE (FORMES GRAVES DE COVID-19 DANS LE PSORIASIS)**

Cox classique ajusté* RISQUE D'HOSPITALISATION POUR COVID-19 RISQUE DE DECES A L'HOPITAL POUR COVID-19

**Variables
d'ajustement**

Covariables incluses dans le score de propension HR_a IC95% p-valeur HR_a IC95% p-valeur

Première période : Février à Juin 2020, N= 1 326 312

Age	1.03	1.03–1.04	<10 ⁻⁴	1.09	1.08–1.10	<10 ⁻⁴
Sexe	1.31	1.23–1.40	<10 ⁻⁴	2.09	1.79–2.45	<10 ⁻⁴
Evènements cardiovasculaires majeurs	1.35	1.25–1.47	<10 ⁻⁴	1.35	1.15–1.59	<10 ⁻³
Hypertension	1.14	1.06–1.23	<10 ⁻³	1.24	1.04–1.47	0.01
Maladies métaboliques	1.70	1.59–1.83	<10 ⁻⁴	1.73	1.48–2.01	<10 ⁻⁴
Maladies pulmonaires obstructives	1.66	1.54–1.80	<10 ⁻⁴	1.56	1.32–1.85	<10 ⁻⁴
Maladies hépatiques	1.74	1.48–2.05	<10 ⁻⁴	2.08	1.48–2.94	<10 ⁻⁴
Cancers	1.77	1.59–1.97	<10 ⁻⁴	2.26	1.85–2.75	<10 ⁻⁴
Maladies neurologiques	2.92	2.66–3.20	<10 ⁻⁴	3.54	2.98–4.21	<10 ⁻⁴

Seconde période: Octobre à Décembre 2020, N= 1 289 962

Age	1,05	1,04–1,05	<10 ⁻⁴	1,11	1,10–1,12	<10 ⁻⁴
Sexe	1,56	1,46–1,67	<10 ⁻⁴	2,41	2,03–2,85	<10 ⁻⁴

Evènements cardiovasculaires majeurs	1,37	1,26–1,49	<10 ⁻⁴	1,75	1,49–2,06	<10 ⁻⁴
Hypertension	1,14	1,05–1,23	<10 ⁻³	1,14	0,95–1,37	0.15
Maladies métaboliques	1,77	1,65–1,91	<10 ⁻⁴	1,81	1,55–2,12	<10 ⁻⁴
Maladies pulmonaires obstructives	1,86	1,71–2,01	<10 ⁻⁴	1,89	1,59–2,25	<10 ⁻⁴
Maladies hépatiques	1,97	1,66–2,32	<10 ⁻⁴	2,63	1,86–3,71	<10 ⁻⁴
Cancers	1,43	1,27–1,61	<10 ⁻⁴	2,00	1,60–2,49	<10 ⁻⁴
Maladies neurologiques	2,43	2,20–2,67	<10 ⁻⁴	3,06	2,55–3,67	<10 ⁻⁴

IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HR_a: hazard ratio ajusté.

**Ajustement également sur l'index de déprivation et lieu de résidence*

TABLEAU A7. MODELE DE COX CLASSIQUE AJUSTE DE LA SECONDE ETUDE (FORMES GRAVES DE COVID-19 DANS LES PSORIASIS) :

