



HAL
open science

Therapeutic drug monitoring en pratique courante dans les spondyloarthrites traitées par Infliximab : analyse de 82 patients

Bénédicte Chevillard

► **To cite this version:**

Bénédicte Chevillard. Therapeutic drug monitoring en pratique courante dans les spondyloarthrites traitées par Infliximab : analyse de 82 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01956330

HAL Id: dumas-01956330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01956330>

Submitted on 15 Dec 2018

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

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

Therapeutic Drug Monitoring en pratique courante dans les Spondyloarthrites traitées par Infliximab : analyse de 82 patients

Thèse d'Exercice de Médecine présentée et soutenue publiquement

Le 26 Septembre 2018, à Nice

Par **Bénédicte Chevillard**, Née le 4 Octobre 1990 à Bordeaux

Pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Président du Jury :	Madame le Professeur Liana EULLER-ZIEGLER
Membres du Jury :	Madame le Docteur Sylvia BENZAKEN Monsieur le Professeur Christian ROUX
Directeur de thèse :	Madame le Professeur Véronique BREUIL
Co- Directeur de thèse :	Madame le Docteur Barbara SEITZ-POLSKI

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA Jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme HURST Samia Thérapeutique (48.04)
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

MALBERTINI Marc	M. GILLET Jean-Yves
M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HARTER Michel
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

TABLE DES MATIERES

I.	REMERCIEMENTS.....	10
II.	ABBREVIATIONS.....	11
III.	INTRODUCTION.....	12
IV.	ETUDE PERSONNELLE.....	17
	1. Introduction.....	18
	2. Méthodes.....	19
	2.1 Patients	
	2.2 Dosages	
	2.3 Suivi	
	3. Résultats.....	20
	3.1 Statut IFXémie et Adab	
	3.2 Suivi	
	3.3 Evolution	
	4. Discussion.....	26
	5. Conclusion	28
V.	REFERENCES.....	29
VI.	RESUME.....	33
VII.	ANNEXES.....	34
VIII.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	36

I. REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Madame le Professeur Liana Euller-Ziegler,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et je tiens à vous témoigner toute ma gratitude.

Madame le Professeur Véronique Breuil,

Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail de thèse, merci pour votre soutien et vos précieux conseils. Mais surtout, merci de m'avoir guidée tout au long de mon internat et de toute la bienveillance dont vous avez fait preuve. Merci de m'avoir donné la chance de participer à Rhumaforce et d'avoir partager ce plaisir avec vous. Je vous témoigne tout mon respect.

Madame le Docteur Barbara Seitz-Polski,

Barbara, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci pour ces heures de travail passées ensemble, merci pour votre précieuse aide pour les statistiques, merci pour votre soutien et vos conseils.

Madame le Docteur Sylvia Benzaken,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de porter de l'intérêt à ce travail.

Monsieur le Professeur Christian Roux,

Votre participation à ce jury est un grand plaisir pour moi. Merci de votre disponibilité et de vos conseils qui ont été précieux pour moi lors de mon internat.

II. ABBREVIATIONS

Adab	Anti drug antibody
ADA	Adalimumab
AINS	Anti Inflammatoires Non Steroïdiens
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
ET	Ecart type
IFX	Infliximab
Ig	Immunoglobuline
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTX	Methotrexate
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
SA	Spondylarthrite Ankylosante
SpA	Spondyloarthrite
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TNF	Tumour Necrosis Factor

III. INTRODUCTION

La Spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par l'association possible de manifestations axiales, articulaires périphériques, enthésitiques et extra articulaires telles que le psoriasis, les uvéites ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Son expression clinique est donc variable définissant différentes entités cliniques : la Spondylarthrite Ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique, les SpA associées aux MICI, les arthrites réactionnelles, les arthrites juvéniles et les SpA indifférenciées (1).

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire fréquent, dont la prévalence en Europe est estimée à 0.54% de la population (2). En l'absence de traitement efficace elle peut être responsable d'une altération de la qualité de vie voire d'une diminution de l'espérance de vie (3,4). Les anti inflammatoires non stéroïdiens constituent la première ligne de traitement, cependant ce sont les anti TNF α qui ont transformé le pronostic de la SpA avec à partir de 2003 leurs AMM en France, initialement dans le traitement des SA de formes sévères résistantes aux traitements conventionnels puis dans les autres formes cliniques de SpA (5,6,7).

Cependant la réponse thérapeutique aux anti TNF α est variable et il existe peu d'alternatives thérapeutiques (8,9). Vingt à 40% des patients ne répondent pas à un premier traitement par anti TNF α et le taux de maintien thérapeutique à deux ans de l'introduction d'un premier anti TNF α est évalué à 25% dans la SA (10).

Des facteurs prédictifs de réponse aux anti TNF α sont identifiés. En effet, le sexe masculin, le jeune âge, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, le HLA B27 positif, l'existence d'une arthrite périphérique, une activité de la maladie et un indice fonctionnel élevés sont associés de façon indépendante à une réponse clinique à un anti TNF α (11). A l'inverse il est montré que la formation d'anticorps dirigés contre l'anti TNF α (Adab),

définissant une immunisation, est associée à une moins bonne réponse thérapeutique, et qu'un taux sérique élevé d'anti TNF α permet de diminuer ce risque d'immunisation (12). Le risque d'immunisation est variable selon la nature de l'anti TNF α : il peut atteindre jusqu'à 25% des patients selon les études pour l'Infliximab, alors qu'il est quasi inexistant pour l'Etanercept (12,13).

