

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 septembre 2016

Date d'examen par la Commission : 7 septembre 2016

alitrétinoïne

TOCTINO 10 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 389 600 8 2)

TOCTINO 30 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 389 602 0 4)

Laboratoire GSK

Code ATC	D11AH04 (médicament utilisé dans la dermatite, exclus corticostéroïdes)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Listes concernées	Sécurité sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16 octobre 2008 (procédure décentralisée)										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale. Uniquement prescrit par ou sous la surveillance de dermatologues ou de médecins ayant une parfaite connaissance des risques liés à l'utilisation des rétinoïdes systémiques et de la surveillance qu'elle impose. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) : ▪ La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente ; ▪ La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription ; ▪ La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription ; ▪ La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent sur l'ordonnance : - lors de la première prescription : Signature de l'accord de soins et de contraception. Mise en place d'une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse. - lors des prescriptions suivantes : Poursuite d'une contraception efficace. Evaluation du niveau de compréhension de la patiente. Date du test de grossesse.										
Classification ATC	<table><tr><td>D</td><td>Médicaments dermatologiques</td></tr><tr><td>D11</td><td>Autres préparations dermatologiques</td></tr><tr><td>D11A</td><td>Autres préparations dermatologiques</td></tr><tr><td>D11AH</td><td>Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes</td></tr><tr><td>D11AH04</td><td>alitrétinoïne</td></tr></table>	D	Médicaments dermatologiques	D11	Autres préparations dermatologiques	D11A	Autres préparations dermatologiques	D11AH	Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes	D11AH04	alitrétinoïne
D	Médicaments dermatologiques										
D11	Autres préparations dermatologiques										
D11A	Autres préparations dermatologiques										
D11AH	Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes										
D11AH04	alitrétinoïne										

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité TOCTINO suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription PMS France.

Dans son avis du 29 avril 2009 concernant l'inscription de TOCTINO, la Commission a souhaité « disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains et traités par TOCTINO. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio- professionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ;

- les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ;
- les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- l'impact du traitement sur la morbidité, la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription PMS France.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. »

04 POSOLOGIE

« Les prescriptions de TOCTINO à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance de TOCTINO devraient être réalisés le même jour. La délivrance de TOCTINO doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription.

La posologie quotidienne recommandée pour TOCTINO est de 10 mg - 30 mg.

La dose (de départ) est de 30 mg en une prise quotidienne. L'utilisation de la dose de 10 mg par jour peut être réservée aux patients chez lesquels les effets indésirables de la dose à 30 mg ne sont pas tolérables.

Les résultats d'études, évaluant les doses quotidiennes de 10 mg et de 30 mg, montrent que les deux doses ont permis de faire disparaître les symptômes de la maladie. La dose de 30 mg a été associée à une réponse plus rapide et à un taux de réponse plus élevé. La dose de 10 mg a été associée à une incidence inférieure des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Une cure de TOCTINO peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement doit être envisagé pour les patients présentant toujours une atteinte sévère après 12 semaines de traitement. En cas de rechute, les patients peuvent bénéficier de cures supplémentaires de TOCTINO.

Les capsules doivent être prises au moment du repas, une fois par jour.

TOCTINO ne doit pas être prescrit si l'eczéma du patient peut être contrôlé par des pratiques habituelles incluant la protection de la peau, l'évitement des allergènes et irritants et l'utilisation de dermocorticoïdes puissants.

Chez l'enfant :

L'utilisation de TOCTINO n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. »

05 Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	15 octobre 2014
Indication	« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. »
SMR	SMR important
ASMR	En l'absence de données de comparaison à un dermocorticoïde puissant ou en association avec un dermocorticoïde puissant, ce qui permettrait de vérifier que l'échec au dermocorticoïde puissant n'est pas dû à une mauvaise observance du traitement et d'évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par dermocorticoïde puissant en association ou non avec l'alitrétinoïne chez des patients déjà en échec aux dermocorticoïdes puissants, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

Date de l'avis	29 avril 2009
Indication	« TOCTINO est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. »
SMR	Le service médical rendu est important
ASMR	En l'absence de données de comparaison à un dermocorticoïde puissant ou en association avec un dermocorticoïde puissant, ce qui permettrait de vérifier que l'échec au dermocorticoïde puissant n'est pas dû à une mauvaise observance du traitement et d'évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement par dermocorticoïde puissant en association ou non avec l'alitrétinoïne chez des patients déjà en échec aux dermocorticoïdes puissants, TOCTINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
Etudes demandées	« La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients atteints d'eczéma chronique sévère des mains et traités par TOCTINO. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement : - les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio-professionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ; - les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ; - les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ; - l'impact du traitement sur la morbidité, la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ; - la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement. »

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

TOCTINO est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Des spécialités sont indiquées dans la dermatite atopique et sont utilisées hors AMM en seconde intention dans le traitement de l'eczéma en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.

Il s'agit des immunosuppresseurs par :

- voie orale : ciclosporine (NEORAL, SANDIMMUM),
- voie locale : tacrolimus (PROTOPIC 0,03% et 0,1%) et pimécrolimus (ELIDEL 1%, non inscrit sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités).

06.2 Autres technologies de santé

La photothérapie et la PUVAthérapie peuvent être utilisées en cas d'échec aux dermocorticoïdes puissants.