RESULTATS DES COVARIABLES INCLUSES DANS LE SCORE DE PROPENSION

	CIM-10 PMSI ou ALD	ATC Codes
Maladies inflammatoires associées		
<i>Dans les 2ans avant la date index</i>		
Maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI)	K50, K51, M07.4, M07.5	.
Rhumatisme psoriasique	L40.5, M07.0, M07.3	.
Indice de Charlson		
Diabètes	E100, E101, E106, E108, E109, E110, E111, E116, E118, E119, E120, E121, E126, E128-E131, E136, E138-E141, E146, E148, E149	Reimbursement on at least 3 occasions: - insulins: codes A10AB01 to A10AB06, A10AC01 to A10AC04, A10AD01 to A10AD05, A10AE01 to A10AE05, A10AE30 and A10AE56 - oral antidiabetic drugs: A10BA02, A10BB01 to A10BB12, A10BD02 to A10BD10, A10BF01 and A10BF02, A10BG02 A10BG03, A10BH01 to A10BH03, A10BX01 to A10BX03 and A10BX05, A10BX06 and A10BX08
Diabetes with end-organ damage♦	E102-E105, E107, E112-E115, E117, E122-E125, E127, E132-E135, E137, E142-E145, E147	.
Myocardial infarction	I21, I22, I252, I255	.
Congestive heart failure	I110, I130, I132, I50	.
Peripheral vascular disease	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959 EDAF003, EDAF006, EDLF004, EDLF007,	.

	EDPF006, EEAF002, EEAF004, EEAF006, EELF002, EEPF001	
Hemiplegia	G041, G114, G801, G802, G81, G82, G830, G831- G834, G839	.
Cerebrovascular disease	G45, G46, H340, I60-I69	.
Dementia	F00-F03, F051, G30, G311	Reimbursement on at least 3 occasions: N06DA, N06DX01
Connective tissue disease	M05, M06, M315, M32, M33, M34, M351, M353, M360	.
Chronic pulmonary disease	I278, I279, J40-J47, J60, J67, J684, J701, J703	Reimbursement on at least 2 occasions: - inhaled beta-2-agonists: R03AB03, R03AC02 to R03AC04, R03AC08, R03AC12 and R03AC13 codes, R03AC18 and R03AC19, R03AK06 to R03AK08, R03AK10 and R03AK11, R03AL01 to R03AL04 - inhaled corticosteroids: R03BA01 to R03BA03 and R03BA05, R03BA07, R03BA08 - inhaled anticholinergics: R03BB01, R03BB02, R03BB04, R03BB06, R03BB07 - others inhaled drugs: R03BC01, R03BC03 - systemic therapies: R03CC02, R03CC03, R03CC12, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DC03,

R03DX05

Ulcer disease	K25-K28	.
Mild liver disease	B18, K700-K703, K709, K713, K715, K717, K73, K74, K760, K762-K764, K768, K769, Z944	.
Moderate or severe liver disease	I850, I859, I864, I982, K704, K711, K721, K729, K765- K767	.
Moderate or severe renal disease	I120, I131, N032-N037, N052-N057, N18, N19, N250, Z490, Z491, Z492, Z940, Z992 JAEA003, HNEA002, JVJB001, JVJF004, JVJF008, JVRP004, JVRP007, JVRP008, YYYY007, 2121-2129, 2131, 2132, 2134-2140, 2142-2146,2334,	.
Any tumor (including lymphoma and leukemia except for malignant neoplasm of skin)	C00-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C58, C60- C76, C81-C85, C88, C90-C97	.
Metastatic solid tumor	C77-C80	.
HIV-AIDS	B20-B22, B24, Z21	.
Other comorbidities		
Dyslipidemia without associated pathology: <i>no code for coronary heart disease or stroke or heart failure or atherosclerosis of arteries of extremities or chronic end-stage kidney failure or diabetes</i> **	.	Reimbursement on at least 3 occasions: - statins: C10AA, C10BA, C10BX - fibrates: C10AB - other lipid-lowering agents: C10AC, C10AD, C10AX

Other hospital discharge diagnosis related to tobacco	F17, Z71.6, Z72.0	.	.	Reimbursement on at least 3 occasions: - nicotine: N07BA01 - varenicline: N07BA03 - cytisine: N07BA04
--	-------------------	---	---	--

Morbid or complicated obesity	E66	.	.	
	Medical acts in the year n to n-5: HFCA001, HFCC003, HFFA001, HFFA011, HFFC004, HFFC018, HFMA009, HFMA010, HFMC006, HFMC007, HGCA009, HGCC027, HFLE002, HFLC900, HFGC900, HFKC001, HFKA002, HFMC008, HFMA011, HFKA001			

