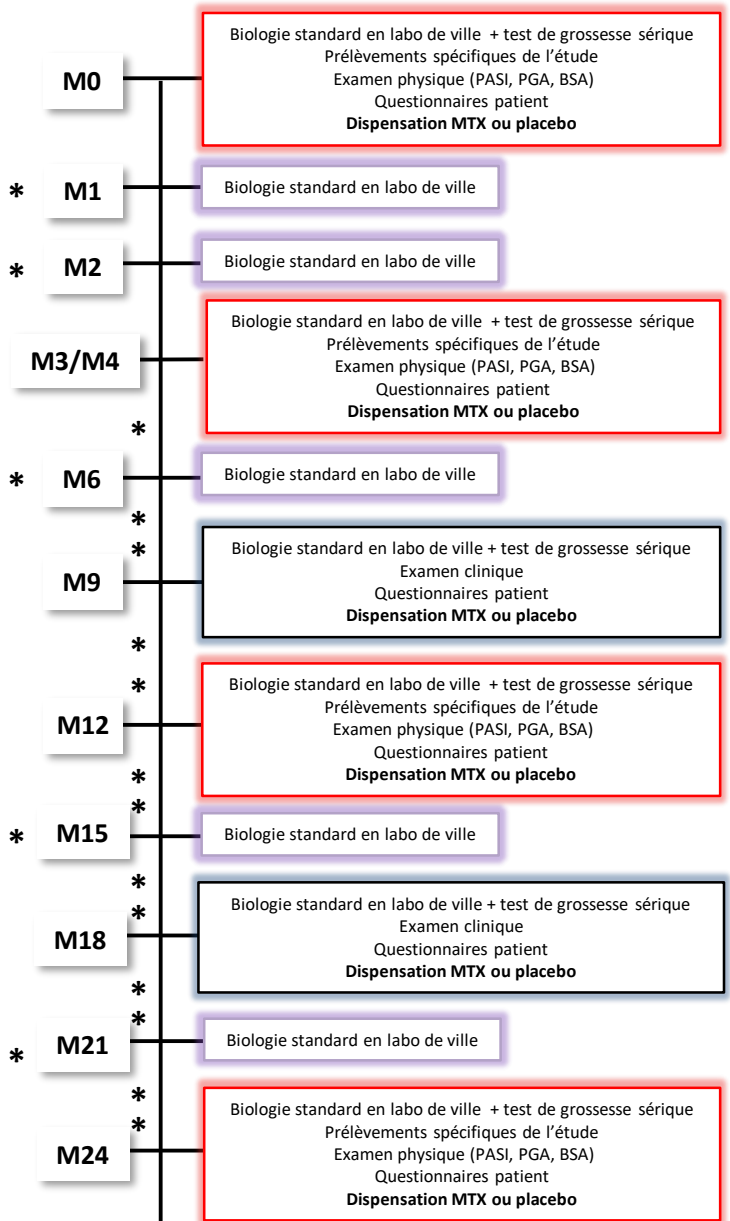


CHRONOLOGIE

Inclusion/randomisation



☒ Fin de l'étude

* : test de grossesse urinaire mensuel

Pour toute question pratique concernant la recherche clinique, contactez :

Investigateur coordonnateur :

Pr Marie-Aleth Richard

Service de Dermatologie
CHU Timone – AP-HM
264 rue Saint Pierre
13385 Marseille cedex 05
Tél. 04 91 38 79 91
Fax. 04 91 38 79 89
mrichard@aph-m.fr

ARC coordonateur :

Mme Sophie Tardoski

Service de Dermatologie
CHU Timone – AP-HM
264 rue Saint Pierre
13385 Marseille cedex 05
Sophie.tardoski@ap-hm.fr

ARC moniteur :

Mme Séverine Le Roux

DRCI AP-HM
Tél. 06 45 12 61 23
Fax. 04 91 38 14 79
Severine.le-roux@ap-hm.fr

Chef de projet :

M. Jean Dhorne

DRCI AP-HM
80 rue Brochier
13005 Marseille
Tél. 04 91 38 14 75
Fax. 04 91 38 14 79
Jean.dhorne@ap-hm.fr



Etude METHO-BIO PHRC national 2014 – Pr Richard AP-HM

OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ESSAI

Mesurer l'intérêt de l'association :
MTX/anti TNF alpha vs Placebo/anti TNF alpha,
pour prévenir la perte de réponse à l'anti TNF
alpha chez les patients avec un psoriasis modéré à
sévère.

EN CAS D'EIG

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité
- Tout événement pouvant être considéré comme « potentiellement grave »

Dans les 24H ouvrées suivant la prise de connaissance:
Envoyer le formulaire de déclaration d'EIG à la DRCI par **fax au 04 91 38 14 79** et reporter sur les pages événements indésirables grave du CRF

EN CAS D'ARRET MTX/PLACEBO OU CHANGEMENT DE BIOTHERAPIE

- Suivi du patient jusqu'à M24 pour évaluation de la sévérité du psoriasis, recueil du nouveau traitement mis en place.

CRITERES D'INCLUSION

- Femme ou homme, âgé(e) de plus de 18 ans.
- **Traitement par anti TNF alpha débuté au maximum dans les 7 jours qui précèdent l'inclusion.**
- **Patient naïf d'anti TNF alpha** (traitement préalable par ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab possible).
- **1^{ère} prise du MTX/placebo dans les 7 premiers jours suivant l'administration de l'anti TNF alpha.**
- **Si le patient MTX a déjà été traité par MTX :** dernière prise de MTX plus de 1 mois à l'inclusion.
- **Si patient naïf de MTX avant l'inclusion :** nécessité d'une dose test de MTX (2,5 à 5 mg) avec normalité du bilan biologique une semaine après.
- Contraception fiable pendant l'étude et 6 mois après pour le patient(e) et sa partenaire féminine.

CRITERES DE NON-INCLUSION

- Psoriasis pustuleux, érythrodermie ou en gouttes.
- **Patient non naïf pour un traitement par anti TNF alpha.**
- **Effet secondaire grave lors d'un traitement préalable par MTX**
- Grossesse en cours.
- Interactions médicamenteuses potentielles avec le MTX.
- Allergie ou hypersensibilité connue au MTX.
- Consommation d'alcool excessive.
- Anomalies biologiques à la visite de sélection.
- Maladie hépatique active ou connue dans les 2 ans précédant l'inclusion.
- Sérologie positive pour le HIV, hépatite C ou B ou immunodéficiences actives.
- Infection ayant nécessité une hospitalisation ou une antibiothérapie par IV 1 mois avant l'inclusion.
- Administration d'un vaccin vivant 1 mois avant inclusion.

VISITE D'INCLUSION

1. Information du patient et recueil de son consentement.

2. Visite médicale

Examen physique (PASI, PGA, BSA + constantes)

Antécédents, traitements concomitants, vérification du bilan biologique.

3. Prélèvements spécifiques à l'étude

4. Remplissage de l'eCRF

<https://aphm.tentelemed.com/Ctms-aphm/portal/login>). Vérifier les critères d'inclusion.

Compléter le module « Visite de screening ».

5. Randomisation sur l'eCRF: groupe MTX ou placebo.

Cliquer sur le module « Randomisation ».

6. Dispensation du MTX/placebo et de la Speciafoldine®.

Faire signer l'ordonnance par un investigateur déclaré.

7. Récupération des questionnaires complétés.

8. Distribution au patient

Carnet patient, tests de grossesse urinaire (si applicable), ordonnances pour les bilans bio à M1, M2 et M3/M4.

9. Planification de la prochaine visite à M3/M4.

PRELEVEMENTS DE L'ETUDE (M0, M3/M4, M12, M24)

1. Pharmacocinétique : 2 tubes secs rouges de 5 mL, sans gel séparateur.

Coagulation pendant 15 minutes, centrifugation 10 min, 2000 g, T° ambiante et transfert du sérum dans 4 cryotubes. Conservation à -80°C jusqu'à envoi.

2. Pharmacogénomique et MTXPGs : 2 tubes EDTA mauves de 4 mL.

Centrifugation pendant 5 minutes, 3000 rpm à 4°C. Transfert du plasma et du buffy-coat dans 2 cryotubes. Lavage des globules rouges avec du NaCl 0,9%, centrifugation 5 min, 3000 rpm à 4°C, élimination du surnageant et transfert du culot de globules rouges dans un cryotube. Conservation des 3 cryotubes à -80°C.

ADAPTATION DE DOSES DU MTX/PLACEBO

Infektion avec fièvre	Tolérance gastro-intestinale	Bilan hépatique	Bilan hématologique	Fonction rénale	
NA	Si nausées et antiémétiques insuffisants	<ul style="list-style-type: none"> - Si ALAT, ASAT ou GGT sont inférieurs à 3 fois la norme après arrêt temporaire - Si ALAT, ASAT ou GGT entre 3 et 5 fois la norme - En cas de normalisation après ASAT, ALAT ou GGT entre 3 et 5 fois la norme 	<ul style="list-style-type: none"> - Si normalisation des tests hématologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance de la créatinine < 50 mL/min (dosage de la clairance de la créatinine toutes les 2 semaines jusqu'à normalisation du bilan) 	Diminution de la dose de MTX/placebo à 10 mg/semaine
Arrêt et réintroduction 1 semaine après la fin de l'infection	NA	Si ALAT, ASAT ou GGT sont supérieurs aux normes	<ul style="list-style-type: none"> - hémoglobine < 10 g/L - leucocytes < 3 G/L - plaquettes < 100 G/L 	NA	Arrêt temporaire du MTX (ne doit pas dépasser 4 semaines sinon sortie)
NA	Si malgré la diminution de la dose, les nausées/vomissements persistent	<ul style="list-style-type: none"> - Si ALAT, ASAT ou GGT sont toujours supérieurs à 3 fois la norme après 4 semaines d'arrêt temporaire du MTX/placebo - Si récidive (enzymes hépatiques 3 fois supérieures à la norme) 	<ul style="list-style-type: none"> - Si persistance de la toxicité hématologique après 4 semaines d'arrêt temporaire - Ou en cas de récidive 	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance de la créatinine < 30 mL/min lors de 2 dosages (1 dosage initial et 1 dose contrôle à 2 semaines d'écart) 	Arrêt définitif du MTX