► Conclusion

La photothérapie, la PUVAthérapie et les immunosuppresseurs systémiques et locaux sont des comparateurs cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 29 avril 2009, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription PMS France, réalisée en France du 01/11/2010 au 02/12/2015. Des résultats intermédiaires en fin de traitement (environ 6 mois après l'inclusion du dernier patient) ont été précédemment fournis par le laboratoire et examinés par la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription (voir avis du 15 octobre 2014).

07.1 Méthodes

L'étude PMS France est une étude multicentrique nationale, observationnelle, prospective et non comparative.

Etude PMS France	
Objectif principal de l'étude	Etude visant à documenter, en situation réelle de traitement par TOCTINO : ▪ le profil des patients traités par TOCTINO : caractéristiques sociodémographiques et professionnelles, anamnèse de l'eczéma chronique sévère et de sa prise en charge thérapeutique, caractéristiques actuelles (scores PGA¹ et mTLSS²) ; ▪ les conditions d'utilisation de TOCTINO : posologie, fréquence et durée du traitement, nature des traitements associés, règles d'hygiène de vie, conditions de surveillance du traitement et du Plan de Gestion de Grossesse (PPG) chez la femme en âge de procréer ; ▪ l'efficacité de TOCTINO et sa rémanence au long cours (24 mois) ; ▪ la tolérance et la sécurité d'emploi de TOCTINO ; ▪ les facteurs influençant l'efficacité de TOCTINO, sa rémanence au long cours (24 mois) et sa tolérance ; ▪ les conséquences socio-économiques et médico-économiques de l'eczéma chronique sévère.
Méthode	Etude pharmaco-épidémiologique, observationnelle, prospective, non comparative, nationale multicentrique, réalisée chez le dermatologue (hôpital et ville), chez des femmes et des hommes ayant un eczéma chronique des mains et susceptibles de bénéficier d'un traitement par TOCTINO.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : novembre 2010 – décembre 2012 Gel définitif de la base : 2 décembre 2015 Etude d'une durée de 24 mois, comportant 2 périodes : - une première période de traitement de 12 à 24 semaines (M3 à M6) et, - une période de suivi jusqu'au terme des 24 mois (18 mois suivant l'arrêt du traitement par TOCTINO) Visites à M0, M3, M6, M9, M12, M18 et M24
Critères d'inclusion des patients	Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans, atteints d'eczéma chronique des mains pour lesquels le dermatologue a jugé utile et nécessaire de débiter un traitement par TOCTINO dans le respect des conditions de l'AMM.
Critères de non inclusion des patients	Aucun critère de non-inclusion, hormis le fait de ne pas accepter de participer à l'étude, ou d'être inclus dans une autre enquête épidémiologique ou dans un essai thérapeutique.
Echantillon des médecins prescripteurs	La représentativité de l'échantillon a été assurée par le recrutement par un tirage au sort stratifié par région à partir du fichier des dermatologues français. Une première liste de 330 dermatologues a été ainsi sélectionnée pour parvenir au recrutement de 110 dermatologues, ce nombre tenant compte d'un désistement de 10 % des

¹ Physicians Global Assessment mesuré grâce à une échelle d'évaluation à 5 niveaux : mains saines, quasiment saines, atteintes faible, atteinte modérée et atteinte sévère (annexe 1).

² modified Total Lesion Syndrome Score évaluant sur 4 niveaux 7 symptômes de l'eczéma chronique des mains (annexe 2).

		dermatologues pour arriver à 100 dermatologues actifs. Dans chaque région, les médecins avaient été contactés afin de savoir 1) s'ils avaient une activité professionnelle rendant possible l'inclusion sur une période de 12 mois des 4 premiers patients qui se présentent en consultation, ayant un eczéma chronique des mains et 2) s'ils acceptaient de participer à l'étude. Si les deux conditions n'étaient pas remplies, l'étude était proposée au suivant de la liste régionale jusqu'à obtention du nombre requis pour chaque région. Si le pourcentage des dermatologues remplissant les deux conditions était inférieur à 33 %, une liste complémentaire de 300 dermatologues devait être établie par tirage au sort.
Traitements étudiés		TOCTINO 10 mg ou 30 mg/jour prescrit en pratique réelle.
Critère de jugement principal		Pourcentage de patients en rémission un an après l'arrêt du traitement et à 24 mois chez les patients répondeurs sur la base du score PGA (mains saines, presque saines, atteinte légère < 10 %).
Parmi les critères de jugement secondaires		▪ <u>Critères secondaires d'efficacité :</u> - évaluation du taux de répondeurs au traitement (« mains saines/presque saines ») sur la base du PGA ; - description de l'évolution du PGA et du mTLSS (réduction des symptômes) sous l'effet de la prescription initiale de TOCTINO, délai d'obtention d'une réponse thérapeutique, durée moyenne des rémissions initiales ; - fréquence des reprises du traitement chez les patients répondeurs initiaux ayant rechuté ; détermination chez ces patients des taux de réponse (selon PGA) au retraitement, du délai d'obtention d'une réponse thérapeutique, des taux de rémissions au terme de l'étude ; - description de l'évolution de la qualité de vie (SKINDEX³) des patients sous traitement. ▪ <u>Autres critères secondaires :</u> - profil des patients traités par TOCTINO ; - conditions d'utilisation de TOCTINO dont, conditions de surveillance du traitement et du PPG chez la femme en âge de procréer ; - tolérance et sécurité d'emploi de TOCTINO ; - facteurs influençant l'efficacité de TOCTINO, sa rémanence au long cours (24 mois) et sa tolérance.
Calcul de l'effectif		Afin d'obtenir un taux de rémission durable de 24,5 % au terme de l'étude (hypothèse issue des résultats de l'étude pivot du dossier d'AMM – Etude BACH), avec une précision absolue d'au moins 5 %, 284 patients devaient être inclus. Ce nombre a été augmenté à 400 pour tenir compte de 25 % de perdus de vue et/ou d'arrêt prématuré de l'étude sur 18 mois.
Gestion des données manquantes		Un suivi sur site a été mis en place. Il était prévu une visite pour 62 centres actifs (soit 56 % des 109 centres actifs, centres hospitaliers, centres avec plus de 5 patients, centres dont le retour des questionnaires n'était pas suffisant). Au total, ces 62 centres ont inclus 70 % des patients (282/403). Il a été demandé aux patients d'accepter le principe d'un contact téléphonique par l'assistant de recherche clinique pendant la période de suivi après l'arrêt du traitement. Concernant le suivi du plan de prévention des grossesses (PPG), une fiche de « tracking des grossesses » a été envoyée afin de s'assurer qu'il n'y avait pas eu de grossesse 1 mois avant le traitement, pendant le traitement, et 5 semaines après l'arrêt du traitement. Cette fiche a permis de recueillir le statut de la femme, en âge de procréer ou non afin de définir la population d'analyse du PPG.

