

**Étude multicentrique, nationale observationnelle comprenant un registre et une cohorte prospective de patients atteints de gale commune.
Étude non interventionnelle**

**RAPPORT D'ETUDE NON-INTERVENTIONNELLE
ID RCB 2018-A02212-53**

Période de l'étude

Date première évaluation du premier patient : 28/01/19

Date dernière visite du dernier patient : 22/09/2020

N° version	Date version
1	20 octobre 2020
2	17 novembre 2020
3	22 décembre 2020
Finale	2 mars 2021

PROMOTEUR

Zambon France
13 Rue René Jacques,
92130 Issy-les-Moulineaux.

CONFIDENTIEL

VOL 1/2

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Titre de l'étude	Étude multicentrique, nationale observationnelle comprenant un registre et une cohorte prospective de patients atteints de gale commune.
Type de l'étude	Étude prospective de type observationnelle
Lieu de l'étude	France
Nombre de patients	186 patients dans le registre 130 dans la cohorte
Promoteur	Zambon France 13 Rue René Jacques, 92130 Issy-les-Moulineaux.
Coordinateur clinique	Pr Eric CAUMES Service des Maladies Infectieuses et Tropicales GH Pitié Salpêtrière Pavillon Laveran 47, Bd de l'Hôpital 75013 Paris
Comité scientifique	Dr Michel CADOT Dermatologue 123 quai Winston Churchill 94210 La Varenne Saint Hilaire Pr Eric CAUMES Service des Maladies Infectieuses et Tropicales GH Pitié Salpêtrière Pavillon Laveran 47, Bd de l'Hôpital 75013 Paris Dr Antoine PETIT Service de dermatologie Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris
Centres évaluateurs et contact	19 médecins dermatologues
Équipe chargée de l'étude	Nukléus 14 rue des Reculettes 75013 PARIS Tél : 01 45 88 66 88 Responsable médical : C. Rousseaux Méthodologiste : M. Marty

2 PAGE DE SIGNATURE

Promoteur Zambon France Dr Patrick Boulanger	Date et signature : 08/03/2021 
Coordonnateur clinique Pr Eric Caumes	Date et signature : 06/03/2021 
Responsable médical Nukléus Dr Chantal Rousseaux	Date et signature : 06/03/2021 

3 TABLE DES MATIÈRES		Pages
1	INFORMATIONS GÉNÉRALES	2
2	PAGE DE SIGNATURE	3
3	TABLE DES MATIÈRES	4
	PAGES	
4	RÉSUMÉ	7
5	LISTE DES ABREVIATIONS	10
6	ASPECTS REGLEMENTAIRES	11
6.1	COMITE D'ETHIQUE	11
6.2	CNIL	11
6.3	INFORMATION ET CONSENTEMENT INFORME	11
6.4	CONFIDENTIALITE	11
6.5	BONNES PRATIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	12
6.6	ASSURANCE	12
6.7	CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS	12
7	MEDECINS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE	12
7.1	PROMOTEUR	12
7.2	CENTRES RESPONSABLES DU RECUEIL DE DONNEES	12
7.3	ÉQUIPE CHARGÉE DE CONDUIRE L'ETUDE	12
7.4	COMITE SCIENTIFIQUE	12
7.5	AUTEURS DU RAPPORT CLINIQUE	13
8	INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE	13
8.1	LA GALE	13
8.2	LE TRAITEMENT DE LA GALE	15
8.2.1	<i>Traitement anti-scabieux</i>	15
8.2.2	<i>Prévention et traitement antiparasitaire de l'environnement</i>	15
8.3	ASCABIOL®	16
8.4	JUSTIFICATION DE L'ETUDE	16
8.5	AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE	16
9	OBJECTIFS DE L'ETUDE	17
10	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	17

10.1	SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE	17
10.2	SELECTION DES CENTRES	18
10.3	POPULATION A L'ETUDE	18
10.3.1	<i>Critères de participation des patients</i>	18
10.3.2	<i>Critère de non-participation au registre et à la cohorte</i>	19
10.4	DEROULEMENT DE L'ETUDE	19
10.4.1	<i>Données relatives aux centres ou professionnels de santé</i>	19
10.4.1	<i>Information des patients</i>	19
10.4.2	<i>Données des patients</i>	19
10.5	TRAITEMENTS	22
10.6	PHARMACOVIGILANCE	22
10.6.1	<i>Définitions</i>	23
10.6.2	<i>Procédures de déclaration</i>	24
10.7	COLLECTE DES DONNEES PATIENTS	25
10.8	GESTION DE L'ETUDE	25
10.8.1	<i>Recrutement des médecins</i>	25
10.8.2	<i>Mise en place de l'étude</i>	25
10.8.3	<i>Suivi de l'étude</i>	25
10.9	GESTION DES DONNEES	26
10.9.1	<i>Saisie et contrôle des données recueillies</i>	26
10.9.2	<i>Saisie des données</i>	26
10.9.3	<i>Contrôle des données</i>	26
10.9.4	<i>Stockage des données</i>	26
10.9.5	<i>Revue des données</i>	26
10.9.6	<i>Gel de base</i>	26
10.10	CALCUL DU NOMBRE DE PATIENTS	27
10.11	METHODOLOGIE D'ANALYSE DES DONNEES	27
10.12	MODIFICATION DANS LA CONDUITE DE L'ETUDE OU DES ANALYSES PREVUES	29
11	RESULTATS	29
11.1	CENTRES PARTICIPANTS	29
11.2	POPULATIONS	30
11.3	DESCRIPTION DE LA POPULATION DU REGISTRE ET DE LA COHORTE	30
11.3.1	<i>Caractéristiques démographiques</i>	31
11.3.1	<i>Catégories socio-professionnelles</i>	31
11.3.2	<i>Mode de vie</i>	32
11.3.3	<i>Traitements prescrits</i>	32
11.4	DESCRIPTION DETAILLEE DES PATIENTS DE LA COHORTE (J0)	33
11.4.1	<i>Caractéristiques démographiques</i>	33
11.4.2	<i>Caractéristiques de la gale</i>	34
11.4.3	<i>Contexte de la maladie</i>	35

11.4.4	<i>Mode de confirmation de la gale</i>	36
11.4.5	<i>Traitements de la gale</i>	36
11.5	RESPECT DES CONSIGNES DE TRAITEMENTS ENTRE J0 ET J28	38
11.6	ÉVOLUTION CLINIQUE A J28	38
11.6.1	<i>Guérison de la gale</i>	38
11.6.2	<i>Évolution symptomatique de la gale</i>	39
11.6.3	<i>Appels à J84</i>	39
11.7	FACTEURS INFLUENÇANT LA GUERISON A J28 ET J84.	40
11.8	TOLERANCE	40
12	DISCUSSION ET CONCLUSIONS GENERALES	40
13	REFERENCES	44
14	ANNEXES (VOLUME 2/2)	45
14.1	PROTOCOLE FINAL DU 25 JUILLET 2018	45
14.2	AVIS CPP DU 26 SEPTEMBRE 2018	45
14.3	CAHIER DE RECUEIL DES DONNEES	45
14.4	FORMULAIRES INFORMATION PATIENT	45

4 RÉSUMÉ

Titre	Étude multicentrique, nationale, observationnelle et prospective d'une cohorte de patients atteints de gale commune.
DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE	
Objectifs	<p>Objectif principal : évaluer le % de patients guéris à J28 (± 7 jours) chez des patients atteints de gale commune et traités par Ascabiol® dans les conditions de vie réelle. La guérison clinique était définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit à J28 par rapport à J0 ou par une intensité de prurit à J28 inférieure à 2 (sur l'échelle de 0 à 10) + le jugement clinique du médecin.</p> <p>Objectifs secondaires : décrire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients traités • Le respect des modes de prescription de l'émulsion de benzoate de benzyle à 10% • Le respect de la prise en charge de l'entourage • Le respect du traitement de l'environnement • Les facteurs prédictifs de guérison à J28 ± 7 jours (S4) • Le taux de récurrence à J84 (S12) et les facteurs prédictifs de récurrences. <p>Les données du registre</p>
Schéma général	Étude multicentrique, nationale observationnelle comprenant un registre et une cohorte prospective avec un suivi à 28 jours (± 7 jours) et un appel téléphonique à S12 (J84).
Nombre de patients attendu	300 patients étaient prévus dans la cohorte. Chaque médecin pouvait inclure jusqu'à 10 patients dans le registre et 5 patients au maximum dans la cohorte.
Lieux d'études et médecins	100 médecins dermatologues (libéraux, hospitaliers, mixtes) devaient participer à l'étude.
Critères de participation et de non-participation des patients	<p>Critères de participation au registre : tous les patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âgés de plus de 1 mois - Ambulatoires - Consultant pour une gale commune, non traitée - Donnant son accord oral de participation (plus de 18 ans) ou pour lequel les parents donnent leur accord de participation (moins de 18 ans). <p>Critères de participation à la cohorte : tous les patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclus dans le registre - Traité par Ascabiol® en monothérapie <p>Critères de non-participation au registre et au suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse connue et en cours - Allaitement en cours - Gale hyperkératosique - Gale déjà traitée
Produits étudiés	Ascabiol®
Traitements associés	Les médecins étaient libres de leur prescription.
Durée étude	28 jours de suivi par patient et appel téléphonique à J84
Déroulement de l'étude et données recueillies	<p><u>Cette étude comprenait 2 phases :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Un registre comprenant toutes les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients remplissant les critères de participation. Tous les patients devaient être évalués à J0 quel que soit le traitement prescrit. L'étude était observationnelle ; aussi la prescription du traitement ou non par Ascabiol® était laissée à l'appréciation du médecin évaluateur. ✓ Une cohorte de suivi : les patients traités par Ascabiol® en