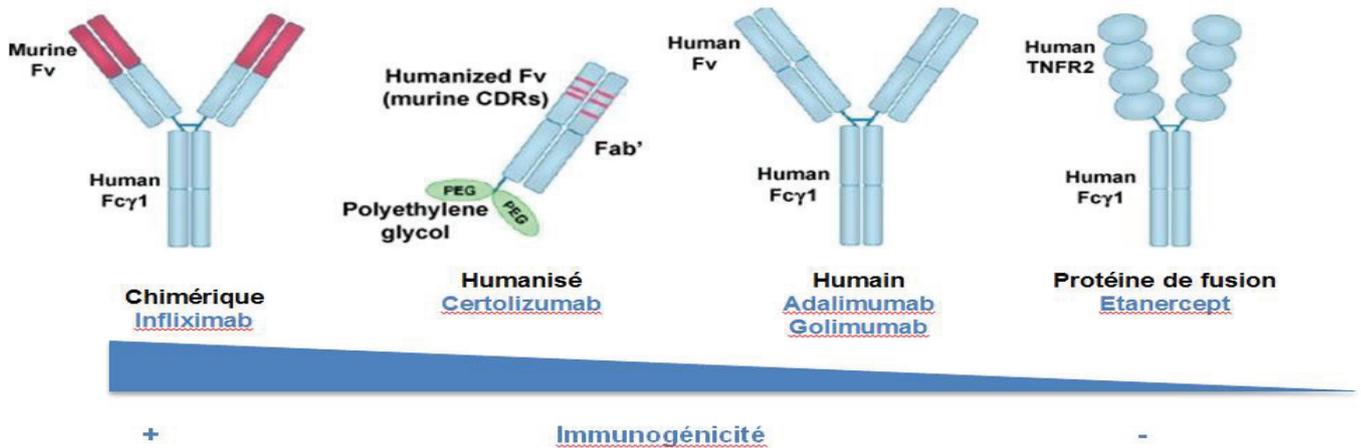


Figure 1 : Risque d'immunisation selon la nature de l'anti TNF α .

Ainsi, le dosage du taux résiduel de l'anti TNF α et le dépistage de l'apparition d'Adab en pratique clinique permettraient d'optimiser la prise en charge des patients en améliorant le maintien thérapeutique et la réponse thérapeutique. Il s'agit du concept de Therapeutic Drug Monitoring (TDM) (14).

Des algorithmes de prise en charge ont été proposés dans la littérature afin de standardiser l'utilisation du TDM en pratique clinique, tel celui de Vincent et al exposé ci-dessous. Il propose, pour des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques traitées par anti TNF α en échec au traitement : une augmentation de la posologie ou un rapprochement des perfusions pour les patients sous dosés ; un switch de biothérapie pour les patients immunisés et les patients ne présentant ni sous dosage, ni immunisation.

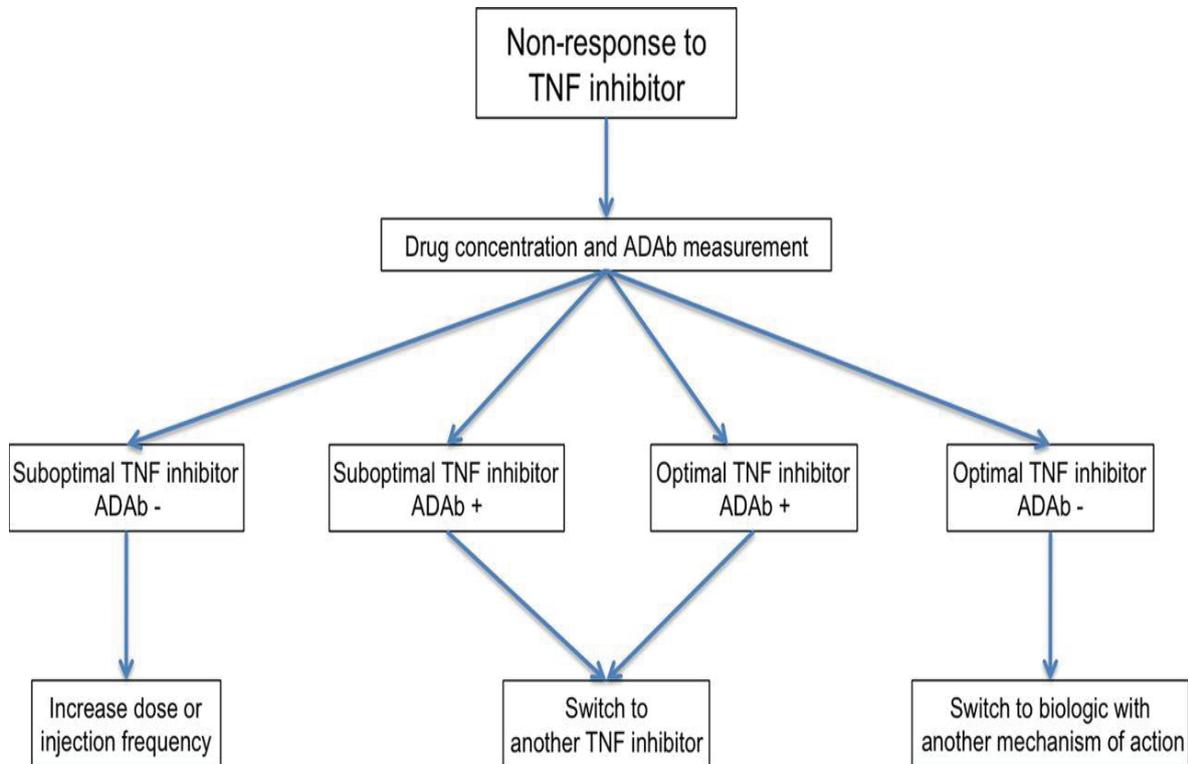


Figure 2 : Arbre Décisionnel concernant le monitoring du taux sérique des anti TNF et la recherche d'anticorps anti TNF, pour des patients en échec primaire ou secondaire au traitement par anti TNF. TNF : Tumour Necrosis Factor, ADAAb : Antidrug Antibody

Cependant l'application du TDM en pratique clinique soulève de multiples questions : à quel moment réaliser les dosages ? : Lors de l'initiation du traitement ? En situation d'échec au traitement ? Lors de la rémission clinique afin de guider la décroissance de l'anti TNF ? ; Faut-il doser de façon simultanée les anticorps et le taux résiduel ? La réalisation de ces dosages a-t-elle un bénéfice économique, un impact sur l'activité du rhumatisme inflammatoire ? Enfin, la réalisation de ces dosages est-elle applicable en pratique courante dans un service de rhumatologie et quelle est l'utilisation de leurs résultats par le clinicien ? Cette dernière question a motivé la réalisation de notre étude, présentée dans la suite de ce travail.