³ SKINDEX : échelle de qualité de vie évaluant 3 dimensions, émotion, symptômes et fonctionnement. Les réponses aux questions posées sont cotées de 0 à 4 (0 = jamais, 1 = rarement, 2 = de temps en temps, 3 = souvent et 4 = tout le temps). Le score de chaque dimension est la moyenne des réponses à chaque question de cette dimension. Les scores sont transformés en pourcentages. L'impact en termes de qualité de vie est d'autant plus important que le score est élevé.

07.2 Résultats

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 413 patients inclus initialement, 394 ont été retenus pour l'analyse à l'inclusion et 279 pour l'analyse d'efficacité en fin de traitement (patients pour lesquels on dispose des données à la fin de la 1^{ère} cure, soit 70,8 % des patients retenus pour l'analyse à l'inclusion).

Les raisons de non-inclusion dans la population d'analyse ont été :

- le traitement par TOCTINO n'a jamais été pris (n=11) ;
- impossibilité de calculer la durée de la 1^{ère} cure (n=92) ;
- patients présents à l'inclusion mais ne revenant à aucune autre visite et pour lesquels un bilan de fin d'essai est présent mais sans données cliniques en fin de traitement (n=11) ; durée de 1^{ère} cure établie mais pas de données cliniques en fin de traitement car aucune visite ne correspond à la fin de la 1^{ère} cure (n=1).

Caractéristiques sociodémographiques

Les patients inclus (n=394) étaient majoritairement des hommes (54,8 %) et âgés de 45,1 ans en moyenne. Ils étaient en activité professionnelle pour 75,2 % d'entre eux (même si en arrêt maladie pour incapacité temporaire de travail), 13,6 % étaient retraités, 9,1 % sans situation professionnelle, 1,6 % en incapacité permanente partielle liée à l'ECM et 0,8 % en incapacité permanente totale du fait de l'ECM.

L'étiologie de l'ECM était professionnelle dans 21,6 % des cas et 9,1 % des patients étaient, du fait de l'ECM, en réorientation professionnelle.

Caractéristiques de l'ECM

Les formes hyperkératosiques (plus enclines à répondre au traitement par TOCTINO) ± associées à un autre phénotype étaient majoritaires (65,5 %). Les formes dyshydrosiques seules représentaient 16,4 % et les formes acropulpiteuses seules 12,3 % des cas.

Pour 39,5 % des patients, il existait une autre localisation de l'eczéma, en particulier aux pieds dans 37,3 % des cas.

L'ancienneté de l'ECM était de 7,0 ans en moyenne avec une durée moyenne de l'épisode en cours de 18,8 mois (médiane 6,0 mois). Les patients avaient en moyenne 7,2 poussées par an (médiane : 5 poussées).

Traitements antérieurs

Les patients avaient reçu antérieurement un dermocorticoïde d'action forte ou très forte dans 92,1 % des cas, avec une durée moyenne totale d'utilisation de 16,4 mois et une fréquence moyenne de poussées sous traitement de 6,7 par an. Un arrêt des dermocorticoïdes a été observé chez 80,2 % des patients pour cause de perte d'efficacité.

Seize pour cent des patients avaient reçu un traitement systémique, dont 5,9 % un rétinoïde (acitrétine), 3,0 % un antihistaminique, 2,3 % du méthotrexate et 1,5 % de la ciclosporine. La durée moyenne d'utilisation des traitements systémiques a été de 9,1 mois, avec une fréquence de 6,3 poussées annuelles sous traitement. Les raisons d'arrêt des traitements systémiques étaient pour 65,0 % des patients une perte d'efficacité, et pour 13,3 % une intolérance au traitement.

Des séances de PUVAthérapie/photothérapie avaient été utilisées chez 4,1 % des patients.

Sévérité de l'ECM à l'inclusion en termes de qualité de vie et de retentissement socio-professionnel

- Le score PGA était coté « sévère » et « modéré » à l'inclusion pour 48,5 % (191/394) et 45,4 % (179/394) des patients respectivement.
- Le score de sévérité mTLSS moyen était de $11,2 \pm 3,0$ (n=382, données manquantes (DM)=12).
- Score de qualité de vie selon l'échelle SKINDEX : score moyen total de $48,6 \% \pm 18,1 \%$ (n=328, DM=66) et score moyen sur la dimension symptômes de $70,5 \% \pm 15,8 \%$.