	<p>monothérapie et remplissant les critères de participation au suivi étaient plus largement évalués à J0 et revus à J28 (± 7 j). Les patients considérés comme guéris à J28 (± 7 j) devaient être recontactés par le médecin évaluateur à J84 (S12).</p>
Critères de jugement	<p>Le critère principal de jugement était le % de patients guéris à J28 (± 7 j). La guérison clinique était définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit à J28 par rapport à J0 ou par une intensité de prurit à J28 inférieure à 2 (sur l'échelle de 0 à 10) + le jugement clinique du médecin.</p> <p>Les critères secondaires de jugement étaient de décrire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients traités • Le respect des modes de prescription d'Ascabiol® • Le respect de la prise en charge de l'entourage • Le respect du traitement de l'environnement • Les facteurs prédictifs de guérison à J28 (± 7 j) (S4) • Le taux de récurrence à J84 (S12) et les facteurs prédictifs de récurrences • Les événements indésirables rapportés • Les données du registre
Nombre de sujets nécessaire	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été estimé sur la précision à obtenir sur le critère principal. En prenant l'hypothèse que 90% des patients traités à J0 seraient guéris à J28, un nombre de 282 patients permettait d'obtenir une précision de l'ordre de 3,5%. Ce nombre a été élevé à 300 pour tenir compte d'éventuels patients perdus de vue.</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse du critère principal de jugement a été conduite sur l'ensemble des patients inclus dans la cohorte et revus à J28 (± 7 j). L'intervalle de confiance à 95% a été calculé.</p> <p>Critères secondaires : les analyses des critères secondaires sont descriptives.</p>
RESULTATS	
Populations	<p>186 patients ont été inclus dans le registre dont 116 patients ont été inclus dans la cohorte. Quatorze (14 patients) ont été inclus dans la cohorte sans être inclus dans le registre (données non disponibles malgré plusieurs relances des investigateurs). Au total 130 patients ont été inclus dans la cohorte.</p> <p>124 patients ont été évalués pour le critère guérison clinique à J28 en visite ou au téléphone (n=10). Parmi les 119 patients guéris cliniquement, 118 patients ont pu être joints par téléphone à J84.</p>
Description des patients du registre J0	<p>Les 186 patients du registre étaient pour 60,2 % des hommes, âgés en moyenne de $31,7 \pm 19,3$ ans et avec un IMC moyen de $22,6 \pm 4,0$ kg/m². 149 (80,1%) des patients étaient des majeurs. Parmi les 186 patients du registre 183 (98,4%) avaient un domicile fixe.</p> <p>Parmi les 186 patients du registre, 145 (77,9%) ont été traités par une monothérapie et 40 (21,5%) par une bithérapie et la plupart ont reçu un traitement adjuvant [128 (68,8%)].</p> <p>Parmi les 70 patients du registre non inclus dans le registre, 36 (51,4%) ont été traités par une monothérapie et 33 (47,1%) par une bithérapie et la plupart ont reçu un traitement adjuvant (46 (65,8%).</p> <p>Parmi les 116 patients inclus dans le registre et la cohorte et 109 (94,0%) ont été traités en monothérapie et 7 (6,0%) en bithérapie et la plupart et la plupart ont reçu un traitement adjuvant [82 (70,7%)].</p> <p>Pour les 130 patients de la cohorte, l'ancienneté du prurit était en moyenne de $39,2 \pm 25,9$ jours et l'intensité du prurit sur une EVA de 0 à 100 de $71,0 \pm 19,4$. Des réveils nocturnes liés au prurit étaient rapportés par 109 patients (83,9%). Les principales localisations de la gale étaient les espaces interdigitaux (82,0% des cas), les faces antérieures des poignets (77,3%), les avant-bras (75,0%). Sur les 130</p>

	<p>patients inclus dans la cohorte 114 patients (87,7%) présentaient des sillons scabieux et 17 patients (13,1%) avaient un antécédent de gale. La surface atteinte estimée en % de la surface corporelle était la suivante :</p> <table border="1" data-bbox="746 342 1246 616"> <thead> <tr> <th>Surface atteinte en %</th> <th>N= 130</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 20 %</td> <td>46 (35,4%)</td> </tr> <tr> <td>21 à 41%</td> <td>41 (31,5%)</td> </tr> <tr> <td>41 à 60%</td> <td>25 (19,3%)</td> </tr> <tr> <td>61% à 80%</td> <td>14 (10,8%)</td> </tr> <tr> <td>> 80%</td> <td>1 (0,8%)</td> </tr> <tr> <td>Données manquantes</td> <td>3 (2,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Référence : une paume de main avec les doigts = 1%)</p> <p>Dans 60,0% des cas la gale était isolée et était familiale dans 39,3% des cas. Le diagnostic de gale était clinique dans 80,8% des cas et une confirmation par dermatoscopie était obtenue dans 65,4% des cas et par examen parasitologique dans 16,2% des cas. La majorité des patients ont une prescription de 2 flacons d'Ascabiol® (83,4%). Les consignes de traitements ont été respectées par plus de 90% des cas, à l'exception du traitement du premier cercle (83,1%).</p>	Surface atteinte en %	N= 130	≤ 20 %	46 (35,4%)	21 à 41%	41 (31,5%)	41 à 60%	25 (19,3%)	61% à 80%	14 (10,8%)	> 80%	1 (0,8%)	Données manquantes	3 (2,3%)
Surface atteinte en %	N= 130														
≤ 20 %	46 (35,4%)														
21 à 41%	41 (31,5%)														
41 à 60%	25 (19,3%)														
61% à 80%	14 (10,8%)														
> 80%	1 (0,8%)														
Données manquantes	3 (2,3%)														
Critère de jugement	<p>Critère principal : 91,5% (119/130) [IC95% 85,4 - 95,6] des patients inclus dans la cohorte étaient guéris cliniquement à J28. 91,5% des patients (119/130) inclus dans la cohorte étaient guéris cliniquement. La guérison a été confirmée par dermatoscopie pour 44 patients (37,0%). Parmi des 44 patients, 2 ont eu une guérison confirmée par examen parasitologique.</p> <p>Critères secondaires : Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients traités, le respect des modes de prescription d'Ascabiol®, le respect de la prise en charge de l'entourage, du traitement de l'environnement sont décrits dans la description des patients du registre et à J0. Parmi les 119 patients guéris cliniquement à J28, 111 (93,3%) ont pu être contactés par téléphone à J84, et 108 ont accepté de répondre. Sur ces 108 patients, 107 patients (99,1%) sont toujours guéris. Sur les 119 patients guéris à J28, 107 patients (89,9%) sont toujours guéris. Sur les 130 patients inclus dans la cohorte, le pourcentage est de 82,3% (107/130). Les analyses prévues sur les facteurs prédictifs de guérison à J28 et les facteurs prédictifs de récurrences n'ont pas été réalisées compte tenu du nombre trop bas de données disponibles. Les données du registre sont décrites dans la description des patients.</p>														
Données de sécurité	Deux événements indésirables ont été rapportés.														

5 LISTE DES ABREVIATIONS

ANOFEL	Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
GH	Groupe Hospitalier
HCSP	Haut Comité pour la Santé Publique
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
SA	Société Anonyme

6 ASPECTS REGLEMENTAIRES

6.1 Comité d'éthique

Cette recherche impliquant la personne humaine était une étude non interventionnelle ne modifiant pas la prise en charge habituelle du patient, ne portant pas atteinte à l'intégrité physique ni psychique et ne nécessitant pas de visite particulière de suivi pour les personnes entrant dans l'étude. L'étude était sans risque ni contrainte (recherche impliquant la personne humaine de catégorie 3).

Conformément à la loi Jardé et le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, le projet a fait l'objet d'une soumission à un Comité de Protection des Personnes (CPP) et a obtenu d'un avis favorable du CPP sud-ouest et outre-mer III le 26 septembre 2018.

6.2 CNIL

Conformément au décret 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003), Zambon a adressé à la CNIL un engagement (date) de conformité à la méthodologie MR-003 le 26/07/2018.

6.3 Information et consentement informé

Cette étude non interventionnelle entrant dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée. Compte tenu que des adultes et des enfants pourront être inclus, des notices d'information adaptées à législation ont été rédigées.

6.4 Confidentialité

Sauf accord écrit du promoteur de l'étude, les médecins participant à l'étude acceptaient de garder toutes les informations relatives à cette étude confidentielles et de ne pas les divulguer à des tiers (sauf demande par les réglementations en vigueur).

Par l'article 5120 du Code de la Santé Publique, le promoteur et ses représentants, le personnel de l'étude étaient soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur. L'équipe chargée de l'étude s'engageait également à mettre en place toutes les procédures pour garantir que les données de l'étude et en particulier les

données nominatives non anonymisées ne soient pas accessibles en dehors des procédures prévues pour leur protection.

6.5 Bonnes pratiques épidémiologiques

L'étude a été conduite selon les recommandations de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie élaborée par l'Association des Épidémiologistes de Langue Française (ADELF).

6.6 Assurance

S'agissant d'une étude non interventionnelle, il n'était pas nécessaire que le promoteur souscrive une assurance.

6.7 Conseil National de l'Ordre des Médecins

La réalisation de cette étude a fait l'objet d'une convention financière entre Nukléus (pour le compte du promoteur) et les médecins investigateurs et les membres du comité scientifique préalablement soumise pour avis au Conseil National de l'Ordre des Médecins.

7 MEDECINS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE

7.1 Promoteur

Le promoteur de l'étude était
Zambon France S.A.
13 rue René Jacques
92138 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dr Patrick Boulanger
Directeur médical et accès au marché

7.2 Centres responsables du recueil de données

19 dermatologues ont inclus au moins un patient dans le registre.

7.3 Équipe chargée de conduire l'étude

L'équipe chargée de l'étude était la société Nukléus. La saisie des données, la gestion des données et l'analyse des données ont été assurées par Nukléus.

7.4 Comité scientifique

Le comité scientifique de l'étude était composé de :

Dr Michel CADOT
Dermatologue
1 23 quai Winston Churchill
94210 La Varenne Saint Hilaire

Pr Eric CAUMES
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
GH Pitié Salpêtrière
Pavillon Laveran
47, Bd de l'Hôpital
75013 Paris

Dr Antoine PETIT
Service de dermatologie
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

7.5 Auteurs du rapport clinique

Le rapport clinique a été rédigé par l'équipe Nukléus. Il a été validé par le comité scientifique et par le promoteur.