REFERENCES :

1. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343–64.
2. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016 Sep;68(9):1320–31.
3. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993 Mar;52(3):174–6.
4. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Oct;78(5):466–70.
5. Machado MA de Á, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EIG, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013 Sep;33(9):2199–213.
6. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150–7.
7. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF- α therapy and other novel approaches. *Arthritis Res*. 2002;4(5):307–21.
8. Sieper J. New treatment targets for axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016 Dec;55(suppl 2):ii38-ii42.

INTRODUCTION

9. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18;(4):CD005468.
10. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jun 18;377(9783):2127–37.
11. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CGM, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):290–8.
12. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955–60.
13. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531–5.
14. Medina F, Plasencia C, Goupille P, Paintaud G, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Spondyloarthritis. *Ther Drug Monit*. 2017 Aug;39(4):360–3.

IV. ETUDE PERSONNELLE

THERAPEUTIC DRUG MONITORING EN PRATIQUE COURANTE
DANS LES SPONDYLOARTHROSES TRAITEES PAR INFLIXIMAB :
ANALYSE DE 82 PATIENTS

B. Chevillard, B. Seitz-Polski, C. Roux, S. Benzaken, V. Breuil, L. Euller-Ziegler.

Therapeutic Drug Monitoring en pratique courante dans les Spondyloarthrites traitées par infliximab : analyse de 82 patients

B. Chevillard, B. Seitz-Polski, C. Roux, S. Benzaken, V. Breuil, L. Euler-Ziegler.

1. Introduction

Depuis une dizaine d'années, le concept de « therapeutic drug monitoring » (TDM) se développe dans la prise en charge de pathologies inflammatoires traitées par biomédicament, telles que les spondyloarthrites (SpA), le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il s'agit d'une approche thérapeutique personnalisée, guidée par les résultats du dosage du taux résiduel plasmatique du biomédicament et de la recherche d'anticorps anti biomédicament (ADAb) en pratique clinique (1). Le TDM découle du constat d'une immunisation fréquente contre le biomédicament ; définie par la production d'ADAb ; responsable d'une partie des échecs thérapeutiques. En effet la présence d'ADAb provoque une diminution de la concentration sérique du biomédicament notamment par une augmentation de sa clairance, entraînant une perte d'efficacité (2,3). La présence d'ADAb est également associée à une augmentation des manifestations allergiques limitant le maintien thérapeutique (4). Par ailleurs il a été démontré qu'un taux sérique élevé de biomédicament diminue le risque d'immunisation et est associé à une meilleure réponse thérapeutique (5,6). Le TDM a donc pour objectifs une augmentation du maintien thérapeutique, une diminution du coût lié aux traitements, une diminution des réactions liées à la perfusion (7).

Divers algorithmes ont été proposés dans la littérature afin de standardiser l'application du TDM en pratique clinique dans la prise en charge des pathologies inflammatoires traitées par biomédicament et notamment par anti TNF α (7,8, 9,10).

Si le TDM a prouvé une amélioration de la prise en charge de la PR, du psoriasis ou des MICI, les résultats sont plus discordants dans la prise en charge des SpA cependant il existe peu de données sur son utilisation en pratique clinique dans cette pathologie (7,11,12).

L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation en pratique clinique du dosage du taux résiduel d'infliximab (IFX) et des anticorps anti IFX dans la décision thérapeutique chez des patients présentant une SpA en échec au traitement ou présentant des manifestations allergiques en rapport avec la perfusion d'IFX.

2. Méthodes

Il s'agit une étude rétrospective, descriptive, monocentrique menée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Les données des patients ont été recueillies dans le cadre de la base déclarée « *Suivi prospectif des patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique* ».

2.1 Patients

Les critères d'inclusion des patients étaient: des patients majeurs, présentant une SpA répondant aux critères ASAS ; de type Spondylarthrite ankylosante (SA), Rhumatisme psoriasique , SpA indifférenciée ou SpA associée à une MICI ; traités par perfusions d'IFX et ayant bénéficié d'un dosage du taux résiduel d'IFX et de la recherche d'ADAb entre janvier 2016 et août 2017, en raison d'un échec du traitement (primaire ou secondaire) et/ou de la survenue de manifestations allergiques lors de la perfusion d'IFX. Au moment du dosage la fréquence des perfusions et la posologie d'IFX étaient variables : les perfusions d'IFX étaient administrées en initiation aux semaines 0, 2 et 6 à la dose de 5mg/kg puis toutes les 8 semaines, selon les recommandations de la HAS (17). Selon l'activité clinique évaluée par le BASDAI, les perfusions pouvaient avoir été rapprochées toutes les 7, 6 ou 5 semaines, ou la posologie d'IFX augmentée à 7.5 mg/kg. Dans les situations de rémission clinique prolongée les perfusions d'IFX pouvaient avoir été progressivement espacées, jusqu'à 12 semaines. L'activité du rhumatisme inflammatoire était évaluée le jour du dosage, avant la perfusion d'IFX par un score BASDAI puis à distance du dosage, lors de la perfusion d'IFX, d'une consultation de rhumatologie ou par communication téléphonique (13,14,15,16).

2.2 Dosages

Les dosages du taux résiduel d'IFX et de la recherche d'ADAb étaient réalisés avant l'administration de la nouvelle perfusion d'IFX en utilisant le kit LISA TRACKER Duo Infliximab de Theradiag© permettant le dosage simultané du taux résiduel d'IFX et la recherche d'ADAb sur un même échantillon de plasma ou sérum du patient (18). La plage de détection de l'IFX dans le sang est de 0,3 à 16 µg/ml avec une variabilité intra essai de 4,9% et inter essai de 10%. La limite de détection des anticorps anti IFX est de 10 à 200 ng/ml avec une variabilité intra essai de 3,2% et inter essai de 6,5%. Le taux résiduel d'IFX était considéré comme normal si supérieur à 2 µg/l, la présence d'anticorps anti IFX était considérée comme positive si leur taux était supérieur à 10 ng/ml ; seuils établis à partir de données de la littérature dans les MICI et la PR (19,20). En effet il n'a pas défini de concentration cible d'IFX dans la SpA à l'heure actuelle (7).

Ces dosages définissaient 3 groupes de patients: les immunisés (ADAb + et IFX <2 µg/l), les sous dosés (ADAb - et IFX <2 µg/l), et les dosages normaux (ADAb - et IFX >2 µg/l).