- Le retentissement de l'ECM sur la vie quotidienne :

Évalué sur une échelle de 0 à 10, selon 4 dimensions :

- $5,4 \pm 3,0$ pour le retentissement social (n=390, DM=4),
- $6,9 \pm 2,6$ pour le retentissement professionnel, pour les patients en activité professionnelle (n=279, DM=3),
- $4,7 \pm 3,2$ pour le retentissement familial (n=390, DM=4),
- $5,0 \pm 3,4$ pour le retentissement affectif (n=389, DM=5).

Conséquences sociales et médico-économique de l'ECM :

- Des arrêts de travail chez 20,6 % (n=222) des patients en activité professionnelle ont été observés dans les 6 mois précédant la prise de TOCTINO, la durée médiane était de 15 jours (moyenne : 40,9 jours, min-max : 3-252),
- 91,3 % des patients (soit 359 patients) ont eu recours à au moins une consultation au cours des 6 derniers mois pour leur eczéma. Le nombre moyen de consultations a été de $3,0 \pm 2,4$ chez le médecin généraliste et de $2,7 \pm 1,8$ chez le dermatologue.

Exposition au traitement

La durée de la prescription initiale était de $37,2 \pm 18,7$ jours, avec une médiane de 30 jours. La dose a été de 30 mg pour 85,8 % des patients, de 10 mg pour 14,0 % des patients ; un seul patient (0,3 %) a reçu une prescription de traitement à une dose de 40 mg.

Un autre traitement était associé à la première prescription de TOCTINO chez 84,3 % des patients : 81,7 % ont reçu un émollient, 50,3 % un dermocorticoïde, 1,0 % de la photothérapie.

La durée de première cure a été de 5,4 mois en moyenne, 4,9 mois en médiane ($IC_{95\%} = [4,9 ; 5,8]$, n=279).

La durée de de la 1^{ère} cure de TOCTINO a été < 3 mois chez 81 patients (29 % de la population d'analyse : n=279), entre 3 et 6 mois pour 119 patients (42,7 %) et > 6 mois pour 79 patients (28,3 %).

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement chez les patients ayant eu une durée de 1^{ère} cure inférieure à 3 mois (n=81) étaient les événements indésirables seuls (37,0 % des arrêts), une guérison seule (22,2 %) et une efficacité insuffisante seule (21,0 %).

On ne dispose pas des données concernant le nombre de cures au cours des 24 mois de l'étude.

► Critère de jugement principal

Dans le protocole, la réponse au traitement est définie par un PGA « mains saines, presque saines, atteinte légère <10 % » après 24 mois (visite finale) chez les patients en rémission après la 1^{ère} cure. Les résultats sur ce critère ne sont pas fournis dans le rapport de l'étude. Toutefois, un PGA « mains saines, presque saines » (critère de jugement secondaire de l'étude) est plus classiquement utilisé dans les études.

► Critères de jugement secondaires

Évaluation de l'efficacité selon le PGA

Parmi les 274 patients dont on connaît la durée de la première cure et la valeur du PGA au terme de la première cure, 112 patients soit 40,9 % étaient répondeurs en fin de première cure (DM=5).

Parmi ces patients :

- 51 (sur les 112 soit 45,5%) sont présents à M12 et 41 d'entre eux (80,4%) sont toujours en rémission,
- 46 (sur les 112 soit 41,1%) sont présents à M24 et 36 d'entre eux (78,3%) sont toujours en rémission.

Le pourcentage des patients répondeurs a varié en fonction de la durée de la première cure, allant de 16,5 % (durée de première cure de moins de 3 mois) à 58,4 % (durée de première cure de plus de 6 mois) (Tableau 1).

Tableau 1 : Taux de répondeur (PGA) à « fin de traitement » en fonction de la durée de première cure (N=279)

	Moins de 3 mois		[3 - 6] mois		Plus de 6 mois		Total	
Taux de Répondeurs (PGA = quasiment sain, sain)	n	(%)	n	%	n	%	n	%
Non	66	83,5	64	54,2	32	41,6	162	59,1
Oui	13	16,5	54	45,8	45	58,4	112	40,9
Total	79	100,0	118	100,0	77	100,0	274	100,0

Données Manquantes (DM)=5

Evaluation du score mTLSS et du taux de rechutes

La variation de la symptomatologie quantifiée par le score mTLSS entre le début et la fin de la première cure de traitement est statistiquement significative ($p < 0,0001$), avec une réduction du score d'environ 50 % (tableau 2).

Tableau 2 : Evolution du mTLSS, entre début et fin de traitement (n=279) (moyenne $\pm$ EC ; IC_{95%})

Population de l'analyse à fin de traitement (N=279)						
	n	DM	Inclusion	Fin de traitement	Différence	p (Test de Student)
Evolution du mTLSS	259	20	11,4 (3,0) [11,0 ; 11,7]	5,0 (4,3) [4,5 ; 5,6]	6,4 (4,5) [5,9 ; 7,0]	$p < 0,0001$

La rechute était définie par une valeur du score mTLSS supérieure à 75 % du score à l'inclusion pour les patients répondeurs en fin de première cure ; cette rechute intervenant après la fin de première cure.