8 INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE

8.1 La gale

La gale est une maladie contagieuse de la peau due à un acarien nommé *Sarcoptes Scabiei*. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes, toutes les tranches d'âge, et tous les milieux sociaux. Selon l'INVS en 2001, son incidence annuelle en France serait de 328 cas/ 100 000 habitants et elle semble en augmentation depuis 2005 (HCSP 2012, Poujol 2010, INVS). Elle se transmet principalement (95% des cas) par contacts directs physiques (« peau contre peau ») et plus rarement (5% des cas) par l'intermédiaire de l'environnement (linge). La contagiosité est grande, notamment pour le personnel médical et paramédical. La gale est fréquente dans toutes les situations de précarité (personnes sans domicile fixe, foyers d'accueil pour chômeurs en fin de droit, camp de réfugiés).

Après un contact contaminant l'incubation (apparition des signes et symptômes) est de l'ordre de 3 à 4 semaines (Heukelbach 2006, Chosidow 2006).

L'acarien *Sarcoptes Scabiei* peut vivre 24 à 48 heures à température ambiante et en milieu humide (Chosidow 2006, ANOFEL 2014). Le cycle parasitaire dure entre 10 et 15

jours et comprend 4 stades (œufs, larves, nymphes, adultes). Les sarcoptes s'accouplent sur leur hôte ; le male meurt après l'accouplement tandis que la femelle fécondée s'enfonce dans la peau en creusant une galerie entre la couche cornée et la couche de Malpighi. Dans ce tunnel, communément appelé sillon, elle avance de 1 à 2 mm par jour en se nourrissant de la couche cornée et de l'exsudat de la couche de Malpighi. Tout en progressant, elle pond 1 à 2 œufs par jour pendant environ 1 mois et meurt. Les œufs éclosent dans l'épiderme en 3 à 4 jours et donnent chacun une larve à 6 pattes (hexapode). Chaque larve subit des mues successives pour devenir nymphe puis adulte mâle ou femelle en 10 à 15 jours. Après accouplement, les femelles fécondées recommencent un nouveau cycle sur le même hôte ou sur un autre hôte (ANOFEL 2014, Heukelbach 2006).

La gale siège principalement entre les doigts, autour des poignets, des coudes, aux aisselles ou autour l'appareil génital. Elle se manifeste par des lésions cutanées et un prurit intense qui s'aggrave la nuit. Les lésions de grattage peuvent se surinfectées.

On distingue la gale commune, la gale hyperkératosique, la gale profuse et la gale du nourrisson (ANOFEL 2014).

- La gale commune est la forme la plus courante.

- La gale hyperkératosique est très contagieuse. Elle survient essentiellement chez des patients ayant une immunodépression thérapeutique (corticoïde local et/ou général, immunosuppresseur) ou acquise par infection virale (HIV) ou chez des patients avec un handicap mental. Les parasites et les lésions prolifèrent rapidement et la peau se recouvre de formations croûteuses, squameuses, parfois épaisses, blanc-jaune souffre.

- La gale profuse est rencontrée chez l'immunodéprimé, les lésions sont diffuses, sans l'hyperkératose. Elle est souvent la conséquence d'un retard diagnostique.

- Le nourrisson atteint de gale est agité, il pleure constamment et dort peu. Il présente des lésions vésiculeuses, souvent surinfectées, siégeant au niveau des aisselles, de l'ombilic et des fesses. Ces lésions peuvent s'étendre aux bras, à la poitrine, aux cuisses. Elles touchent de manière caractéristique la plante des pieds et épargnent habituellement les doigts. Les prélèvements sont difficiles à réaliser et le diagnostic repose le plus souvent sur la clinique et la notion de contagé familial.

Le diagnostic de gale repose sur la présence du prurit constant (de topographie caractéristique, à recrudescence nocturne) et de lésions cutanées spécifiques (sillons, vésicules perlées, nodules scabieux). Le diagnostic peut être confirmé par l'examen parasitologique direct d'un prélèvement cutané (examen de référence avec mise en évidence du sarcopte, des larves, des œufs, ou des scybales). Un examen négatif n'élimine pas le diagnostic. Le diagnostic peut aussi être fait dans des mains entraînées par dermatoscopie (Chosidow 2006, Thompson 2017).

8.2 Le traitement de la gale

Le traitement repose sur le traitement du patient, mais aussi celui de l'entourage, du linge et de la literie et de l'environnement (HCSP 2012, ANOFEL 2014).

8.2.1 Traitement anti-scabieux

Le patient infesté et son entourage doivent être traités en même temps. Les traitements anti-scabieux peuvent être oraux (ivermectine) ou locaux (benzoate de benzyle (émulsion) ou esdépellétrine associé au butoxide de pipéronyle (lotion), perméthrine (crème)). En cas de gale commune, un traitement en monothérapie est recommandé par le HCSP (HCSP 2012). Deux traitements à une semaine d'intervalle sont recommandés pour traiter toutes les formes (aucun des traitements n'étant efficace sur les œufs). Le traitement de l'entourage, suit les mêmes modalités que celles du patient. En cas de gale commune, on traitera les personnes du premier cercle (les personnes ayant un cutané prolongé avec un cas (ex : entourage familial, proche, relations sexuelles, soins de nursing...) mêmes asymptomatiques.

La guérison est définie par l'absence de rechute et la disparition du prurit à un mois. Le prurit peut persister jusqu'à 4 semaines après un traitement (irritations cutanées, dermatite de contact, échec de traitement).

8.2.2 Prévention et traitement antiparasitaire de l'environnement

Selon l'ANOFEL 2014,

« Quel que soit le traitement anti-scabieux utilisé, il est indispensable d'effectuer un traitement antiparasitaire des draps de lit, des couvertures, du linge de toilette, des vêtements, des chaussures du patient mais aussi de son domicile. De nombreux échecs thérapeutiques ou de nombreuses re-contaminations sont dus à une absence ou une mauvaise désinfection de l'environnement du malade.

Le linge sera enfermé hermétiquement dans un sac plastique avec un scabicide de contact pendant 48 heures ou lavé si possible à plus de 60°C.

Pour un cas de gale commune, un simple bio-nettoyage de la literie sera réalisé. Il sera étendu au mobilier, rideaux, fauteuils...en cas de gale profuse. Le produit scabicide (pour de plus grandes surfaces) est pulvérisé sur les surfaces à traiter. Dans les cas particuliers des enfants en bas âge ne pas oublier de traiter les peluches ("doudou") et autres jouets ainsi que la poussette et le landau. Une éviction scolaire de 3 jours après le début du traitement est recommandée dans la gale commune. Il est également recommandé de couper les ongles courts pour éviter un réservoir sous unguéal de parasites et les surinfections. »

8.3 Ascabiol®

Parmi les traitements locaux, Ascabiol® est le produit pionnier dans le traitement de la gale depuis 1936, traitement de référence en France. Depuis 2001, Zambon est devenu exploitant Ascabiol®. Une rupture d'approvisionnement de l'un de ces principes actifs (monosulfiram) a provoqué son arrêt de disponibilité et de sa commercialisation en 2012. Une importante épidémie de gale à partir de 2015, due notamment à l'absence d'alternatives topiques à la forme orale a incité les autorités à demander le lancement d'une nouvelle formulation d'Ascabiol® (en procédure simplifiée). Ascabiol® nouvelle formule (sans monosulfiram) a été relancé en 2015 en même temps qu'une autre alternative topique, la perméthrine. Par rapport à l'ancienne formulation (lotion) les modalités d'application de la nouvelle formulation (émulsion de benzoate de benzyle à 10% pour application cutanée) ont été modifiées. Le RCP d'Ascabiol® précise les conditions d'applications du produit et le traitement de l'environnement.

8.4 Justification de l'étude

Depuis l'obtention de son AMM le 3 juillet 2015, Zambon France dispose de peu de données d'efficacité d'Ascabiol® en vie réelle. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Ascabiol® dans des conditions d'utilisation en vie réelle.

8.5 Avantages et limites de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Ascabiol® dans des conditions d'utilisation en vie réelle.

L'étude concerne un problème de santé publique pour lequel il est nécessaire de disposer des données en vie réelle. Le choix d'une étude prospective évite le biais de mémoire lié au caractère rétrospectif d'une étude. Le suivi à 28 jours était suffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement anti-scabieux. La définition de la guérison était clairement définie dans le protocole.

L'étude a été conduite uniquement chez les dermatologues parce qu'il nous est apparu nécessaire de confirmer le diagnostic par dermatoscopie ou par examen parasitologique ce qui n'est pas dans la pratique courante des médecins généralistes.

Afin d'éviter un éventuel biais de sélection, il a été demandé à chaque médecin d'inclure dans le registre les 10 premiers patients correspondant aux critères d'éligibilité. La comparaison des caractéristiques des patients du registre non inclus et inclus dans la cohorte avait pour but de vérifier l'absence ou non de biais de sélection des patients de la cohorte.

9 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectif principal : Evaluer le % de patients guéris à J28 (± 7 jours) chez des patients atteints de gale commune et traités par Ascabiol® dans les conditions de vie réelle. L'étude était observationnelle, une visite de suivi (J28 ± 7 jours), lors d'une consultation habituelle de suivi, était réalisée le cas échéant, pour suivre l'évolution de la maladie. Si le patient était guéri à J28 (1 mois) le médecin recontactait le patient par téléphone à J84 (3 mois) pour s'assurer que cette guérison était persistante. La guérison clinique était définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit à J28 par rapport à J0 ou par une intensité de prurit à J28 inférieure à 2 (sur l'échelle de 0 à 10) + le jugement clinique du médecin.