2.3 Suivi

Les adaptations thérapeutiques réalisées après l'obtention des résultats des dosages ont été enregistrées: switch pour une autre biothérapie, augmentation de posologie de l'IFX, rapprochement des cures d'IFX, maintien de l'IFX à l'identique avec ou sans ajout d'un autre traitement (DMARDs, infiltration, antalgiques/AINS) ou un arrêt de l'IFX sans switch pour une autre biothérapie. Ces adaptations ont été comparées à l'adaptation thérapeutique théorique proposée par l'algorithme de Vincent et al (8). Brièvement, cet algorithme propose soit un switch de biothérapie si immunisation ou dosage normal, soit une augmentation de la posologie d'IFX ou un rapprochement des perfusions si sous dosage. Après dosage et éventuelle adaptation thérapeutique, l'évolution de l'activité de la maladie entre le dosage et la réévaluation a été enregistrée. La variation du BASDAI était considérée significative si la variation absolue était supérieure à 50% ou la variation relative était de plus de 2 points (21).

Les moyennes sont exprimées avec l'écart type, les médianes avec les inter-quartiles.

3. Résultats

L'étude s'est intéressée à 82 SpA. Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le tableau 1. Cinquante huit patients étaient sous IFX princeps (REMICADE®) ; 24 étaient sous IFX biosimilaire (INFLECTRA®). L'IFX biosimilaire était administré uniquement pour les initiations de traitement. Il n'y avait pas de différence significative d'association de l'IFX à un DMARD entre patient sous IFX princeps ou biosimilaire. Au moment du dosage, la périodicité médiane des perfusions d'IFX était de 6 semaines (inter quartiles [6-7,25]). Le dosage était réalisé pour un échec primaire à l'IFX pour 11 patients (13,5%), un échec secondaire pour 60 patients (73%) et une allergie pour 11 patients (13,5%). Le BASDAI moyen au moment du dosage était de 5.2 +/- 2 ; Le BASDAI au dosage était inférieur à 4 pour 25 patients (5 allergies, 2 échecs primaires, 18 échecs secondaire au traitement).

Les manifestations allergiques étaient cutanées à type d'éruption érythémateuse pour deux patients, une dyspnée avec flush pour 5 patients dont 2 avec désaturation ; un patient a présenté une perte de connaissance avec hypotension artérielle répondant rapidement au remplissage vasculaire, elles n'ont pas été détaillées pour deux patients.

Tableau 1. *Caractéristiques générales de la population*

	Nombre de sujets (n=82)
Age (années)	48.7 ± 13.6
Femmes / Hommes (n)	63 / 19
IMC (kg/m ²)	24 [21-27]
Type de RIC (n) <ul style="list-style-type: none"> • Rhumatisme psoriasique • SpA indifférenciées et SA • MICI associée • Uvéite associée 	 23 59 11 1
Sacro iliite (n) <ul style="list-style-type: none"> • Radiographique • Magnétique 	 48 33 15
HLA B27 (n) <ul style="list-style-type: none"> • Positif • Négatif • Non connu 	 37 40 5
Durée évolution du RIC (mois)	60 [36-108]
DMARD associé (n) <ul style="list-style-type: none"> • Arava • Methotrexate • Salazopyrine 	 11 2 9 0
Biothérapie antérieure (n) <ul style="list-style-type: none"> • 1 Biothérapie antérieure • 2 Biothérapies antérieures • 3 Biothérapies antérieures • 4 Biothérapies antérieures 	 41 11 20 9 1
Type de biothérapie antérieure (n) <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Adalimumab • Certolizumab • Golimumab • Ustekinumab • Sécukinumab 	 34 31 7 9 1 0

3.1 Statut IFXémie et ADA_b

Les résultats en fonction du motif du dosage sont exprimés dans la figure 1.

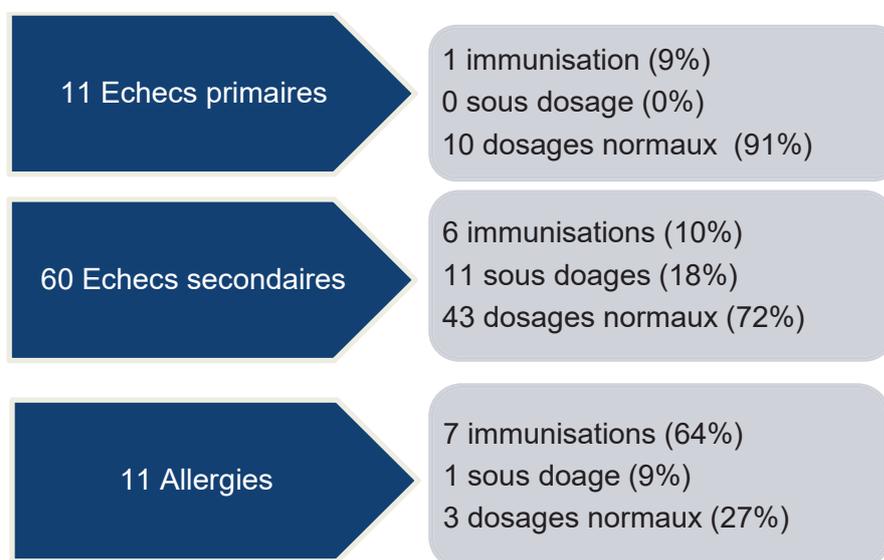


Figure 1 : Résultats du dosage du taux résiduel d'Infliximab et de la recherche d'anticorps anti Infliximab en fonction du motif de la réalisation du dosage

Quatorze patients étaient immunisés (17%), 12 étaient sous dosés (15%), et les dosages étaient normaux pour 56 patients (68%). La moitié des patients immunisés avaient présenté des manifestations allergiques (n=7) et 64% des patients avec des signes cliniques d'allergie étaient immunisés contre l'IFX (n=7). Les caractéristiques des patients sont comparées dans le tableau 2. Aucun des patients immunisés ou sous dosés ne bénéficiait d'un DMARD en association à l'IFX alors que 11 des 56 patients présentant un dosage normal (soit 20% des patients présentant un dosage normal) étaient en bithérapie avec un DMARD (p=0.05). 11 des 26 patients immunisés ou sous dosés étaient sous biosimilaire (42%) ; 13 des 56 patients présentant un dosage normal étaient sous biosimilaire (23%) : on retrouvait plus de patients sous biosimilaire parmi les patients sous dosés et immunisés que parmi les patients présentant un dosage normal (p=0.04). L'intervalle médian entre les perfusions était plus court pour les dosages normaux (6 semaines) par rapport aux immunisés et sous dosés (7 semaines) : p=0.019.