Parmi les 112 patients répondeurs en fin de première cure et pour lesquels on dispose au moins d'une évaluation du mTLSS, 16 patients soit 19,0 % ont fait une rechute dans un délai médian de 122 jours.

Evaluation de la qualité de vie selon le score SKINDEX et retentissement socio-professionnel (tableau 3)

Le score de qualité de vie s'est amélioré de façon statistiquement significative entre l'inclusion et la fin de traitement, passant de $48,8 \pm 18,1$ % à $27,1 \pm 27,1$ % ($p < 0,0001$) (n=194, DM=85). Cette amélioration est également statistiquement significative pour l'ensemble des sous-score (émotion, symptômes, fonctionnement ; $p < 0,001$).

De même, les scores de retentissement socio-professionnel en « fin de traitement » ont diminué de façon significative ($p < 0,001$) par rapport à l'inclusion.

Tableau 3 : Evolution des scores SKINDEX et socio-professionnel, entre l'inclusion et la « fin de traitement » (moyenne $\pm$ EC ; IC_{95%})

Population de l'analyse à fin de traitement (N=279)						
SKINDEX	n	DM	Inclusion	Fin de traitement	Différence	p (Test de Student)
Score total	194	85 ¹	$48,8 \pm 18,1$ [46,4 ; 51,1]	$27,1 \pm 23,2$ [24 ; 30,1]	$22,9 \pm 21,2$ [19,9 ; 25,9]	$< 0,0001$
Sous score émotion	224	55	$48,3 \pm 22,4$ [45,6 ; 51]	$28,1 \pm 25,8$ [24,8 ; 31,4]	$20,2 \pm 25,3$ [16,9 ; 23,6]	$< 0,0001$
Sous score symptômes)	236	43	$71,4 \pm 15,6$ [69,5 ; 73,3]	$41,7 \pm 28,3$ [38,1 ; 45,2]	$30,1 \pm 27,1$ [26,6 ; 33,6]	$< 0,0001$

Sous score fonctionnement	220	59	37,3 ± 22,1 [34,5 ; 40]	20,2 ± 22,6 [17,3 ; 23,1]	17,3 ± 23,6 [14,2 ; 20,5]	<0,0001
Evolution du retentissement	n	DM	Inclusion	Fin de traitement	Différence	P (Test de Student)
Social	265	14	5,6 ± 3,0 [5,2 ; 5,9]	2,3 ± 2,9 [2 ; 2,7]	3,2 ± 3,5 [2,8 ; 3,6]	<0,0001
Professionnel	183 ²	11	7 ± 2,5 [6,6 ; 7,3]	2,9 ± 3,2 [2,4 ; 3,4]	4 ± 3,8 [3,5 ; 4,6]	<0,0001
Vie familiale	265	14	4,8 ± 3,2 [4,4 ; 5,2]	2,1 ± 2,9 [1,7 ; 2,4]	2,7 ± 3,5 [2,3 ; 3,1]	<0,0001
Vie affective	263	16	5,2 ± 3,4 [4,8 ; 5,6]	2,1 ± 2,9 [1,8 ; 2,5]	3,2 ± 3,7 [2,7 ; 3,6]	<0,0001

1 : Le score total n'a pu être calculé que lorsqu'une réponse à l'ensemble des questions était présente.

2 : patients en activité professionnelle, même si actuellement en arrêt maladie.

Analyse des facteurs prédictifs de la réponse en fin de traitement

Une régression logistique visant à expliquer la réponse en fin de traitement a été réalisée. La variable expliquée était le caractère répondeur (PGA côté « sain ou quasi sain ») ou non en fin de cure. Les résultats montrent que l'absence d'une dyshidrose à l'inclusion s'inscrit en faveur d'une réponse au traitement (OR=1,961 [0,995 ; 3,868] ; p=0,0519), de même que l'importance du retentissement social à l'inclusion (OR=2,4 [1,252 ; 4,619] ; p=0,0084) et une durée supérieure à 3 mois de la cure initiale : [3 - 6] mois (OR=3,1 [1,332 ; 7,213] ; p=0,0086) et plus de 6 mois (OR=8,4 [3,343 ; 21,062] ; p=0,0001).

Evolution du nombre de patients avec un arrêt de travail

Le nombre de patients ayant eu au moins un arrêt de travail a diminué, passant de 17,6 % des patients à l'inclusion à 3,9 % à la fin de la première cure.

► Analyse du programme de prévention grossesse

Analyse du programme de prévention grossesse à l'inclusion

Sur les 413 patients, 185 étaient des femmes. Dans le but de savoir si une femme est en âge de procréer, la réponse à la question sur la fiche de « tracking » des grossesses « la patiente était-elle en âge de procréer au moment de son inclusion dans l'étude ? » a été utilisée. En cas d'absence de réponse à cette question (fiche non encore reçue), le seuil de 49 ans a été utilisé (seuil utilisé par l'ANSM lors de son étude sur l'isotrétinoïne⁴). Quatre patientes pour lesquelles l'investigateur avait déclaré « femme non en âge de procréer », ont été tout de même incluses dans la population de l'analyse car celles-ci avaient un âge ≤ à 49 ans, un moyen de contraception précisé (contraception orale ou stérilet) et n'avaient pas subi une ligature des trompes ou une hystérectomie. Par contre, 9 femmes déclarées en âge de procréer par l'investigateur mais qui avaient subi soit une ligature des trompes, soit une hystérectomie ont été exclues de l'analyse du Programme de Prévention Grossesse (PPG).