Autres traitements

Corticostéroïdes

Au moins 3 délivrances dans les 2 ans avant la date index
H02AB01 - H02AB07 (excepté H02AB03 et H02AB05)

AINS

Au moins 3 délivrances dans les 2 ans avant la date index
M01AA01, M01AB01, M01AB02, M01AB05, M01AB08, M01AB16, M01AB55, M01AC01, M01AC02, M01AC06, M01AE01 - M01AE16 (exceptés M01AE06 - M01AE08, M01AE10 et M01AE12 - M01AE15), M01AG01, M01AH01, M01AH02, M01AH05, M01AX01, M01AX05, M01AX17, M01AX21, M01AX24

Traitements
systémiques
non biologiques

Dans le cas des combithérapies : Au moins 1 délivrance dans les 30 jours suivant la délivrance d'un biomédicaments et le renouvellement des deux traitements dans les 90 jours suivant chacune des délivrances

- Methotrexate: L01BA01, L04AX03
- Acitrétine: D05BB02
- Ciclosporine: L04AD01

* Recorded during the 12 months before inclusion.

** Use of disease definition algorithms developed by the French National Health Insurance Fund for Employees.

• The definition of diabetes with end-organ damage was completed by identification of diabetes plus at least one of the following conditions: myocardial infarction, moderate or severe renal disease, or cerebrovascular disease.

ICD-10: International Classification of Diseases, 10th edition; LTD: long-term disease; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; IBD: inflammatory bowel disease; HIV-AIDS: Human immunodeficiency virus-acquired immunodeficiency syndrome

TABLEAU A8. CODES D'IDENTIFICATION DES EXPOSITIONS, MALADIES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES, COMORBIDITES ET DES AUTRES TRAITEMENTS D'INTERET A L'INCLUSION POUR LA TROISIEME ETUDE (INFECTION GRAVE PULMONAIRE, VACCINATION PNEUMOCOCCIQUE ET BIOMEDICAMENT DANS LE PSORIASIS)

	Initiant de l'apremilast		Initiant un biomédicament	
N (%)	14 296	41.7	20 023	58.3
Exposés	2 146	15.0	12 180	60.8
<i>1 vaccin VPP23 seul</i>	1 198	55.8	6 726	55.2
<i>Au moins 2 VPP23</i>	495	23.1	2 162	17.8
<i>Seulement la séquence VPC13 suivi du VPP23</i>	453	21.1	3 292	27.0
Durée médiane du suivi en mois [IQR]	7.3	[4.2-14.4]	13.7	[7.0-30.1]
Variables sociodémographiques				
Age moyen ± SD (années)	53.9	14.7	49.5	13.7
Femmes	6 211	43.5	9 444	47.3
Couverture maladie universelle complémentaire (NA=54 [0.2%])	973	6.8	1 866	9.3
Maladies inflammatoires associées				
Maladies inflammatoires chroniques des Intestins	49	0.3	2 276	11.4
Rhumatisme psoriasique	96	0.7	1 838	9.2
L'indice de Charlson				
1	10 115	70.8	13 717	68.5
2	3 527	24.7	5 726	28.6
3	514	3.6	485	2.4
4	140	1.0	95	0.5
Traitements et hospitalisation liés à l'usage de tabac	564	4.0	1 383	6.9
Antécédents de traitements (dans les 2ans)				

Au moins 1 traitement systémique non biologique	6 219	43.5	11 861	59.2
<i>Méthotrexate</i>	3 376	23.6	10 336	51.6
<i>Cyclosporin</i>	183	1.3	1 057	5.3
<i>Acitretine</i>	3 237	22.6	2 068	10.3
Au moins 3 corticostéroïdes	5 773	40.4	10 230	51.1
Au moins 3 AINS	8 917	62.4	13 791	68.9
Aucuns de ces traitements	2 141	15.0	1 527	7.6

TABLEAU A9. DIFFERENCE DE CARACTERISTIQUES ENTRE LES INITIATEURS D'APREMILAST ET CEUX INITIANT UN BIOMEDICAMENT