Parmi les patients immunisés, une patiente était en cours d'initiation de l'IFX, le motif du dosage pour cette patiente était la survenue de manifestations allergiques dans les suites de la perfusion d'IFX ; pour un patient immunisé la fréquence des perfusions d'IFX était de 12 semaines dans un contexte de rémission clinique prolongée.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients immunisés, sous dosés et des dosages normaux

	Dosages normaux (n=56)	Immunisés (n=14)	Sous dosés (n=12)	p
Age (années)	49 ± 1.8	48 ± 4	48 ± 13	0.97
Femmes / Hommes (n)	43/13	11/3	9/3	0.98
IMC (kg/m ²)	25 22-28	24 [19 28]	22.5 [22- 25]	0.4
Type de RIC (n)				
Rhumatisme psoriasique	17	6	4	
SpA indifférenciées et SA	39	12	8	0.67
MICI associée	8	2	1	
Uvéite associée	0	1	0	
Sacro iliite radiographique ou magnétique (n)	33	8	7	0.99
HLA B27 positif (n)	23	8		0.52
DMARD associé (n)	11	0	0	0.05
Biothérapie antérieure (n)	30	6	4	
1 Biothérapie antérieure	7	0	2	
2 Biothérapies antérieures	15	5	2	0.39
3 Biothérapies antérieures	7	1	1	
4 Biothérapies antérieures	1	0	0	
Infliximab / Biosimilaire (n)	43/13	6/8	9/3	0.04
Motif du dosage (n)				
Echec primaire	10	1	0	0.0002
Echec secondaire	43	6	11	
Manifestations allergiques	3	7	1	
Intervalle entre les perfusions (semaines)	6 [6-7]	7 [6-8]	7 [6-9]	0.019
Nombre de perfusions avant dosage	8.5 [5-28]	7 [4 -5]	21 [6-42]	0.11

3.2 Suivi

La figure 2 représente les adaptations thérapeutiques réalisées dans les différents groupes.

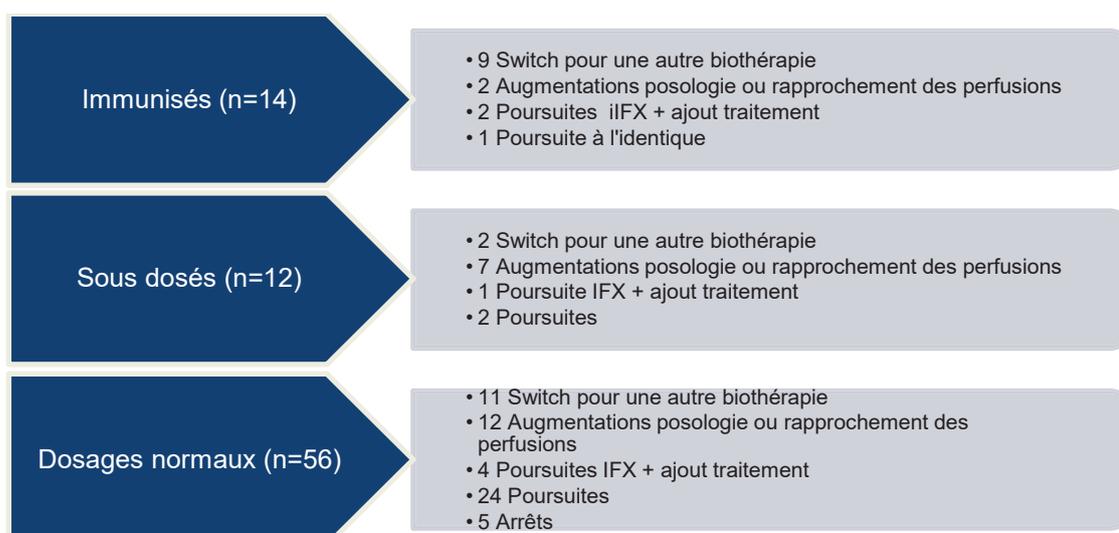


Figure 2: Décision thérapeutique après dosage du taux résiduel d'Infliximab et de la recherche d'Anticorps anti Infliximab chez des Spondyloarthrites en échec à l'Infliximab (primaire, secondaire, allergie). Immunisés: Anticorps anti Infliximab + et taux résiduel d'Infliximab <2 µg/l; Sous dosés: Anticorps anti Infliximab - et taux résiduel Infliximab <2 µg/l; Non immunisés/Non sous dosés: Anticorps anti Infliximab - et taux résiduel Infliximab >2 µg/l. IFX : Infliximab

64 % des patients immunisés ont été switchés pour une autre biothérapie ; la posologie de l'IFX a été augmentée ou les perfusions rapprochées pour 58% des patients sous dosés ; le traitement a été switché pour une autre biothérapie pour 20% des dosages normaux : il existait une concordance avec l'algorithme de Vincent et al pour 33% des patients (n=27) (8). La concordance était plus importante parmi les patients immunisés et sous dosés par rapport aux dosages normaux : $p=0.0008$ (Figure 3). Pour un patient immunisé, le traitement a été maintenu à l'identique par refus du patient de changer de biothérapie. Les perfusions d'IFX ont été rapprochées ou la posologie d'IFX majorée pour 12 patients présentant des dosages normaux.