Au total, la population d'analyse du plan de prévention grossesse est constituée de 92 femmes.

Les réponses aux questions du programme de prévention grossesse à l'inclusion sont présentées dans le tableau 6.

⁴ ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France, période 2007 – 2013.

Tableau 6 : Programme de prévention grossesse (PPG) à l'inclusion (N=92) (questions telles que posées dans le questionnaire)

Population d'analyse du PPG (N=91)	N total	oui		non		Non renseigné	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lors d'une consultation précédente, avez-vous informé la patiente des conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse sous TOCTINO ?	92	90	(97,8)	1	(1,1)	1	(1,1)
La patiente a-t-elle bien compris les précautions à prendre pour éviter toute grossesse ?	92	91	(98,9)	0	(0,0)	1	(1,1)
La patiente est-elle sous contraception efficace depuis plus d'un mois ?	92	91	(98,9)	1	(1,1)	0	(0,0)
Utilisation d'une méthode de contraception physique depuis plus d'un mois.	92	42	(46,2)	16	(17,6)	33	(36,3)
Utilisation d'une méthode de contraception physique lors de la consultation initiale.	92	80	(87,0)	6	(6,5)	6	(6,5)
Réalisation d'un test de grossesse les 3 premiers jours du cycle ou 3 semaines après le dernier rapport protégé en cas de cycles irréguliers (selon vos prescriptions) <u>il y a au moins un mois.</u>	92	66	(71,7)	20	(21,7)	6	(6,5)
Réalisation d'un nouveau test de grossesse le jour de la visite d'inclusion ou dans les <u>3 jours précédents l'inclusion.</u>	92	83	(90,2)	1	(1,1)	8	(8,7)

DM=0

La durée de la première prescription de TOCTINO a été de $34,7 \pm 15,4$ jours en moyenne, et était comprise entre 21 et 31 jours pour 89,0 % des femmes (n=81) en âge de procréer.

Parmi les femmes qui ont eu des tests de grossesse au cours de l'étude, aucun n'a été positif sous TOCTINO au cours des évaluations successives.

Bilan des grossesses

Sur 185 femmes incluses dans l'étude, 164 ont retourné une fiche de « tracking » grossesse (88,6 %), dont 79 (48,2 %) étaient en âge de procréer. Aucune grossesse n'a été déclarée pendant la période s'étendant du mois précédent la mise sous traitement aux 5 semaines suivant l'arrêt du traitement par TOCTINO.

Par ailleurs, 2 grossesses ont été documentées au cours de l'étude. Leur commencement a été estimé à environ 6 mois et 1 an après l'arrêt de TOCTINO. Elles ont toutes 2 donné lieu à une fausse couche spontanée.

► Analyse de la tolérance

L'analyse de la tolérance de cette étude porte sur 402 patients ayant reçu au moins une dose de TOCTINO. Un total de 327 événements indésirables a été rapporté par 156 patients. Ils ont été jugés liés au traitement pour 231 d'entre eux (207 non graves et 24 graves).

Parmi les EI non graves (n=258), les céphalées ont été le plus souvent signalées (n=62). La céphalée a été jugée liée au traitement dans 54 cas.

Le nombre total d'EI graves sous traitement a été de 50, survenus chez 24 patients, au maximum 2 cas (xérophtalmie, céphalée, anxiété, érysipèle) par type EI.

Vingt-quatre des 50 EIG, soit 48,0 %, ont été jugés imputables au traitement par TOCTINO, 15 EIG (30,0 %) ont été déclarés comme non liés, et 11 EIG (22,2 %) avaient une imputabilité inconnue. Trente-et-un des 50 EIG (soit 62,0 %) étaient résolus au gel de la base, 4 étaient non résolus (8,0 %), 1 EIG non lié au traitement a conduit au décès (2,0 %), 1 EIG était en amélioration (2,0 %). Pour 13 EIG, l'évolution n'était pas connue.

Événements indésirables survenus hors traitement

Neuf patients ont eu 16 EI graves hors traitement. Quatorze de ces EI ont été considérés comme non liés au traitement par TOCTINO. Pour les 2 autres EI, le lien de causalité était inconnu (nodule dystrophique bénin de la thyroïde/avortement spontané).

Trois patients ont eu chacun un EI non grave hors traitement. Pour un patient, l'EI a été considéré comme non lié à TOCTINO. Pour les 2 autres EI, le lien de causalité était inconnu (chute de cheveux/fièvre).

Evénements indésirables d'ordre psychiatrique

La dépression est considérée comme un risque identifié important dans le Plan de Gestion des risques de TOCTINO.

Il est bien mentionné dans le RCP de TOCTINO, qu'avant de commencer le traitement par TOCTINO et à chaque visite pendant le traitement, les patients devront être interrogés sur tout trouble psychiatrique, dépression ou troubles de l'humeur. Les patients devront arrêter de prendre TOCTINO en cas de dépression, de troubles de l'humeur, de psychose ou d'agressivité. Les patients devront être suivis jusqu'à la disparition des nouveaux symptômes. La sensibilisation de la famille ou des amis peut être utile pour détecter une détérioration de la santé mentale du patient. Cependant, l'arrêt de TOCTINO peut s'avérer insuffisant pour maîtriser les symptômes et par conséquent une évaluation psychiatrique peut alors être nécessaire.

Le plan de gestion des risques européen mis en place prévoyait que tous les cas non graves de troubles psychiatriques fassent l'objet d'une déclaration immédiate aux autorités compétentes. Cette obligation a été levée en septembre 2015.