Objectifs secondaires : Décrire

- Les caractéristiques épidémiologiques, et cliniques des patients traités
- Le respect des modes de prescription de l'émulsion de benzoate de benzyle à 10%
- Le respect de la prise en charge de l'entourage
- Le respect du traitement de l'environnement
- Les facteurs prédictifs de guérison à J28 ± 7 jours (S4)
- Le taux de récurrence à J84 (S12) et les facteurs prédictifs de récurrences
- Les données du registre

10 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

10.1 Schéma général de l'étude

Les caractéristiques de l'étude étaient les suivantes :

- Étude multicentrique, nationale observationnelle comprenant un registre et une cohorte prospective avec un suivi à 28 jours (± 7 jours) et un appel téléphonique à S12 (J84)

- Etude multicentrique nationale
- Nombre de patients prévus : 300 patients dans la cohorte
- Nombre de centres prévus : 100 médecins dermatologues (libéraux, hospitaliers ou mixtes)
- Chaque médecin pouvait inclure jusqu'à 10 patients dans le registre et 5 patients au maximum dans la cohorte.

Cette étude comprenait 2 phases :

- ✓ Un registre relevant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients remplissant les critères de participation du registre. Tous les patients devaient être évalués à J0 quel que soit le traitement prescrit. L'étude était observationnelle aussi la prescription du traitement ou non par Ascabiol® était laissée à l'appréciation du médecin évaluateur.
- ✓ Une cohorte de suivi : les patients traités par Ascabiol® en monothérapie et remplissant les critères de participation à la cohorte devaient être plus largement évalués à J0 et revus à J28 (± 7 j). Les patients considérés comme guéris à J28 (± 7 j) devaient être recontactés par le médecin évaluateur à J84 (S12).

10.2 Sélection des centres

Plus de 3000 dermatologues français libéraux et hospitaliers issus du fichier des dermatologues français ont été contactés par mailing (en 3 vagues) pour leur proposer de participer à cette étude.

10.3 Population à l'étude

Dans chaque centre, tous les patients consécutifs répondant aux critères de participation du registre étaient sollicités pour participer à l'étude.

- Si le patient acceptait de participer à l'étude, le médecin procédait au recueil des données du registre.
- Si le patient était traité par Ascabiol® en monothérapie et remplissait les critères de participation au suivi il était plus largement évalué à J0 et revu à J28 (± 7 j).

10.3.1 Critères de participation des patients

Pour participer au registre, les patients devaient satisfaire à tous les critères de participation suivants :

- Âgés de plus de 1 mois
- Ambulatoires
- Consultant pour une gale commune, non traitée
- Donnant son accord oral de participation (plus de 18 ans) ou pour lequel les parents donnent leur accord de participation (moins de 18 ans).

Pour participer à la cohorte, les patients devaient satisfaire à tous les critères de participation à la cohorte :

- Être inclus dans le registre
- Être traité par Ascabiol® en monothérapie

10.3.2 Critère de non-participation au registre et à la cohorte

- Grossesse connue et en cours
- Allaitement en cours
- Gale hyperkératosique
- Gale déjà traitée

10.4 Déroulement de l'étude

10.4.1 Données relatives aux centres ou professionnels de santé

Les médecins contactés pour participer à l'étude étaient invités à compléter un formulaire de participation. Ce formulaire recueillait :

- Les coordonnées : nom et prénom, adresse, téléphone, fax, e-mail,
- Les caractéristiques : sexe, âge, spécialité, lieu d'exercice
- L'accord ou le refus de participation avec en cas de refus, le ou les motifs de refus de participation.

10.4.1 Information des patients

Lorsqu'un patient remplissait les critères de participation, le médecin évaluateur proposait au patient ou à la personne de confiance en cas d'incapacité du patient, sa participation à l'étude. En cas d'accord, une notice d'information était remise au patient.

10.4.2 Données des patients

10.4.2.1 Évaluation (J0) données du registre

Pendant la durée de l'étude, quand un patient remplissait les critères de participation du registre, le médecin évaluateur lui proposait de participer à cette étude, lui remettait une

notice d'information et/ou aux parents. S'il acceptait de participer à l'étude (et/ou les parents), le médecin procédait à la visite J0 et complétait les données suivantes :

- Vérification des critères de participation au registre
- Date de la visite
- Caractéristiques démographiques du patient (âge, sexe, poids, taille)
- Catégorie socioprofessionnelle (8 catégories INSEE) : 1 : Agriculteurs exploitants ; 2 : Artisans, commerçants et chefs d'entreprise ; 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures ; 4 : Professions Intermédiaires ; 5 : Employés ; 6 : Ouvriers ; 7 : Retraités ; 8 : Autres personnes sans activité professionnelle
- Lieu de vie habituelle : domicile fixe, résidence ou institution, sans domicile fixe.
- Caractérisation du foyer familial :
 - o Nombre de personnes vivant sous le même toit
 - o Nombre de personnes appartenant au premier cercle : personnes ayant eu un contact cutané avec un cas (entourage familial proche, relations sexuelles, soins de nursing, jeux d'enfants)
 - o Nombre d'enfants
- Type de traitement anti-scabieux prescrit pour le patient
 - o Monothérapie (traitement local ou oral)
 - o Bithérapie (traitement local et oral)
- Prescription traitements adjuvants
 - o Antihistaminique (oui/non)
 - o Corticoïde local

10.4.2.2 Données des patients participants à la cohorte (J0)

Les données suivantes étaient recueillies

- Prurit
 - o Ancienneté (jours)
 - o Intensité (EVA de 0 à 10)
 - o Caractère insomniant (oui/non)
 - o Localisation (cuir chevelu, visage, abdomen, aisselles, thorax antérieur, haut du dos, bas du dos, bras, avant-bras, faces antérieures des poignets, dos des mains, paumes des mains, région génitale, fesses, cuisses, jambes, régions malléolaires, dos des pieds, plantes des pieds).
- Lésions cutanées
 - o Sillon scabieux (oui/non)
 - o Nodules scabieux (oui/non)
 - o Vésicules perlées (oui/non)
 - o Lésions eczématisées (oui/non)

- Lésions impétiginisées (oui/non)
- Estimation de la surface de la peau sur laquelle des lésions sont visibles : < 20% ; 21 à 40% ; 41 à 60% ; 61 à 80% ; > 81%. (Référence : une paume de main avec les doigts = 1%)
- Antécédent personnel de gale (oui/non)
- Contexte de la maladie
 - Cas isolé (pas de cas dans l'entourage, origine de la contamination non identifiée) oui/non
 - Cas familial : oui/non
 - Epidémie (deux cas de gale ou plus ont été diagnostiqués par un médecin de l'établissement, avec atteinte possible des autres patients ou du personnel soignant) : oui/ non
- Mode de confirmation du diagnostic de gale
 - Diagnostic clinique (oui/non) [*si contagé avec cas dans l'entourage (le caractère conjugal ou familial est très évocateur) + prurit (à recrudescence nocturne) + localisations caractéristiques des lésions cutanées*]
 - Dermatoscopie (oui/non) ;
 - Examen parasitologique (oui/non).
- Traitements
 - Modalités de prescription d'Ascabiol® pour le patient
 - Prescription selon recommandations
 - Nombre de flacons prescrits
 - Remise d'un document écrit (oui/non)
 - Explications orales (oui/non)
 - Nombre de personnes du 1^{er} cercle **présentant un prurit** et pour lesquelles une prescription anti-scabieuse a été rédigée (en plus de celle du patient)
 - Nombre de personnes du 1^{er} cercle **ne présentant pas de prurit** et pour lesquelles une prescription anti-scabieuse a été rédigée (en plus de celle du patient)
 - Recommandations faites pour le linge (oui/non)
 - Remise d'un document écrit (oui/non)
 - Recommandations faites pour le traitement de l'environnement
 - Recommandation du traitement de literie/sommier (oui/non/NA)
 - Recommandation du traitement canapé/fauteuil (oui/non/NA)
 - Recommandation du traitement tapis/moquette (oui/non/NA)
 - Recommandation du traitement des sièges auto (oui/non/NA)

- Prescription d'un acaricide (oui/non/NA) (si oui : lequel ?)
- Remise d'un document écrit (oui/non/NA)
- Mesures d'hygiènes prescrites et d'isolement en cas d'épidémie (oui/non/NA)

10.4.2.3 Evaluation à J28 (+/- 7 jours) ou fin d'étude (en cas de sortie prématurée d'étude)

Les données suivantes étaient recueillies

- Intensité du prurit (EVA de 0 à 10)
- Respect des modalités de prescription d'Ascabiol® (oui/non)
- Traitements simultanés de toutes les personnes du 1^{er} cercle (oui/non)
- Respect du traitement du linge (oui/non)
- Respect du traitement de l'environnement (oui/non)
- Nombre de flacons prescrits suffisant (oui/non)
- Guérison clinique (*la guérison sera définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit à J28 (± 7 j) par rapport à J0 ou par une intensité de prurit à J28 (± 7 j) inférieure à 2 (sur l'échelle de 0 à 10) + le jugement clinique du médecin*) (oui/non)
- Résultats : dermatoscopie et/ou examen parasitologique si échec ou rechute
- Recueil des événements indésirables

10.4.2.4 Appel téléphonique à J84 (S12)

Les patients considérés comme guéris à J28 (± 7 jours) étaient recontactés par le médecin évaluateur à J84 (S12) pour savoir si le patient était toujours guéri.

10.5 Traitements

Les médecins étaient libres de leur prescription en raison du caractère observationnel de l'étude.

10.6 Pharmacovigilance

S'agissant d'une étude observationnelle, les règles de pharmacovigilance à appliquer sont celle de la pharmacovigilance de routine précisée notamment dans le document des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance édité par l'ANSM en février 2018

Il incombe au professionnel de santé de déclarer sans délai tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dont il a connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement (la liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM)

10.6.1 Définitions

EFFET INDÉSIRABLE : EI (adverse (drug) reaction, adverse effect) Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE : EIG (serious adverse reaction, serious adverse effect) Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU (unexpected adverse reaction) :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

EFFETS INDÉSIRABLES CONCERNÉS : Fait l'objet d'une déclaration immédiate tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments qu'il soit grave ou non, listé ou non dans la notice patiente, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments.

Sont également concernés, les effets indésirables résultant :

- d'un surdosage ;
- d'un mésusage ;
- d'un abus ;
- d'une erreur médicamenteuse ;
- d'une exposition professionnelle ;
- d'une interaction médicamenteuse ;
- d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) ;
- d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer, au CRPV :

- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente ;
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit ;
- toute situation que le professionnel de santé juge pertinente de déclarer.

De plus, même en l'absence d'effet indésirable, peut être déclaré directement à l'ANSM :

- toute erreur médicamenteuse potentielle ou avérée, ou tout risque d'erreur ;
- tout défaut de qualité d'un médicament, susceptible d'avoir des conséquences pour la santé ou la sécurité des patients.

10.6.2 Procédures de déclaration

Le protocole prévoyait les procédures suivantes

« Les déclarations de pharmacovigilance doivent être préférentiellement réalisées via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables (www.signalement-sante.gouv.fr) du Ministère chargé de la Santé. Elles sont alors transmises automatiquement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé.

Un exemplaire modèle de déclaration type de l'ANSM sera fourni dans le dossier du médecin investigateurs (<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-unmedicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votredeclaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnelde-Sante>).

Les professionnels de santé informent les patients, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, des déclarations les concernant et de leur droit d'accès et de rectification auprès de l'ANSM ou du CRPV, leur permettant d'avoir connaissance de

la totalité des informations saisies les concernant et de corriger ou d'effacer d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques, périmées. Ce droit d'accès peut aussi être exercé par le professionnel de santé qui a déclaré le cas ZAMBON France S.A. étant le promoteur de l'étude, une copie de la déclaration de l'évènement sera adressée au service de la pharmacovigilance de ZAMBON France S.A. par e-mail à l'adresse :

vigiphar.zf@zambongroup.com

Le service de pharmacovigilance de ZAMBON France S.A. est accessible 24 heures/24 et 7j/7 : 00 33 (0)1 58 04 41 41 ».

10.7 Collecte des données patients

Les données ont été enregistrées par les médecins investigateurs sur un cahier de recueil de données papier.

10.8 Gestion de l'étude

10.8.1 Recrutement des médecins

Le recrutement des centres investigateurs a été fait par la société Nukléus à partir d'une liste de dermatologues prenant en charge la gale dans sa pratique habituelle.

Les médecins ont été contactés par courrier pour leur proposer de participer à l'étude et recevaient :

- Le résumé du protocole,
- Un accord de participation,
- Une convention financière.

En cas d'accord, le médecin devait renvoyer à Nukléus l'accord de participation et la convention financière signés.

10.8.2 Mise en place de l'étude

Les médecins ayant donné leur accord de participation et signé la convention financière recevaient un dossier contenant les documents nécessaires à la réalisation de l'étude :

- Un courrier de confirmation de leur participation ;
- Le protocole de l'étude ;
- 1 dossier avec :
 - 10 notices d'information au patient
 - 1 formulaire registre pour saisir les données du registre
 - 5 cahiers d'observation patient pour la cohorte (J0, J28 (\pm 7j), appel S12)
- Un formulaire de déclaration d'effets secondaires (cerfa 10011*07 de l'ANSM)

10.8.3 Suivi de l'étude

10.8.3.1 Monitoring centralisé

Un monitoring centralisé a été effectué régulièrement à partir de la réception des documents administratifs, des cahiers d'observation complétés, de la vérification et de la saisie des documents. Une base de données de monitoring a été développée pour le suivi de l'étude. Cette base permettait de suivre l'avancement de l'étude et de gérer les relances des médecins évaluateurs par mail ou à défaut par téléphone.

10.8.3.2 Monitoring sur site/contrôle de qualité

Dans le cadre de cette étude observationnelle, aucun monitoring sur site n'était prévu.

10.9 Gestion des données

10.9.1 Saisie et contrôle des données recueillies

Un plan de data management a été rédigé.

10.9.2 Saisie des données

La saisie des données a été effectuée par une équipe qualifiée en data management.

10.9.3 Contrôle des données

Une vérification des données a été effectuée par le chef de projet (avant saisie) et pouvaient éventuellement l'envoi de demandes complémentaires de corrections ou de confirmations des données auprès des médecins. Ces demandes complémentaires de corrections ou de confirmations ont été transmises au centre de data management.

Des contrôles logiques ont été réalisés sur la base de données et ont entraîné éventuellement l'envoi de demandes complémentaires de corrections ou de confirmations des données auprès des médecins.

10.9.4 Stockage des données

Les fichiers de données ont été sauvegardés, et les modifications tracées. Des mesures de sécurité ont été mises en place pour garantir la protection des données.

10.9.5 Revue des données

Avant le gel des données et leur analyse, une revue des données, permettant d'évaluer la qualité de la base de données, a été conduite.

10.9.6 Gel de base

Après intégration des éventuelles modifications justifiées après la revue des données, la base a été gelée.

10.10 Calcul du nombre de patients

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé sur la précision pour obtenir une réponse sur le critère principal. En prenant l'hypothèse que 90% des patients traités à J0 seront guéris à J28, un nombre de 282 patients permettra d'obtenir une précision de l'ordre de 3,5%. Ce nombre est élevé à 300 pour tenir compte d'éventuels patients perdus de vue.

10.11 Méthodologie d'analyse des données

10.11.1 Informations générales

L'analyse statistique a été réalisée sur PC à l'aide du logiciel SAS (version 9 sur Windows).

Les paramètres descriptifs des variables qualitatives (binaires ou catégorielles) et des variables ordinales sont présentés en termes d'effectif et de pourcentage. Ceux des variables quantitatives sont présentés en termes d'effectif, de moyenne, d'écart type et de valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance a été calculé pour les paramètres pertinents.

10.11.2 Description des professionnels de santé

L'analyse présente :

- Le processus de recrutement des médecins : nombre de médecins contactés, taux de médecins ayant accepté de participer, taux de médecins ayant effectivement inclus.
- Une description des médecins évaluateurs (sexe, âge, spécialité, lieu exercice).
- Le nombre de patients recrutés par centre et par médecin évaluateur.

10.11.3 Patients

- **Populations**

Les nombres de patients inclus dans le registre et dans la cohorte sont précisés, ainsi que le nombre de patient ayant une visite de suivi ($28 \pm 7j$) et d'appel téléphonique réalisés à J84.

Les sorties prématurées d'étude sont documentées dans la mesure du possible (nombre et motifs principaux).

- **Description des patients à J0**

Les caractéristiques démographiques, cliniques et de prise en charge des patients inclus dans le registre et de la cohorte seront décrites.

10.11.4 Analyse des critères d'évaluation

- **Critère principal**

L'analyse principale du critère principal de jugement a été conduite sur l'ensemble des patients ayant été revus à une deuxième consultation. Les éventuelles données manquantes n'ont pas été extrapolées L'intervalle de confiance à 95 % du pourcentage de patients « guéris » a été calculé.

Pour apprécier la pertinence de ce résultat, une comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et de prise en charge des patients inclus dans la cohorte et non revus à (28 ± 7j) et celles des patients inclus dans la cohorte et revus à (28 ± 7j) était prévue et a été réalisée.

- **Critères secondaires**

- *Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients du registre et des patients de la cohorte*

Les données sont rapportées dans la description des patients à J0.

Une comparaison des caractéristiques des patients du registre non inclus et inclus dans la cohorte a été faite

- *Le respect des modes de prescription d'Ascabiol®*

Le % de patients pour lesquels l'investigateur a confirmé que la prescription d'Ascabiol® a été respectée est rapporté.

- *Le respect de la prise en charge de l'entourage*

Le % de patients pour lesquels l'investigateur a confirmé qu'il a bien eu les traitements simultanés de toutes les personnes du 1^{er} cercle sera rapporté.

- *Le respect du traitement de l'environnement*

Le % de patients pour lesquels le médecin évaluateur confirmera qu'il a bien eu le traitement de l'environnement sera rapporté.

- *Les facteurs prédictifs de guérison à J28 (± 7 j) (S4)*

Compte tenu du nombre de patients inclus dans la cohorte (n=130) inférieur à celui prévu (n=300) et le pourcentage élevé de patients guéris ces analyses prévues au protocole n'ont pas été conduites.

- *Le taux de récurrence à J84 (S12) et les facteurs prédictifs de récurrences*

Compte tenu du nombre de patients inclus dans la cohorte (n=130) inférieur à celui prévu (n=300) et le pourcentage élevé de patients guéris les analyses prévues au protocole n'ont pas été conduites.

- *Les événements indésirables rapportés*

Les événements indésirables liés ou non au produit ont été analysés :

- Nature
- Date début et fin (ou en cours)
- Intensité
- Gravité
- Relation au traitement
- Mesures prises

10.12 Modification dans la conduite de l'étude ou des analyses prévues

Pour différentes raisons (absence d'épidémie de gale, épidémie de la Covid 19) le recrutement des patients s'est révélé être plus difficile que prévu et malgré une prolongation de la période des inclusions, le nombre de patients inclus dans la cohorte n'a été que 130 au lieu de 300 prévus. Cette réduction du nombre de sujets a des conséquences :

- Sur la précision du critère principal qui justifiait le nombre de sujets le protocole prévoyait qu'avec une hypothèse que 90% des patients traités à J0 seraient guéris à J28, un nombre de 282 patients permettrait d'obtenir une précision de l'ordre de 3,5%. Avec 130 patients et en conservant cette hypothèse, la précision du critère principal (sur l'intervalle de confiance à 95%) sera de 5,2%
- Les analyses sur les facteurs pronostiques de guérison à J28 et à J84 n'ont pas été conduites, compte tenu du nombre de patients inclus dans la cohorte (n=130) inférieur à celui prévu (n=300).

11 RESULTATS

11.1 Centres participants

3094 médecins dermatologues libéraux français ont été contactés à partir d'un fichier de dermatologues pouvant traiter la gale dans leur pratique quotidienne. Soixante-quatre (64) ont accepté de participer mais seuls 47 ont signé une convention financière.

Dix-neuf (19) ont inclus au moins un patient dans le registre ou la cohorte.

Les médecins évalués étaient en moyenne âgés de 57 ans, 58% (11/19) étaient des femmes, 42% (8/19) étaient des hommes.