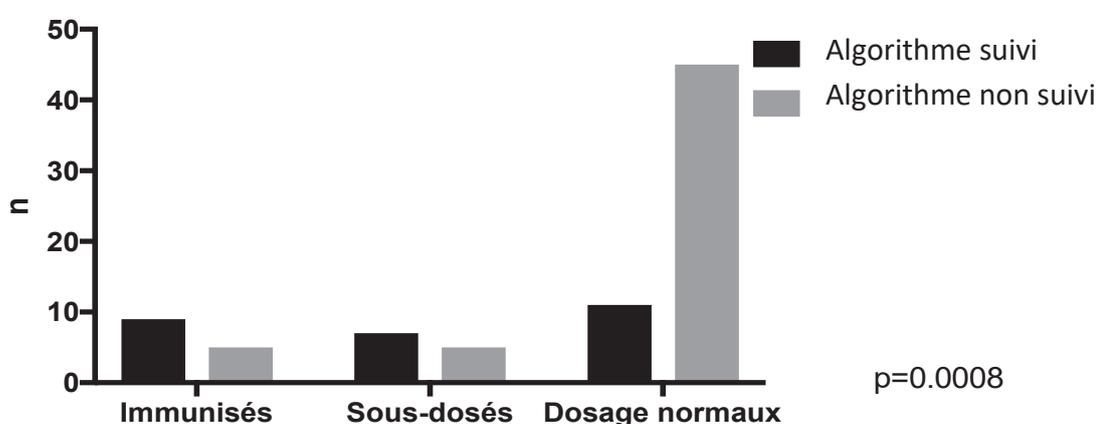


Figure 3 : Respect ou non de l'algorithme de prise en charge selon les résultats du dosage du taux résiduel d'Infliximab et de la recherche d'Anticorps anti Infliximab.

3.3 Evolution

Le BASDAI a été réévalué de 2 à 20 mois après la réalisation des dosages (médiane 6.5 ; interquartiles [4-8]). Soixante et onze patients ont été suivis et réévalués, la réévaluation du BASDAI manquait pour 11 patients (3 immunisés, un sous dosage et 7 dosages normaux). Le BASDAI moyen à réévaluation était de 3.2 +/- 2 avec une amélioration moyenne de 38% par rapport au dosage. L'évolution du BASDAI était favorable dans les 3 groupes de patients : immunisés, sous dosés et dosages normaux cependant l'évolution n'était significative que pour les patients sous dosés. L'amélioration du BASDAI était plus importante pour les patients immunisés et sous dosés par rapport aux dosages normaux, cependant sans différence significative (Tableau 3).

Tableau 3 : Evolution du BASDAI entre le dosage et la réévaluation parmi les patients immunisés, sous dosés, et les patients non immunisés et non sous dosés (dosages normaux).

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

	Dosages normaux	Immunisés	Sous dosés	p
BASDAI au dosage	5 ±0.25	5.2 ± 0.66	5.9 ± 2.2	0.48
BASDAI à réévaluation	4.1 ± 0.29	3.8 ±0.7	3 ± 0.8	0.28
Δ BASDAI %	-15 [-50-+14]	-40 [-69-+3]	-61 [-17-+4]	0.19

L'évolution du BASDAI en fonction des résultats du dosage est représentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Evolution de l'activité du rhumatisme en fonction des résultats du dosage du taux résiduel d'Infliximab et de la recherche d'Anticorps anti Infliximab. L'évolution de l'activité du rhumatisme est évaluée en fonction de la diminution (améliorés) ou de l'augmentation (non améliorés) de plus de 50% et/ou de plus de 2 points du BASDAI à réévaluation par rapport au BASDAI au moment du dosage. NS (non significatif) : variation du BASDAI < 50% et/ou < à 2 points par rapport au BASDAI au moment du dosage. NV : patient non revu.

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

	Améliorés (n)	Non améliorés (n)	NS (n)	NV (n)
IMMUNISES (n=14)				
Switch de Biothérapie (n=9)	3	2	1	3
Augmentation posologie ou Rapprochement des perfusions (n=2)	1	-	1	-
Poursuite + ajout de traitement (n=2)	1	-	1	-
Poursuite à l'identique (n=1)	1	-	-	-
SOUS DOSES (n=12)				
Switch de Biothérapie (n=2)	1	-	-	1
Augmentation posologie ou Rapprochement des perfusions (n=7)	3	1	3	-
Poursuite + ajout de traitement (n=1)	1	-	-	-
Poursuite à l'identique (n=2)	2	-	-	-
DOSAGES NORMAUX (n=56)				
Switch de Biothérapie (n=11)	2	1	3	5
Augmentation posologie ou Rapprochement des perfusions (n=12)	4	-	8	-
Poursuite + ajout de traitement (n=4)	1	-	3	-
Poursuite à l'identique (n=24)	10	4	10	-
Arrêt de l'IFX (n=5)	3	-	-	2

L'évolution du BASDAI était favorable que la décision thérapeutique concorde avec l'algorithme de Vincent et al (-15% [-66-+25]) ou non (-28% [-52-+1]) sans différence significative ($p=0.08$). L'évolution du BASDAI a été significativement favorable pour le patient immunisé ayant souhaité maintenir le traitement à l'identique. Parmi les patients immunisés, deux ont bénéficié de l'ajout d'un DMARD et la posologie d'IFX a été augmentée ou les perfusions rapprochées pour deux autres patients : les 4 patients ont été améliorés avec une variation significative pour deux des patients. Parmi les patients sous dosés, 3 patients ont été significativement améliorés malgré un maintien du traitement à l'identique. Dix des 12 patients présentant des dosages normaux et ayant bénéficié d'une augmentation de la posologie d'IFX ou d'un rapprochement des perfusions d'IFX ont été améliorés avec une variation du BASDAI significative.

4. Discussion

Notre étude suggère que les résultats des dosages du taux résiduel d'IFX et de la recherche d'ADAb ont un impact sur la décision du clinicien dans les situations d'immunisation et de sous dosage, soit pour près d'un tiers des patients (32%). En effet dans ces situations, une décision thérapeutique prédominait de façon significative et concordait avec l'algorithme proposé par Vincent et al : le switch pour une autre biotérapie en cas d'immunisation, le rapprochement des perfusions ou l'augmentation de la posologie en cas de sous dosage (8). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Méric et al, seule étude à ce jour étudiant l'impact du TDM en pratique clinique dans la SpA (22). Dans cette étude, concernant 32 SpA ayant bénéficié d'un dosage du taux résiduel d'infliximab et de la recherche d'ADAb, les résultats des dosages modifiaient la décision thérapeutique pour 31% des patients.