A noter cependant qu'en juillet 2016, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA (*European Medicines Agency*) a démarré de nouvelles procédures d'arbitrage pour les médicaments rétinoïdes, afin d'apprécier les mesures actuellement mises en place pour minimiser les risques associés à l'exposition pendant la grossesse et le risque potentiel de troubles neuropsychiatriques.

Lors de l'étude, 4 patients ont eu des EIG psychiatriques :

- Un patient âgé de 25 ans a eu 3 événements psychiatriques graves (troubles de la communication, apragmatisme et dépression avec idées suicidaires). Ces troubles sont survenus pendant la période de traitement par TOCTINO et ont été considérés comme imputables au traitement.
- Une patiente âgée de 35 ans a eu 2 événements psychiatriques graves (trouble panique et anxiété). Ces troubles sont survenus pendant la période de traitement par TOCTINO mais leur imputabilité n'est pas connue.
- Un patient âgé de 40 ans a eu 4 événements psychiatriques graves (anxiété, troubles de l'humeur, anomalie du comportement et troubles du sommeil). Ces troubles sont survenus pendant la période de traitement par TOCTINO mais leur imputabilité n'est pas connue.
- Une patiente âgée de 57 ans a eu 2 événements psychiatriques graves (troubles psychotiques et dépression) qui sont survenus hors de la période d'exposition et ont été jugés non imputables à TOCTINO.

07.3 Résumé & discussion

L'étude PMS France, réalisée à la demande de la Commission de la transparence, formulée dans son avis du 29 avril 2009 pour la primo-inscription de la spécialité avait pour but d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le bon usage du traitement en pratique courante. TOCTINO est indiqué dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains, chez les patients adultes ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

Au total, 413 patients ont été inclus dans l'étude. A l'inclusion, les données étaient évaluables pour 394 patients. La population des patients évaluables « en fin de traitement », correspondant aux patients dont une durée de première cure de TOCTINO a pu être calculée, et qui présentaient des données cliniques à l'inclusion et à la fin de première cure de TOCTINO, étaient de 279 patients,

soit 70,8 % des patients (279/394). Pour rappel, le nombre de patients nécessaires pour l'analyse, tel que défini dans le protocole, était de 284.

L'analyse des caractéristiques des patients à l'inclusion montre que la mise sous traitement à l'inclusion était globalement conforme au RCP en répondant aux critères de chronicité de l'eczéma des mains et d'échec au traitement par dermocorticoïdes puissants. En effet, l'ancienneté de l'ECM était de 7 ans en moyenne avec une médiane de 5 poussées par an. La durée moyenne de l'épisode en cours était de 18,8 mois.

Près des deux tiers des patients (65,5 %) avaient une forme hyperkératosique simple ou associée à un autre phénotype, 95,7 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par dermocorticoïdes, et 4,1 % avaient reçu un traitement par corticothérapie orale ce qui confirme, qu'en situation réelle, TOCTINO est utilisé en seconde intention, après échec aux dermocorticoïdes.

En revanche, le critère de sévérité selon le PGA n'était présent que chez 48,5 % des patients. Les formes modérées représentaient 45,4 % des patients selon le PGA et le score mTLSS moyen était de 11,2. Cependant, on remarque un score important sur la dimension symptômes du score de qualité de vie SKINDEX (70,5 %), un retentissement important sur l'activité professionnelle des patients (6,9 points sur 10) et un taux d'arrêt de travail de 20,6 % chez les patients en activité professionnelle.

La prescription de TOCTINO a été généralement conforme au RCP avec une durée de prescription jusqu'à 6 mois pour 71,7 % des patients et une posologie de 30 mg pour 85,8 % des patients et de 10 mg pour 14,0 % des patients. Un seul patient a reçu une prescription de TOCTINO à la dose de 40 mg.

Les résultats d'efficacité ont montré un pourcentage de patients répondeurs selon le PGA (mains saines, presque saines) à la fin de la 1ère cure de 40,9 % (n=112). Parmi ces 112 patients, 51 (45,5 %) étaient toujours suivis dans l'étude un an après l'arrêt de la première cure parmi lesquels, 41 (80,4 %) étaient en rémission. Deux ans après l'arrêt de la première cure, 46 patients étaient encore suivis parmi lesquels, 36 étaient en rémission (78,3 %).

L'évaluation de la symptomatologie selon le score mTLSS montre une diminution du score moyen de 11,4 à 5,0 entre l'inclusion et la fin de traitement. Parmi les patients répondeurs à la fin de la première cure et ayant bénéficié d'une évaluation du score mTLSS, 19 % ont fait une rechute dans un délai médian de 122 jours.

La réduction du score de la qualité de vie SKINDEX total a été de 22,9 %. Cette réduction est observée dans tous les sous scores SKINDEX (émotions, symptômes et fonctionnement). On remarque une amélioration des conséquences de l'ECM sur la vie professionnelle. En effet, le nombre de patients en arrêt de travail sous traitement passe de 17,6 % dans les 6 mois avant l'inclusion, à 3,9 % à la fin de la première cure.

Le traitement a également eu un impact sur le retentissement de l'eczéma sur la vie quotidienne des patients quelle que soit la dimension considérée : sociale, professionnelle, familiale ou affective, avec une réduction moyenne d'environ la moitié de chaque score.

Les événements indésirables rapportés au cours de l'étude sont conformes au profil de tolérance connu de l'alitrétinoïne. Les données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance mais ont confirmé les risques de troubles psychiatriques, suicides et idées suicidaires, avec l'alitrétinoïne comme avec les autres rétinoïnes administrées par voie systémique. Le plan de Prévention des Grossesses mis en place a été suivi, aucune grossesse sous traitement n'a été rapportée.

Le pourcentage de répondeurs à la fin de la 1^{ère} cure a été de 40,9 % ce qui est similaire à celui observé dans l'étude pivot HANDEL⁵ qui était de 39,6 %.

La réduction du SKINDEX total observée dans cette étude est inférieure (22,9 %) à celle observée dans l'étude HANDEL (33 %). En revanche, la réduction du score mTLSS à la fin du traitement est similaire dans cette étude (56,1 %) à celle observée dans l'étude HANDEL (55 %).

L'étude de la persistance de la rémission à 12 mois après l'arrêt de la 1^{ère} cure et à 24 mois est difficilement interprétable car, d'une part, aucune comparaison n'est disponible faute d'étude ayant suivi des sujets si longtemps. D'autre part, le nombre important de perdus de vue après la fin de la 1^{ère} cure diminue la puissance des résultats.

Cette étude a permis de répondre partiellement à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 29 avril 2009, compte tenu du nombre important de perdus de vue après la fin de la 1^{ère} cure.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas en France de recommandation officielle concernant le traitement de l'eczéma chronique des mains.

Le traitement est essentiellement local par dermocorticoïdes puissants associés à des émollients. Il est habituellement intermittent et au long cours.

En cas de mise en évidence d'allergènes et d'irritants impliqués dans cet eczéma, l'éviction et le contrôle de l'environnement sont, dans la mesure du possible, réalisés.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes puissants, peu d'alternatives sont disponibles (photothérapie ou une PUVAthérapie). Des spécialités sont utilisées en dehors des indications de l'AMM (rétinoïdes, calcipotriol, immunosuppresseurs).

Les antihistaminiques par voie systémique peuvent être utilisés occasionnellement afin de réduire les démangeaisons. Les antibiotiques ne se justifient qu'en cas de surinfection avérée.

Chez les patients adultes ayant un eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas au traitement bien conduit par dermocorticoïdes puissants, un traitement par alitrétinoïne peut être envisagé en seconde intention, dans le strict respect des conditions de prescription et de délivrance et après vérification de la bonne observance du traitement par corticoïde puissant.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 15 octobre 2014.

⁵ Fowler JF et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. J Drugs Dermatol. 2014;13: 1198-204

ANNEXE 1 : Physician Global Assessment (PGA) : description des degrés de sévérité de l'eczéma chronique des mains

Les critères du PGA sont basés sur l'ensemble des signes cliniques liés à l'eczéma chronique sévère des mains.

Critères de sévérité	Symptômes	Intensité	Surface concernée
Sévère	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : modéré ou sévère Au moins un signe : sévère	> 30% de la surface de la main affectée
Modéré	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible ou modéré Au moins un signe : modéré	10 à 30% de la surface de la main affectée
Faible	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible Au moins un signe : faible	< 10% de la surface de la main affectée
Quasiment sain (almost clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible Absents	< 10% de la surface de la main affectée
Sain (clear)	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichenification Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Absents Absents	Pas de surface concernée

ANNEXE 2 : mTLSS (*modified Total Lesion Syndrome Score*)

Echelle à 4 graduations (0 = aucun, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = sévère) qui est utilisée pour évaluer 7 signes ou symptômes de l'eczéma chronique sévère des mains.

Tous les signes et symptômes contribuant à l'évaluation globale du PGA sont inclus dans l'échelle mTLSS.

Le score mTLSS correspond à la somme des 7 sous-scores (de 0 à 21).

La modification de mTLSS est le pourcentage de variation entre le score relevé au début et à la fin du traitement.

Symptômes	Degré de sévérité et description de l'atteinte
Érythème	0 = absent 1 = érythème léger 2 = rougeurs 3 = rougeurs intenses et profondes
Desquamation	0 = absent 1 = légère sur zone(s) limitée(s), squames fines 2 = sur zone(s) étendue(s), squames plus dures 3 = couvrant plus de 30% de la main avec squames dures et épaisses
Lichenification / Hyperkératose	0 = absent 1 = épaissement faible avec aggravation sur zone(s) limitée(s) 2 = épaissement palpable sur zone(s) étendue(s) 3 = épaissement marqué sur zone(s) étendue(s) avec exagération des marques cutanées normale(s)
Vésicules	0 = absent 1 = vésicules éparses jusqu'à ~10% de la main, sans érosion 2 = vésicules éparses ou en grappes affectant jusqu'à 30% de la main, sans érosion visible 3 = forte densité de vésicules s'étendant sur de larges zones, avec érosion
Œdèmes	0 = absent 1 = gonflement du derme sur moins de 10% de la main 2 = gonflement du derme sur zones définies de plus de 10% de la main, 3 = gonflement du derme avec induration de la peau sur zones étendues
Fissures	0 = absent 1 = peau craquelée affectant une petite partie de la main 2 = peau craquelée et douloureuse sur des zones multiples de la main 3 = une ou plusieurs fissures profondes entraînant saignements et douleur aiguë
Prurit / douleur	0 = absent 1 = inconfort occasionnel et léger quelque fois par jour 2 = inconfort fréquent dans la journée 3 = persistant et entraînant des troubles du sommeil