11.2 Populations

L'étude s'est déroulée du 28/01/19 (date de l'évaluation pour le premier patient du registre) au 22/09/2020 (date de dernière évaluation (J84) du dernier patient).

186 patients ont été inclus dans le registre parmi lesquels 116 ont été inclus dans la cohorte.

Quatorze patients ont été inclus dans la cohorte, sans être inclus dans le registre. En effet, malgré de nombreuses relances auprès des investigateurs, il n'a pas été possible de récupérer ces données.

Le total de patients inclus dans la cohorte est donc de 130 patients.

Pour les patients de la cohorte, le temps de participation à l'étude (délai entre J0 et J28) était en moyenne de $33,0 \pm 15,0$ jours pour 124 patients de la cohorte (6 données manquantes).

Seize (16) patients ne sont pas revenus en consultation à J28 :

- 8 patients à cause du confinement lié à la crise sanitaire de la Covid19
- 2 patients en raison de grèves des transports
- 1 patient en raison de vacances
- 4 patients pour autre motif non précisé
- 1 patient était perdu de vue

Parmi ces 16 patients, 10 ont été évalués par téléphone pour la guérison clinique. Six (6) patients (4,6%) inclus dans la cohorte n'ont pas été évalués pour la guérison clinique à J28 (Tableau 1).

Tableau 1. Populations des patients

Patient inclus dans le registre	186 (100%)
Patient inclus dans le registre non inclus dans la cohorte	70 (37,8 %)
Patient inclus dans le registre et inclus dans la cohorte	116 (62,2 %)
Total patients inclus dans la cohorte	
- Patient inclus dans la cohorte mais registre non reçu	14
- Patient inclus dans la cohorte et le registre	116
- Évalué à J28 pour la guérison clinique*	124 (95,4%)
- Non évalué à J28 pour la guérison clinique	6 (4,6%)

*Vu physiquement ou par téléphone (pour le critère guérison)

11.3 Description de la population du registre et de la cohorte

11.3.1 Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques des patients figurent dans le tableau 2.

Les 186 patients du registre étaient pour 60,2 % des hommes, âgés en moyenne de 31,9 ± 19,3 ans et avaient un IMC moyen de 22,6 ± 4,0 kg/m².

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients registre/cohorte

	Registre (tous patients) N = 186	Registre non inclus dans la cohorte N=70	Registre et inclus dans la cohorte N= 116	P*
Age (années) Moyenne (ET) (Min-Max)	31,9 (19,3) (Min 0,16 - Max 96)	30,2 (20,4) (Min 0,16 - Max 79)	32,5 (18,7) (Min 0,58 - Max 96)	NS
- Majeurs de plus de 18 ans	149 (80,1%)	50 (71,4%)	99 (62,4%)	NS
- Mineurs de plus de 12 ans	13 (7,0%)	7 (10,0%)	6 (5,1%)	
- Mineurs de plus de 36 mois et de moins de 12ans	16 (8,6%)	9 (12,9%)	7 (6,0%)	
- Enfants de moins de 36 mois	8 (4,3%)	4 (5,7%)	4 (3,4%)	
Homme N (%)	112 (60,2%)	44 (63,8%)	68 (58,4%)	NS
IMC (kg/m ²) Moyenne (ET) (Min-Max)	22,6 (4,0) ** (Min 12,6 -Max 38,1)	22,3 (4,2) (Min 12,6 -Max 38,1)	22,7 (3,8) (Min 14,8 Max 35,6)	NS

* entre patients inclus dans le registre non inclus dans la cohorte et patients du registre et inclus dans la cohorte

** 2 données manquantes

11.3.1 Catégories socio-professionnelles

Les 186 patients du registre étaient majoritairement des patients sans activité professionnelle (41,9%) (Tableau 3).

Tableau 3. Catégories socioprofessionnelles des patients registre/cohorte

N (%)	Registre (Tous patients) N = 186	Registre non inclus dans la cohorte N=70	Registre et inclus dans la cohorte N= 116	p*
Agriculteurs exploitants	3 (1,6%)	1 (1,4%)	2 (1,7%)	NS
Artisans commerçants, et chefs entreprises	13 (7,0%)	7 (10,0%)	6 (5,2%)	
Cadres et professions intellectuelles supérieures	11 (5,9%)	1 (1,4%)	10 (8,7%)	
Professions intermédiaires	22 (11,8%)	8 (11,4%)	14 (12,1%)	
Employés	25 (13,4%)	9 (12,8%)	16 (13,1%)	
Ouvriers	21 (11,3%)	5 (7,1%)	16 (13,9%)	
Retraités	12 (6,5%)	6 (8,5%)	6 (5,5%)	

Autres personnes sans activité professionnelle	78 (41,9%)	33 (47,1%)	45 (39,1%)	
Données manquantes	1 (0,54%)		1	

*entre patients inclus dans le registre non inclus dans la cohorte et patients du registre et inclus dans la cohorte

11.3.2 Mode de vie

Parmi les 186 patients du registre 183 (98,4%) avaient un domicile fixe.

Tableau 4. Mode de vie des patients registre/cohorte

	Registre (Tous patients) N =186	Registre non inclus dans la cohorte N=70	Registre et inclus dans la cohorte N= 116	p*
Lieu de vie habituel				
- Domicile fixe	183 (98,4%)	70 (100%)	113 (97,4%)	NS
- Résidence ou institution	3 (1,6%)	0%	3 (2,6%)	
- Sans domicile fixe	0%	0%	0%	
Nombre de personnes vivant sous le même toit Moyenne (ET) (Min-Max)	2,7 (1,6) (Min 0 Max 6)	3,0 (1,4) (Min 0 Max 6)	2,4 (1,7) (Min 0 Max 6)	0,02 ^{\$}
Nombre de personnes appartenant au premier rang Moyenne (ET) (Min-Max)	2,5 (1,8) (Min 0 Max 10)	2,8 (1,8) (Min 0 Max 10)	2,3 (1,8) (Min 0 Max 10)	0,02 ^{\$}
Nombre d'adultes dans le foyer Moyenne (ET) (Min-Max)	1,8 (1,4) ** (Min 0 -Max 7)	2,0 (1,0) ** (Min 0 Max 7)	1,7 (1,2) (Min 0 Max 6)	NS ^{\$}
Nombre d'enfants dans le foyer Moyenne (ET) (Min-Max)	1,1 (1,2) *** (Min 0 Max 5)	1,4 (1,2) **** (Min 0 Max 5)	0,9 (1,2) ***** (Min 0 Max 4)	0,005 ^{\$}

*entre patients inclus dans le registre non inclus dans la cohorte et patients du registre et inclus dans la cohorte

**1 donnée manquante

***33 données manquantes

****17 données manquantes

*****16 données manquantes

\$ test t

11.3.3 Traitements prescrits

Parmi les 186 patients du registre, 145 (77,9%) ont été traités par une monothérapie et 40 (21,5%) par une bithérapie et la plupart ont reçu un traitement adjuvant (128 (68,8%).

Parmi les 70 patients du registre non inclus dans le registre, 36 (51,4%) ont été traités par une monothérapie et 33 (47,1%) par une bithérapie et la plupart ont reçu un traitement adjuvant (46 (68,8%).

Parmi les 116 patients inclus dans le registre et la cohorte, 109 (94,0%) ont été traités en monothérapie et 7 (6,0%) en bithérapie.

Tableau 5. Type de traitements anti scabieux et traitements adjuvants prescrits registre/cohorte

	Registre (Tous patients) N = 186	Registre non inclus dans la cohorte N=70	Registre et inclus dans la cohorte N= 116	p*
Traitements anti-scabieux				
Monothérapie (Traitement local ou oral)	145 (77,9%)	36 (51,4%)	109 (94,0%)	<0,0001
Bithérapie (Traitement local ou oral)	40 (21,5%)	33 (47,1%)	7 (6,0%) [£]	
Données manquantes	1 (0,5%)	1 (1,4%)	-	
Traitements adjuvants	Registre (Tous patients) N = 186**	Registre non inclus dans la cohorte N=70**	Registre et inclus dans la cohorte N= 116	
Antihistaminique	93 (50%)	40 (57,1%)	53 (45,7%)	NS
Corticoïde local	43 (23,1%)	13 (18,6%)	30 (25,9%)	NS
Crème apaisante	33 (17,7%)	14 (20,0%)	19 (16,4%)	NS
Autre	4 (2,2%)	0%	4 (3,4%)	NS
Aucun	54 (29,0%)	20 (28,6%)	34 (29,3%)	NS

*entre patients inclus dans le registre non inclus dans la cohorte et patients du registre et inclus dans la cohorte

**4 données manquantes pour tous les items

£ Déviation au protocole puisque le protocole précisait que seuls les patients traités en monothérapie, devaient être inclus dans la cohorte. Tous les patients ont été cependant conservés dans l'analyse.

11.4 Description détaillée des patients de la cohorte (J0)

11.4.1 Caractéristiques démographiques

Les 130 patients de la cohorte (dont 14 non inclus dans le registre) étaient pour 56,2 % des hommes, âgés en moyenne de 32,9 ± 18,7 ans. Les données démographiques sont rapportées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques des patients de la cohorte

	N= 130
Age (années) Moyenne (ET) (Min-Max)	32,9 (18,7) (Min 0,58 - Max 96)

- Majeurs de plus de 18 ans	110 (84,6%)
- Mineurs de plus de 12 ans	9 (6,9%)
- Mineurs de moins de 12 ans	7 (5,4%)
- Moins de 36 mois	4 (3,1%)
Homme N (%)	73 (56,2%) *

*1 donnée manquante

11.4.2 Caractéristiques de la gale

L'ancienneté du prurit était en moyenne de $39,2 \pm 25,9$ jours et l'intensité du prurit sur une EVA de 0 à 100 était de $71,0 \pm 19,4$. Des réveils nocturnes liés au prurit étaient rapportés par 109 patients (83,9%) (Tableau 7).

Tableau 7. Caractéristiques de la gale à J0 (cohorte) :
ancienneté/intensité prurit/ réveils nocturnes

	N= 130
Ancienneté prurit (jours) Moyenne (ET) (Min-Max)	39,2 (25,9) * (Min 7 Max 180)
Intensité prurit (EVA de 0 à 100 mm) Moyenne (ET) (Min-Max)	71,0 (19,4) (Min 13 Max 100)
Présence de réveils nocturnes	109 (83,9%) **

*1 donnée manquante ** 3 données manquantes

Les patients présentaient de 1 à 19 localisations de la gale sur les 20 localisations rapportées (Tableau 8).

Tableau 8. Caractéristiques de la gale à J0 (cohorte) : localisations par ordre décroissant de fréquence

Localisations	Nombre (N=128)	%
Espaces interdigitaux	105	82,0%
Avant-bras	96	75,0%
Fesses	87	68,0%
Cuisses	83	64,8%
Aisselles	75	58,6%
Abdomen	74	57,8%
Bras	68	53,1%
Faces antérieures des poignets	68	53,1%
Dos des mains	68	53,1%

Régions génitales	66	51,6%
Thorax antérieur	56	43,8%
Bas du dos	46	35,9%
Jambes	38	29,7%
Paumes des mains	35	27,3%
Régions malléolaires	32	25,0%
Dos des pieds	29	22,7%
Haut du dos	24	18,8%
Plantas de pieds	13	10,2%
Visage	1	0,8%
Cuir chevelu	1	0,8%

* aucune localisation rapportée pour 2 patients

Sur les 130 patients inclus dans la cohorte 114 patients (87,7%) présentaient des sillons scabieux. Les types de lésions sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9. Caractéristiques de la gale à J0 (cohorte) : types lésions cutanées

	N= 130	Données manquantes
Sillon scabieux	114 (87,7%)	N=4
Nodules scabieux	55 (42,3%)	N=9
Vésicules perlées	69 (53,1%)	N=8
Lésions eczématisées	76 (58,5%)	N=9
Lésions impétiginisées	16 (12,3%)	N=10
Lésions de grattage	110 (84,6%)	N=7

L'estimation de la surface corporelle atteinte par la gale figure dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques de la gale à J0 (cohorte) : estimation surface atteinte

% de la surface atteinte	N= 130
≤ 20 %	46 (35,4%)
21 à 41%	41 (31,5%)
41 à 60%	25 (19,3%)
61% à 80%	14 (10,8%)
> 80%	1 (0,8%)
Données manquantes	3 (2,3%)

17 patients (13,1%) avaient un antécédent de gale.

11.4.3 Contexte de la maladie

Pour 60% des patients, le cas de gale était isolé et dans 39,3% le cas était familial.

Tableau 11. Caractéristiques de la gale à J0 (cohorte) : contexte

Contexte	N= 130	Données manquantes
Cas isolé	78 (60,0%)	n=7
Cas familial	51 (39,3%)	n=17
Epidémie	0%	n=27

11.4.4 Mode de confirmation de la gale

Le diagnostic de gale était clinique dans 80,8% des cas et une confirmation par dermatoscopie était obtenue dans 65,4% des cas et par examen parasitologique dans 16,2% des cas.

Tableau 12. Mode de confirmation de la gale à J0 (cohorte)

	N= 130			
	Oui	Non	Non fait	Données manquantes
Diagnostic clinique de la gale	105 (80,8%)	7 (5,4%)	-	18 (13,9%)
Confirmation par dermatoscopie	85 (65,4%)	13 (10,0%)	11 (8,5%)	21 (16,2%)
Confirmation par examen parasitologique	21 (16,2%)	41 (31,5%)	62 (47,7%)	6 (4,6%)

Chez les 85 patients ayant une dermatoscopie positive, 35 examens parasitologiques ont été faits chez ces patients et ils étaient tous négatifs.

Parmi les 21 patients, ayant un examen parasitologique positif, 3 dermatoscopie ont été faites et étaient toutes négatives.

11.4.5 Traitements de la gale

La prise en charge de la gale est décrite dans les tableaux 13 et 14.

La majorité des patients ont une prescription de 2 flacons d'Ascabiol® (83,4%) (Tableau 13). La prescription d'un seul flacon a été faite pour des enfants de moins de 36 mois (9/11).

Tableau 13. Traitement de la gale : modalités de prescription d'Ascabiol® à J0 (cohorte)

	N= 128*
Prescription selon recommandation RCP	128 (98,5%) *
Nombre de flacons prescrits	1 flacon : 11 (8,5%) 2 flacons : 109 (83,4%) 3 flacons : 2 (1,54%) 4 flacons : 1 (0,8%)

	Données manquantes 7 (5,4%)
Remise documents écrits	122 (93,9) **
Explications orales	122 (93,9%) **

*2 données manquantes **7 données manquantes

Tableau 14. Traitement de la gale : Nombre de flacons d'Ascabiol® prescrits à J0 (cohorte) selon âge et IMC (n=130)

Age	1 flacon	2 flacons	3 flacons	4 flacons	DM	Total
- Majeurs de plus de 18 ans	1 (0,9%)	99 (90,0%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	7 (5,3%)	110
- Mineurs de plus de 12 ans	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0	0	0	9
- Mineurs de plus de 36 mois et de moins de 12 ans	5 (71,4%)	2 (28,5%)	0	0	0	7
- Enfants de moins de 36 mois	4 (100,0%)	0	0	0	0	4
IMC	1 flacon	2 flacons	3 flacons	4 flacons	DM	Total
- DM	1	8	1	1	3	14
- < 20	8 (32,0%)	16 (64,0%)	0	0	1 (4,0%)	25
- 20 à 25	2 (3,0%)	62 (93,9%)	1 (1,5%)	0	1 (1,5%)	66
- > 25 et ≤ 30	0	18 (100,0%)	0	0	1	
- > 30	0	5 (83,3%)	0	0	1 (16,7%)	6

Tableau 15. Traitement de la gale : traitement entourage et environnement à J0 (cohorte)

	N= 130	Données manquantes
Traitement entourage		
Nombre de personnes du 1 ^{er} cercle présentant un prurit et pour lesquelles une prescription anti-scabieuse a été rédigée	0 personne = 51 (39,2%) 1 personne = 32 (24,6%) 2 personnes = 23 (17,7%) 3 personnes = 9 (6,9%) 4 personnes = 8 (6,2%) 5 personnes = 3 (2,3%)	n=4
Nombre de personnes du 1 ^{er} cercle ne présentant pas de prurit et pour lesquelles une prescription anti-scabieuse a été rédigée	0 personne = 64 (49,2%) 1 personne = 23 (17,7%) 2 personnes = 23 (17,7%) 3 personnes = 12 (9,2%) 4 personnes = 4 (3,1%)	n=4
Traitement du linge		
Recommandations faites pour le traitement du linge	127 (97,7%)	n=3
Remise d'un document écrit pour le traitement du linge	118 (90,8%)	n=4
Recommandation pour traitement		

environnement		
Literie/sommier (oui)	127 (97,7%)	n=3
Canapé/fauteuil (oui)	124 (95,4%)	n=6
Tapis/moquette (oui)	94 (72,3%)	n=2
Siège auto (oui)	85 (65,4%)	n=1
Prescription d'un acaricide (oui)	116 (89,2%)	n=3
Type acaricide		
- APAR	29/116 (25,0%)	-
- ASCAFLASH	56/116 (48,3%)	
- Autres	16/116 (13,8%)	
Remise document écrit	117 (90%%)	n=3

Pour 19 patients (14,6%) des mesures d'hygiènes et d'isolement ont été prescrites.

11.5 Respect des consignes de traitements entre J0 et J28

Les consignes de traitements ont été respectées par plus de 90% des patients, à l'exception du traitement du premier cercle (83,1%) (Tableau 15).

Tableau 16. Traitement de la gale : respect des consignes données à J0

	N= 130 OUI	N=130 NON	Données manquantes
Respect des prescriptions d'Ascabiol®	122 (93,9%)	2(1,5%)	n=6
Traitements simultanés de toutes les personnes du premier cercle (oui)	108 (83,1%)	13(10%)	n=22
Respect du traitement du linge	122 (93,9%)	2(1,5%)	n=6
Respect du traitement de l'environnement	118 (90,8%)	4(3,1%)	n=8
Nombre de flacons prescrits suffisants	122 (93,9%)	-	n=8

11.6 Évolution clinique à J28

11.6.1 Guérison de la gale

La guérison clinique était définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit à J28 par rapport à J0 ou par une intensité de prurit à J28 inférieure à 20 (sur l'échelle de 0 à 100) + le jugement clinique du médecin.

124 patients ont été revus ou ont été contactés par téléphone et évalués sur ce critère à J28 soit 95,4% des 130 patients inclus dans la cohorte.

La comparaison entre les patients non évalués et évalués sur la guérison clinique à J28 sur les paramètres démographiques, cliniques et thérapeutiques n'a pas été faite en raison du faible nombre de patients non évalués.

91,5% [IC95% 85,4 - 95,6] des patients (119/130) inclus dans la cohorte étaient guéris cliniquement. La guérison a été confirmée par dermatoscopie pour 44 patients (37,0%). Parmi les 44 patients, 2 ont eu une guérison confirmée par examen parasitologique.

Trois (3) patients guéris cliniquement à J28 avaient une dermatoscopie positive, le protocole ne prévoyait pas de recueillir l'attitude du médecin. Il ne peut être exclu qu'un autre traitement ait été administré (Tableau 17).

L'analyse de sensibilité excluant les 7 patients du registre et inclus dans la cohorte traités en bithérapie montre que la guérison était de 91,8 % [IC95% 85,1 - 95,8].

Tableau 17. Évolution de la gale : Guérison

	N= 130 (6 données manquantes)
% de patients guéris cliniquement	119 (91,5%) [IC95% 85,4 - 95,6] *
Dermatoscopie	
- Non faite	54 (45,4%)
- Résultat négatif	44 (37,0%)
- Résultat positif	3 (2,5%)
- Données manquantes	18 (15,1%)
Examen parasitologique	
- Non fait	90 (75,6%)
- Résultat négatif	15 (12,6%)
- Résultat positif	0%
- Données manquantes	14 (11,8%)
Dermatoscopie et examen parasitologie	
- Résultat négatif aux 2 examens	2 (0,8%)
- Résultat positif aux 2 examens	0 (%)

*Méthode exact de Clopper Pearson

11.6.2 Évolution symptomatique de la gale

L'intensité du prurit a diminué passant de 71.0 ± 19.8 , à J0 à $8,6 \pm 16,9$ à J28.

Tableau 18. Évolution de la gale : intensité prurit et % de la surface atteinte

	N= 130 (J0)	N= 130 (J28)
Intensité prurit (EVA de 0 à 100 mm)	71,0 (19,8)	8,6 (16,9) *
Moyenne (ET) (Min-Max)	(Min 13 -Max 100)	(Min 0 Max 95)
% de la surface atteinte		
≤ 20 %	46 (35,4%)	108 (83,1%)
21 à 41%	41 (31,5%)	2 (1,5%)
41 à 60%	25 (19,3%)	1 (0,8%)
61% à 80%	14 (10,8%)	-
≥ 81%	1 (0,8%)	-
Données manquantes	3 (2,3%)	19 (14,6%)

* 4 données manquantes

11.6.3 Appels à J84

Parmi les 119 patients guéris cliniquement à J28, 111 (93,3%) ont pu être contactés par téléphone à J84, et 108 ont accepté de répondre par téléphone.

Sur ces 108 patients, 107 patients (99,1%) sont toujours guéris.

Sur les 119 patients guéris à J28, 107 patients (89,9%) sont toujours guéris.

Sur les 130 patients inclus dans la cohorte, le pourcentage de patients guéris est de 82,3% (107/130).

Le protocole ne prévoyait pas de recueillir la prise en charge des patients non guéris à J28 et donc leur évolution.

11.7 Facteurs influençant la guérison à J28 et J84.

Il était prévu de faire des analyses univariées et multivariées pour identifier et quantifier les facteurs cliniques à l'inclusion pouvant influencer la guérison clinique à J28 et J84. Ces analyses n'ont pas été réalisées en raison du nombre de patients moindre que celui prévus et de la faible proportion de patients non guéris.

11.8 Tolérance

Deux patients ont déclaré un événement indésirable au cours de l'étude. Ces 2 événements indésirables non graves ont été notifiés directement à la pharmacovigilance de Zambon mais n'ont pas été décrits.

12 DISCUSSION ET CONCLUSIONS GENERALES

Rappel des résultats

Cette étude multicentrique, nationale observationnelle comprenant un registre et une cohorte prospective avec un suivi à 28 jours et un appel téléphonique à la semaine 12 (J84) avait pour objectif principal d'évaluer le pourcentage de guérisons à J28 chez des patients atteints de gale commune et traités par Ascabiol® dans les conditions de vie réelle. La guérison clinique était définie par une baisse de plus de 75% de l'intensité du prurit par rapport à J0 ou par une intensité de prurit inférieure à 2 (sur une échelle de 0 à 10), plus un jugement global du clinicien. L'hypothèse d'un pourcentage de 90% de patients guéris à J28 avait été formulée et un nombre de 300 patients avait été prévu pour avoir une précision de 3,5% sur ce critère.

Au total, 186 patients ont été inclus dans le registre parmi lesquels 116 ont été inclus dans la cohorte. Quatorze autres patients ont été inclus dans la cohorte sans être inclus dans le registre, portant à 130 le total des patients de la cohorte.

Dans la cohorte, la majorité des patients étaient des adultes (84,6% (110/130) et 56,2% (73/130) étaient de sexe masculin. Le prurit datait en moyenne de $39,2 \pm 25,9$ jours et son

intensité moyenne était de $7,10 \pm 1,94$ sur une EVA de 0 à 10. Parmi les 130 patients de la cohorte, 124 (soit 95,4%) ont été revus ou ont été contactés par téléphone et évalués sur le critère de guérison clinique à J28. Au total, 91,5% [IC95% 85,4 - 95,6] (119/130) des patients inclus dans la cohorte étaient guéris cliniquement à J28. La guérison a été confirmée par dermatoscopie pour 44 patients (35,4%). A J84, la guérison clinique était maintenue pour 107/130 patients, soit 82,3% des 130 patients inclus dans la cohorte, ou pour 107/119 patients soit 89,9% pour les 119 patients guéris à J28. L'hypothèse de départ est confirmée.

Limites de l'étude

Pour différentes raisons (absence d'épidémie de gale, épidémie Covid 19), le recrutement des patients s'est révélé plus difficile que prévu et malgré une prolongation de la période des inclusions, le nombre de patients inclus dans la cohorte n'a été que de 130 au lieu des 300 prévus. Cette réduction du nombre de sujets a des conséquences sur la précision du critère principal, qui est passée de 3,5% à 5,2%, et sur les analyses des facteurs pronostiques de guérison à J28 et à J84, qui n'ont pas été conduites compte tenu aussi de la faible proportion de patients non guéris (à J28 et J84) et du nombre de données manquantes. Ce point constitue une limite de l'étude.

Le fait qu'aucun des patients inclus dans la cohorte ne soit sans domicile fixe représente une limite de représentativité des patients. Aucun cas n'a été déclaré dans un cadre épidémique.

Le critère principal de guérison était purement clinique, basé sur le prurit, car la sensibilité et la valeur prédictive négative des examens parasitologiques et dermatoscopiques paraissaient faibles chez des patients traités n'ayant que peu ou pas de prurit. Il apparaît cependant que trois (2,5%) des 119 patients guéris cliniquement à J28 avaient une dermatoscopie positive, ce qui représente 6,8% des patients guéris cliniquement ayant eu une dermatoscopie. Ce chiffre est difficile à interpréter compte tenu de la possibilité de faux positifs chez les médecins peu entraînés à la dermatoscopie Il suggère néanmoins l'intérêt de contrôler systématiquement l'examen dermatoscopique chez les patients cliniquement guéris.

Le fait que 7 patients du registre et inclus dans la cohorte aient été déclarés être traités en bithérapie constitue un écart au protocole, et pourrait être de nature à biaiser les résultats sur la guérison clinique à J28. L'analyse de sensibilité en excluant ces 7 patients des 130 patients montre que la guérison est toujours de 91,8 % [IC95% 85,1 - 95,8] et que les résultats sont inchangés.

La tolérance du produit est bonne puisque seulement 2 événements indésirables non graves ont été rapportés.

Points forts de l'étude

Cette étude présente une bonne photographie clinique de la gale usuelle (non hyperkératosique) qui sévit en population générale et confirme l'efficacité en première intention d'un traitement topique seul bien conduit associé à des mesures d'hygiène. Plusieurs points forts appuient la pertinence de ses résultats.

- Le choix d'une étude prospective a permis d'éviter le biais de mémoire lié au caractère rétrospectif d'une étude.
- Le suivi à 28 jours était suffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement anti-scabieux. La définition de la guérison était clairement définie dans le protocole.
- L'étude conduite uniquement chez les dermatologues a permis de confirmer le diagnostic par dermatoscopie ou par examen parasitologique quand cela était jugé nécessaire.
- La comparaison des caractéristiques des patients du registre non inclus et inclus dans la cohorte n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 populations suggérant l'absence de biais de recrutement.
- La réévaluation du prurit à J84 est une originalité de cette étude, qui confirme la validité des résultats obtenus en montrant que 90% des patients guéris cliniquement après 4 semaines le restent 8 semaines plus tard.

Explication des résultats

Les résultats observés sur le critère principal s'expliquent logiquement puisque la prescription a suivi les recommandations du RCP de l'Ascabiol® pour la majorité des patients de la cohorte (98,5%), le nombre de flacons (1 ou 2 principalement) prescrits étaient adaptés l'âge du patient et/ou à l'IMC et que le traitement de l'entourage et de l'environnement a été appliqué pour la majorité des patients. De plus, selon les médecins, les patients (plus de 90% pour respectivement chaque paramètre) ont respecté les consignes données à J0 par le médecin que ce soit sur le respect de la prescription de l'Ascabiol®, les traitements simultanés de toutes les personnes du 1er cercle, du respect du traitement du linge et de l'environnement.

Généralisation

Les résultats de l'étude incluant des patients de tout âge sont extrapolables à la population générale à l'exception des patients sans domicile fixe pour lesquels on ne dispose d'aucune donnée, les limites de l'étude n'étant pas de nature à remettre en cause les résultats.

Conclusion

En vie réelle, l'Ascabiol® utilisé en monothérapie permet d'obtenir des taux de guérison confirmé à J84 de 90% chez des patients porteurs d'une gale non hyperkératosique.

13 REFERENCES

1. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). Gale ou scabiose. 2014.
2. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. ANSM – Février 2018.
3. Chosidow O. Scabies. N Engl J Med 2006; 354:1718-27.
4. Dressler C, Rosumeck S, Sunderkötter C, Werner RK, Nast A. The treatment of scabies. A systematic review of randomized controlled trials. Dtsch Arztebl 2016; 113:757-62.
5. Haut Conseil de la Santé Publique : recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale. 9 novembre 2012.
6. Heukelbach J, Fedmeier H. Scabies. Lancet 2006 ;367 ;1767-74.
7. Institut de veille sanitaire. La gale est-elle en augmentation en France. Etats des lieux à partir de diverses enquêtes régionales et nationales 2008-2010.
8. Poujol I, Thiolet JM, Bernet C et al. Signalement externe des infections nosocomiales. France. Bull Epidemiol Hebd 2010 ; 38 :393-97.
9. Rosumeck Sn Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin in treating scabies. Cochrane Database of systematic Reviews 2018, issue 4. Art N° :CD012994.
10. Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. Cochrane Database of systematic Reviews 2007, issue 3. Art N° :CD000320.
11. Thompson MJ, Engleman D, Gholam K, Fuller C, Steer AC. Systematic review of the diagnostic of scabies in therapeutic trial. Clin Exp Dermatol 2017 ;42 :481-87.

14 ANNEXES (VOLUME 2/2)

14.1 Protocole final du 25 juillet 2018

14.2 Avis CPP du 26 septembre 2018

14.3 Cahier de recueil des données

14.4 Formulaires information patient