Parmi les 5 patients immunisés de notre étude qui n'ont pas été switchés, 4 ont bénéficié d'un ajout de DMARD, d'une augmentation de posologie ou d'un rapprochement des perfusions ; adaptations thérapeutiques non considérées par l'algorithme, cependant plusieurs études menées dans la polyarthrite rhumatoïde ou les MICI suggèrent qu'une augmentation de la posologie d'IFX ou l'ajout d'un DMARD diminuent l'immunogénicité et peuvent être envisagées en cas d'immunisation (23,24). L'évolution du BASDAI a été favorable pour les 4 patients (significative pour deux), renforçant cette hypothèse.

Si les résultats des dosages ont aidé le clinicien dans les situations d'immunisation et de sous dosage, leur utilisation et l'application de l'algorithme de prise en charge paraît plus difficile pour

les patients présentant des dosages normaux : pour ces patients aucun schéma thérapeutique était significativement plus fréquent et le switch de biothérapie ne représentait que 20% des patients. La difficulté d'application du TDM et d'algorithmes dans la SpA, a déjà été soulignée dans la littérature (7,12). Elle peut s'expliquer notamment par les difficultés diagnostiques, la difficulté de définition d'échec thérapeutique dans cette pathologie avec des scores d'activité subjectifs ; une fluctuation importante de l'activité dans le temps ; des alternatives thérapeutiques parfois limitées (10% des patients de l'étude avaient déjà bénéficié de 3 biothérapies antérieures). Dans notre étude, l'amélioration du BASDAI pour 92% des patients présentant des dosages normaux et ayant bénéficié d'une augmentation de posologie ou d'un rapprochement des perfusions souligne cette difficulté. La volonté des patients, parfois réfractaires à un changement de biothérapie, et les habitudes des médecins entrent en compte dans toute décision thérapeutique et peuvent également rendre difficile l'utilisation d'algorithmes thérapeutiques prédéfinis.

Le faible effectif de patients, l'absence de groupe contrôle et le manque de précision de la définition d'échec à l'IFX sont les principales limites de l'étude.

En accord avec la littérature, l'ensemble des patients immunisés étaient sous dosés et il y avait significativement plus de patients sous DMARD parmi les dosages normaux suggérant leur rôle protecteur vis à vis de l'immunisation (25). Dans notre étude plus de patients étaient sous biosimilaires parmi les patients immunisés et sous dosés. Une seule étude s'est intéressée à la différence d'immunisation entre biosimilaire et princeps dans le groupe des SpA, ne retrouvant pas de différence d'immunisation entre les deux groupes ; cependant cette étude concernait uniquement les situations de switch de l'IFX princeps vers l'IFX biosimilaire et il n'existe pas de données concernant l'association de l'IFX à un DMARD (26). Dans la SA il n'a pas été retrouvé de différence significative d'immunisation entre IFX princeps et biosimilaire en initiation de traitement et après switch de l'IFX princeps vers l'IFX biosimilaire (27,28). Dans notre étude, le nombre significativement plus important d'immunisés parmi les patients sous IFX biosimilaire peut s'expliquer une durée sous traitement plus courte pour les patients sous biosimilaires (car uniquement administré pour les initiations de traitement) l'immunisation survenant généralement précocement sous IFX (29). Le nombre moyen de perfusions avant dosage était en effet de 4 pour les patients sous biosimilaire, 23 pour les patients sous princeps.

Il semble important de souligner que dans notre étude le BASDAI était amélioré à réévaluation quels que soient les résultats des dosages et que l'algorithme de prise en charge ait été respecté ou non ; cependant l'amélioration du BASDAI à la réévaluation était plus importante parmi les patients immunisés et sous dosés pour lesquels les résultats des dosages semblaient avoir aidé la décision thérapeutique. Ces résultats peuvent suggérer une amélioration de l'activité de la SpA par le TDM. L'impact du TDM sur l'activité de la SpA n'est pas clairement établi, s'expliquant par

plusieurs discordances dans la littérature. D'une part concernant le lien entre la présence d'Adab et la réponse clinique. Plasencia et al rapportent un lien entre la présence d'anticorps anti IFX et une moins bonne réponse clinique évaluée par l'ASDAS dans les SpA en général, confirmé par Zisapel et al dans le cadre de rhumatismes psoriasiques traités par IFX et Adalimumab (ADA) (25,30) . A l'inverse, Kneepkens et al et Paramarta et al ne retrouvent pas d'association significative entre présence d'Adab et activité clinique dans le cadre respectivement de SA et de SpA périphériques traitées par Adalimumab (31,32). D'autre part le lien entre taux sérique d'IFX et l'activité de la SpA ne semble pas clairement établi (33). Dans notre étude les deux patients sous dosés ayant maintenu le traitement à l'identique ont été améliorés avec une variation significative du BASDAI, en revanche deux des patients sous dosés ayant bénéficié d'une augmentation de posologie ont aggravé leur score d'activité. Enfin concernant le maintien thérapeutique : Ducoureau et al ne retrouvent pas de différence significative de maintien thérapeutique entre immunisés et non immunisés pour des SpA traitées par IFX ; Plasencia et al décrivent une perte significative du maintien thérapeutique pour des SpA immunisées traitées par IFX par rapport aux non immunisés (6,25) . Notre étude est la première étude dans la SpA s'intéressant à l'impact du TDM sur l'activité du rhumatisme en pratique clinique, suggérant une amélioration de l'activité parmi les patients sous dosés et immunisés. Une nouvelle étude évaluant l'impact du TDM sur l'activité du rhumatisme contre groupe contrôle , telle l'étude menée par Garcês dans la PR serait nécessaire afin de préciser nos résultats (11).

5. Conclusion

Les résultats de notre étude suggèrent que les dosages du taux résiduel d'IFX et d'ADAb aident le clinicien dans la décision thérapeutique permettant une amélioration de l'activité du rhumatisme cependant leur interprétation reste difficile dans la situation de dosage normal et l'utilisation d'algorithme semble peu adaptée à cette situation.

V. REFERENCES

1. Krieckaert CL, Lems WF. Are we ready for therapeutic drug monitoring of biologic therapeutics? *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):120.
2. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol*. 2008 Jun;48(6):681–95.
3. Jurado T, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Navarro-Compán V, Rispens T, de Vries A, et al. Predictive Value of Serum Infliximab Levels at Induction Phase in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Rheumatol J*. 2017 Jun 29;11:75–87.
4. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BAC, Aarden LA, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):133–4.
5. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252–4.
6. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauféron F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105.
7. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2017 Oct 3;9:101–11.
8. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165–78.
9. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized

REFERENCES

medicine. *Immunotherapy*. 2012 Nov;4(11):1167–79.

10. Sanchez-Hernandez JG, Rebollo N, Muñoz F, Martin-Suarez A, Calvo MV. ANNALS EXPRESS: Therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Ann Clin Biochem*. 2018 Jan 1;4563218782286.

11. Garcês S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1138–43.

12. Medina F, Plasencia C, Goupille P, Paintaud G, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Spondyloarthritis. *Ther Drug Monit*. 2017 Aug;39(4):360–3.

13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31.

14. Rudwaleit M, Landewé R, Heijde D van der, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):770–6.

15. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.

16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286–91.

17. HAS. Commission de la Transparence Remicade [Internet]. [cited 2017 Dec 17]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf>

18. Schmitz EMH, van de Kerkhof D, Hamann D, van Dongen JLJ, Kuijper PHM, Brunsveld L, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: performance evaluation of three commercial ELISA kits. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jul 1;54(7):1211–9.

REFERENCES

19. Vande Casteele N, Feagan BG, Gils A, Vermeire S, Khanna R, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014 Apr;16(4):378.
20. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1451–9.
21. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun 1;70(6):905–8.
22. Méric J-C, Mulleman D, Ducourau E, Lauféron F, Miow Lin DC, Watier H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: an observational open-label study. *Ther Drug Monit*. 2011 Aug;33(4):411–6.
23. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Mar;13(3):522–530.e2.
24. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Apr;11(4):444–7.
25. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955–60.
26. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res*. 2017;65(1):419–
27. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy

REFERENCES

- and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):346–54.
28. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20;18:25.
29. Goupille P. [Immunogenicity of biopharmaceuticals: Which consequences during the treatment of rheumatoid arthritis?]. *Rev Med Interne*. 2016 May;37(5):343–9.
30. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, Arad U, Padova H, Matz H, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):73–8.
31. Kneepkens EL, Wei JC-C, Nurmohamed MT, Yeo K-J, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):396–401.
32. Paramarta JE, Baeten DL. Adalimumab serum levels and antidrug antibodies towards adalimumab in peripheral spondyloarthritis: no association with clinical response to treatment or with disease relapse upon treatment discontinuation. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 29;16(4):R160.
33. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CLM, Turk S, Navarro-Compán V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2015 Sep;42(9):1638–46.

VI. RESUME

Introduction

Le Therapeutic Drug Monitoring a pour objectif une optimisation des doses de médicaments en vue d'une meilleure efficacité clinique cependant il existe peu de données sur son application en pratique clinique dans la Spondyloarthrite. L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation en pratique clinique du dosage du taux résiduel d'Infliximab et des anticorps anti Infliximab dans la décision thérapeutique chez des patients présentant une Spondyloarthrite en échec au traitement ou présentant des manifestations allergiques en rapport avec la perfusion d'Infliximab.

Méthodes

Les patients inclus étaient des Spondyloarthrites répondant aux critères ASAS traitées par perfusions d'Infliximab, ayant bénéficié d'un dosage du taux résiduel d'Infliximab et des anticorps anti Infliximab à l'occasion d'un échec thérapeutique ou de la survenue d'une allergie. Les adaptations thérapeutiques réalisées après dosages ont été observées. L'activité du rhumatisme était mesurée par un score BASDAI au moment du dosage puis après adaptation thérapeutique.

Résultats

L'étude s'est intéressée à 82 Spondyloarthrites, 71 échecs au traitement, 11 allergies. Près d'un tiers des patients était immunisés (n=14) ou sous dosés (n=12) : pour ces patients une décision thérapeutique prédominait de façon significative ; respectivement le switch de biothérapie, et l'augmentation de la posologie d'infliximab. Le BASDAI était amélioré après adaptation thérapeutique quels que soient les résultats du dosage sans différence significative ($p=0.19$), cependant l'amélioration était plus importante parmi les patients immunisés et sous dosés.

Conclusion

Les résultats des dosages du taux résiduel d'Infliximab et des anticorps anti Infliximab aident le clinicien dans la décision thérapeutique dans les situations d'immunisation et de sous-dosage.

VII. ANNEXES

1. BASDAI

❶ Où situeriez-vous votre degré global de fatigue?

absent  extrême

❷ Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?

absent  extrême

❸ Où situeriez-vous votre degré global de douleur / gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches?

absent  extrême

❹ Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression?

absent  extrême

❺ Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?

absent  extrême

❻ Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil?

0  2 heures ou plus

Évaluation par docteur

$\frac{❶+❷}{2}$

BASDAI =

$BASDAI = (❶+❷+❸+❹+\frac{❺+❻}{2}) / 5$

2. CRITERES ASAS

Critères ASAS 2009 SpA axiale chez les patients avec rachialgies >3 mois dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

<div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Sacro-iliite à l'imagerie* + ≥ 1 signe de SPA**</p> </div> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">OU</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>HLA-B27 positif + ≥ 2 autres signes de SPA**</p> </div>	<p>* Sacro-iliite à l'imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> • inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM ou • une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés <p>** Signes de spondylarthrite</p> <ul style="list-style-type: none"> • rachialgie inflammatoire • arthrite • enthésite (talon) • uvéite • dactylite • psoriasis • maladie de Crohn/rectocolite hémorragique • bonne réponse aux AINS • antécédent familial de SPA • HLA-B27 positif • CRP augmentée
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Critères ASAS 2009 SpA axiale chez les patients avec symptômes périphériques dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

<div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 1 autre signe de SPA</p> </div> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">OU</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 2 autres signes de SPA</p> </div>	<p>Critères A : autres signes de SPA parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Maladie inflammatoire intestinale chronique • Antécédent récent d'infection • HLA-B27 positif • Uvéite • Sécro-iliite à la radiographie ou à l'IRM <p>Critères B : autres signes de SPA parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite • Dactylite • Enthésite • MICI • Antécédent familial de SPA
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

VIII. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque