COPINFLIX : intérêt du dosage de la concentration résiduelle d'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies

Claire Chesné-de Tugny

▶ **To cite this version:**

Claire Chesné-de Tugny. COPINFLIX : intérêt du dosage de la concentration résiduelle d'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02557994

HAL Id: dumas-02557994

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02557994

Submitted on 29 Apr 2020

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Claire CHESNE-DE TUGNY

Née le 24.11.1991 à Versailles

:

COPINFLIX : Intérêt du dosage de la concentration résiduelle d'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies

Thèse soutenue à Rennes

le 04.07.2019

Devant le jury composé de

Pascal GUGGENBUHL
Professeur – CHU Rennes / Président
Béatrice BOUVARD
Professeur – CHU Angers / Juge
Antoine PETITCOLLIN
Assistant Hospitalo-Universitaire - CHU Rennes / Juge
Aleth PERDRIGER
Professeur – CHU Rennes / Directrice de thèse

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Claire CHESNE-DE TUGNY

Née le 24.11.1991 à Versailles

COPINFLIX : Intérêt du dosage de la concentration résiduelle d'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies

Thèse soutenue à Rennes

le 04.07.2019

Devant le jury composé de

Pascal GUGGENBUHL
Professeur – CHU Rennes / Président
Béatrice BOUVARD
Professeur – CHU Angers / Juge
Antoine PETITCOLLIN
Assistant Hospitalo-Universitaire - CHU Rennes / Juge
Aleth PERDRIGER
Professeur – CHU Rennes / Directrice de thèse

Professeurs des Universités- Praticiens Hospitaliers

Nom	Prénom	Titre	CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie ; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie générale
BOUGET	Jacques	Pr Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRISSOT	Pierre	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Pr Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAUBERT	Jean-Claude	Pr Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Pr Associé	Cardiologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie
DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Dermato-vénérologie
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Nom	Prénom	Titre	CNU
EDAN	Gilles	PU-PH consultant	Neurologie
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie
GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie
GUILLE	François	PU-PH	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE GUEUT	Mariannick	PU-PH consultant	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO	Yves	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Pr Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Pr Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MENER	Eric	Pr Associé	Médecine générale
MEUNIER	Bernard	PU-PH	Chirurgie digestive

Nom	Prénom	Titre	CNU
MICHELET	Christian	Pr Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Pr Associé	Epistémologie clinique
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophtalmologie
MYHIE	Didier	Pr Associé	Médecine générale
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RICHARD DE LATOUR	Bertrand	Pr Associé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA	Gilbert	PU-PH	Immunologie
SIPROUDHIS	Laurent	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Pr Associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie générale
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET	Françoise	Pr Associé	Médecine générale
THIBAULT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAULT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie

Nom	Prénom	Titre	CNU
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;
WATIER	Eric	PU-PH	brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ALLORY	Emmanuel	MC Associé	Médecine générale
AME-THOMAS	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSELMI	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART	Lise	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILLIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART	Sidonie	MC Associé	Médecine générale
DAMERON	Olivier	MCF	Informatique
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELINE	Julien	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
FIQUET	Laure	MC Associé	Médecine générale
GARLANTEZEC	Ronan	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN épouse THIBAULT	Isabelle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
GUILLET	Benoit	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI	Adrien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-JACQUET	Solène-Florence	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LAVENU	Audrey	MCF	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL	François	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GALL	Vanessa	MC Associé	Médecine générale
LEMAITRE	Florian	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER	Romain	MCU-PH	Urologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
NAUDET	Florian	MCU-PH	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
RENAUT	Pierrick	MC Associé	Médecine générale
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
SCHNELL	Frédéric	MCU-PH	Physiologie
THEAUDIN épouse SALIOU	Marie	MCU-PH	Neurologie
TURLIN	Bruno	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER épouse LORNE	Marie-Clémence	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
ZIELINSKI	Agata	MCF	Philosophie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Guggenbuhl, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement tout au long de mon internat et pour votre exigence.

A Madame le Professeur Bouvard, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci également de m'accueillir à Angers, de vous rendre disponible et de me faire profiter de votre enseignement.

A Monsieur le Docteur Petitcollin, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Un très grand merci pour ton aide précieuse, ta réactivité et tes relectures attentives tout au long de ce travail.

A Madame le Professeur Perdriger, merci d'avoir dirigé ce travail et par votre expérience et votre expertise contribué à ma formation de rhumatologue.

Aux Docteurs Guillaume Coiffier et Jean-David Albert, merci pour tout ce que vous m'avez appris lors de mes différents stages dans le service, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre sens clinique et merci de m'avoir donné le goût de l'échographie.

Merci aux chefs de clinique et assistants Rennais, pour votre soutien et votre enseignement, merci en particulier à Claire Goussault et Aurore Lloret, c'était un plaisir de travailler avec vous, merci pour votre motivation à nous transmettre vos connaissances.

Merci à l'ensemble de l'équipe du service de rhumatologie de Rennes, aux secrétaires, aux infirmières et aux aides-soignantes de Dunant et Forestier.

Merci à mes co-internes Bretons : Lucie, Fabienne, Jean, Camille, Florent, Hugo, Marie, Juliette, François et Charlotte. Un merci particulier à Clémence, Marine, et Olivia pour ces après-midis de rires et ces longues soirées d'échographie.

Merci à mes co-internes Angevins : Clémentine, Sabine, Iden, Faten, Hélène, Léna, Chrystel, Christine, Chloé, Sophian. Merci pour votre accueil !

Merci à toute l'équipe de rhumatologie du CHU d'Angers, en particulier au Pr Legrand d'avoir accepté de m'accueillir une année dans son service, merci au Dr Masson, au Dr Hoppé et au Dr Levasseur ainsi qu'aux chefs de cliniques Marine, Théo, Alix et Benoit. Merci également à toutes les infirmières et aides-soignantes.

Merci au service de neurologie de Saint Brieuc d'avoir accompagné mes premiers pas d'interne.

Merci au Dr Hoang, au Dr David, au Dr Guèdes et au Dr Ferreyra de m'avoir fait découvrir et aimer la rhumatologie, merci pour votre accueil et votre enseignement lors de ce semestre.

Merci aux médecins, à l'équipe infirmière et aux secrétaires du Pôle Saint Hélier, notamment un merci particulier au Dr Houedakor pour ce semestre « légendaire ».

Merci à l'équipe de médecine du sport, au Pr Carré, à Pierrick, Frédéric, Vincent et Damien. Ce semestre aura confirmé mon attrait pour cette spécialité, merci pour votre super accueil et pour tout ce que vous m'avez appris. Merci également à Catherine, Régine, Sylvie, Danièle, Véronique et Stéphanie pour ce super semestre à vos côtés, et pour votre soutien lors des journées Con-Trex.

Merci infiniment à mes parents, pour votre soutien depuis toujours, de la P1 à la D4 et bien avant encore. Merci pour votre bienveillance et votre générosité sans faille. Merci pour votre soutien dans les moments les plus difficiles, merci de toujours croire en moi.

Merci Augustin pour ta présence à mes côtés depuis 25 ans, merci d'avoir supporté 10 ans de médecine, ça n'a pas dû être tous les jours facile.

Merci aux copains d'externat et de sous-colle : Pauline, Charlotte François, Matthieu, Thomas, Antoine, Marine, Estelle, Paul et Augustin. Merci pour tous ces moments inoubliables partagés, pour ces semaines de vacances et nombreuses soirées.

Merci à Marion, Agathe, Etienne, Caro, Bénédicte et JB, pour tous ces « jours de paye » et pour tout le reste.

Merci à tous mes amis qui se reconnaitront, merci pour cette amitié à laquelle je tiens énormément.

Je remercie de tout cœur ceux qui se sont déplacés, parfois de loin, pour la soutenance de cette thèse, cela me touche beaucoup.

Enfin, un merci très particulier à Jean, pour ta patience et ta compréhension, ton aide et tes conseils pour la préparation de cette thèse, ainsi que pour ton soutien durant mon internat. Merci pour ton optimisme à toute épreuve.

Table des matières

1. Introduction 11
2. Patients et Méthode 13
2-1 Patients : 13
2-2 Données collectées : 13
2-3 Evaluation du taux de concordance entre les différentes décisions : 13
2-4 Evaluation des critères de jugement secondaires : 14
2-5 Analyse statistique 14
3. Résultats 16
3-1 Caractéristiques des patients à l'inclusion : 16
3-2 Comparaison des différentes décisions thérapeutiques : 17
3-3 Evolution de l'activité de la maladie : 18
3-4 Impact de la mesure de la Cmin : 19
3-5 Facteurs influençant la Cmin : 20
4. Discussion 22
5. Conclusion 25
6. Bibliographie 26
7. Figures 29
Figure 1 : Design 29
Figure 3 : Flow chart 30
Figure 4 : Dans la SPA, comparaison des Cmin médianes en fonction du BASDAI, p=0,64 31
Figure 5 : Dans la SPA, BASDAI en fonction de la Cmin, coefficient de corrélation=0,17, p=0,24. 31
Figure 6 : Dans la PR, Cmin en fonction du DAS28CRP, comparaison des médianes, p=0,78 32
Figure 7 : Comparaison Cmin médianes des SPA en fonction de la CRP (p=0,018). 32
Figure 8 : Dans la SPA, relation posologie IFX et Cmin, coefficient de corrélation= 0,32 (p=0,020). 33
Table 1. Caractéristiques des patients SPA (n=53) 34
Table 2. Caractéristiques des patients PR (n=12) 35
Tableau 1 :Dans la SPA : médianes des Cmin et BASDAI pour chaque décision. 36
Tableau 2 : Dans la PR : médianes des Cmin et DAS28CRP pour chaque décision. 36
8. Annexes 37

1. Introduction

Depuis une vingtaine d'années, les biothérapies (ou bDMARDs, pour *biologic Disease- Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) ont permis de révolutionner la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et des entérocolopathies inflammatoires (MICI). Elles agissent sur la réponse immunitaire, en bloquant entre autres l'action des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL17 (Sécukinumab), l'IL6 (Tocilizumab), et le TNFα (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab et Certolizumab pegol). Plus récemment, les inhibiteurs de Janus Kinases (Baracitinib et Tofacitinib), ayant pour cible la voie JAK/STAT, ont également fait leur apparition.

L'objectif de tout rhumatologue prenant en charge des RIC, tels que la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SPA) est d'obtenir une rémission rapide. Pour le permettre des stratégies thérapeutiques se développent, telles que le *Treat to target*, c'est-à-dire le traitement avec pour but d'obtenir une rémission à 3 mois. Grâce à un suivi rapproché des patients et à un contrôle serré (*Tight control)*, le clinicien adapte au mieux les traitements en fonction de l'activité de la maladie, à l'aide de scores cliniques validés (BASDAI, ASDAS pour la SPA ; DAS28CRP, CDAI, SDAI pour la PR). En l'absence d'amélioration à 3 mois, la stratégie thérapeutique doit être modifiée(1). Cette prise en charge s'avère parfois complexe en pratique et certains patients n'atteignent pas la rémission malgré l'augmentation des posologies ou le changement de traitement (switch).

Afin d'atteindre la rémission, l'initiation d'un traitement par infliximab (IFX) fait partie des différentes possibilités thérapeutiques qui s'offrent au rhumatologue. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin-humain, constitué d'une IgG1 humaine portant des domaines variables d'origine murine (chaines lourdes et légères du Fragment Fab) (2), dirigés spécifiquement contre le TNFα. Il agit aussi bien sur le TNFα soluble que sur le TNFα transmembranaire. Son élimination non spécifique qui concerne l'IFX libre, a lieu dans les cellules endothéliales et est responsable de la longue demi vie (9,5 jours) des anticorps thérapeutiques (3). Son élimination spécifique concerne l'IFX lié au TNFα, elle est donc non-linéaire car médiée par la cible antigénique, ce qui induit une accélération de la clairance de l'IFX lorsque la sécrétion de TNFα augmente (4).

La pharmacocinétique de l'IFX est évaluée en pratique grâce à la mesure de sa concentration résiduelle (Cmin). Sa clairance a une variabilité inter-individuelle liée aux caractéristiques propres à chaque individu. Il existe également une variabilité intra-individuelle au cours du temps, c'est-à-dire que pour un même patient, la Cmin varie d'un dosage à l'autre. Une posologie standard ne semble donc pas adaptée à tous les patients et toutes les pathologies.

Depuis plusieurs années, il existe une recherche autour du monitoring des biothérapies (*TDM pour Therapeutic Drug Monitoring*). Par la mesure de la Cmin et des anticorps anti-médicaments (Antidrug antibodies, ADA) le TDM pourrait être une proposition séduisante pour optimiser la prise en charge des patients (5,6), mais il reste encore d'interprétation difficile.

En effet, certaines études ont montré que la Cmin était corrélée à l'activité de la maladie (7–9) et variait de manière inversée à celle-ci (10). Mais d'autres études ont remis en question le lien entre la Cmin et l'activité de la maladie (11–13).
Pour certains auteurs, la mesure régulière de la Cmin (14) et son maintien au-dessus de 2,4 µg/mL diminuerait le risque de rechute (15) des MICI traitées par IFX, pour lesquelles une rémission permettait d'envisager une désescalade thérapeutique. Pour d'autres auteurs, une fois l'objectif de rémission atteint grâce à la mesure de la Cmin, la clinique suffirait pour adapter les doses (16).
La mesure précoce de la Cmin permettrait d'identifier et de switcher les patients ayant une réponse insuffisante (17,18), et ainsi d'atteindre l'objectif de rémission plus rapidement. Dans le travail de Bendtzen et al sur 106 patients atteints de PR débutant un traitement par IFX (5), une Cmin basse à 6 semaines prédisait un échec secondaire. De même, Pour Siljehult et al, une Cmin haute à S14 aboutissait à une réponse modérée à bonne à S30 et S52, avec une spécificité de 91,3% et une sensibilité de 29,3% (8). Cependant, quelques études ont au contraire montré que pour atteindre une activité faible, l'adaptation des posologies pouvait se faire à l'aide de la clinique uniquement (19,20).
Il a également été observé un risque infectieux moindre chez les patients qui avaient une moyenne des 3 dernières Cmin inférieure à la médiane (<11.3 µg/mL) (21). Ainsi, la mesure régulière de la Cmin pourrait permettre de repérer les patients surdosés en IFX, et de diminuer le risque d'infection.
Aux difficultés d'interprétation du TDM s'ajoutent les problèmes de technique de mesure de la Cmin. En effet, ces techniques ne sont pas standardisées, et la détection des ADA n'est pas toujours fiable car ils ne sont pas décelés si les Cmin sont élevées.
Enfin, le TDM pourrait être également intéressant sur le plan économique, en réduisant les coûts de prise en charge sans modifier l'efficacité du traitement (22–27). Mais, grâce au développement des biosimilaires, les coûts de prise en charge tendent à être réduits, diminuant l'impact économique d'un surdosage.

Il reste donc une part de données inconnues et controversées du TDM, ce qui explique qu'il ne soit pas encore utilisé en pratique courante.

Dans ce travail, nous avons voulu évaluer l'intérêt du dosage de Cmin en vraie vie. Notre objectif principal était d'étudier la concordance entre la décision thérapeutique basée sur la clinique seule (CD), la Cmin seule (PD) et la décision thérapeutique basée sur un algorithme associant clinique et dosage de la Cmin (AD).
Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'évolution de l'activité de la maladie à 2 perfusions après décision clinique seule et d'analyser les différents facteurs susceptibles d'influencer la Cmin.

2. Patients et Méthode

2-1 Patients :

Entre novembre 2017 et novembre 2018, ont été inclus dans l'étude COPINFLIX (COhorte de Patients sous INFLIXimab), tous les patients majeurs sous IFX suivis en hôpital de jour (HDJ) de rhumatologie du CHU de Rennes pour une PR ou une SPA. Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective. Les patients en phase d'induction du traitement (S0, S2 ou S6), ou dont la date de perfusion avait été décalée (par exemple pour une infection) ont été exclus. Les patients ayant une PR avaient reçu initialement des doses standards de 3mg/kg toutes les 8 semaines ; ceux ayant une SPA des doses de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Ces doses avaient pu ensuite être modifiées en fonction de l'activité de la maladie.

2-2 Données collectées :

Données collectées à baseline : les données démographiques (poids, taille, âge, sexe) ainsi que les données phénotypiques et génotypiques concernant le rhumatisme (HLAB27, atteinte radiologique, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti CCP), la date de début de la maladie, le nombre de lignes de biothérapies utilisées auparavant, la date de début de l'IFX, la posologie actuelle et la prise d'un DMARDs concomitante. La CRP et la créatinémie réalisées en ville dans les 48-72h avant l'HDJ étaient également prises en compte à l'inclusion.

L'activité des SPA était évaluée par le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, Annexe 1) (28). La rémission était définie par un BASDAI < 20/100, une activité modérée par un BASDAI entre 20 et 40/100 et une SPA active par un BASDAI supérieur à 40/100 (12).

L'activité des PR était évaluée par le Disease Activity Score 28 associé à la CRP (DAS28CRP, Annexe 3) (29). Une PR était en rémission pour un DAS28CRP inférieur à 2,6, avait une activité faible pour un DAS28CRP entre 2,6 et 3,2 et était active pour un DAS28CRP supérieur à 3,2.

Les BASDAI et DAS28CRP étaient recueillis à l'inclusion puis deux perfusions après l'inclusion, afin d'observer l'évolution de l'activité de la maladie.

Pour mesurer la Cmin, les échantillons de sang étaient prélevés juste avant la perfusion d'infliximab puis envoyés en analyse au laboratoire de Pharmacologie Biologique du CHU de Rennes. La Cmin était mesurée par la technique ELISA, selon une méthode validée basée sur la reconnaissance de l'idiotype de l'IFX (ELISA sandwich). Une recherche d'ADA était réalisée en cas de concentration résiduelle basse, c'est-à-dire inférieure à 1 µg/mL.

2-3 Evaluation du taux de concordance entre les différentes décisions :

Le jour de l'inclusion, une décision thérapeutique (décision clinique, CD) était prise par le médecin *(Figure 1*). Elle se basait sur l'évaluation clinique, associant le score d'activité (BASDAI ou DAS28CRP), l'appréciation clinique du médecin et la biologie standard (hémogramme, CRP, transaminases), en aveugle de la Cmin.

Cette décision pouvait aboutir à plusieurs possibilités thérapeutiques :

- Poursuite du même schéma thérapeutique
- Intensification thérapeutique : augmentation des posologies d'IFX (ou diminution de l'intervalle des perfusions) ou ajout d'un traitement immunomodulateur
- Diminution des posologies d'IFX (ou augmentation de l'intervalle des perfusions)
- Changement de traitement (switch)
- Arrêt du traitement

Le pharmacologue proposait une 2ème décision thérapeutique (PD), basée sur la Cmin seule, en aveugle de la clinique, selon des seuils issus de la littérature (objectif entre 2,5 µg/mL (17) et 11,3 µg/mL.(21)). Les possibilités thérapeutiques étaient les mêmes que pour CD.

A distance de la prise en charge, une 3ème décision thérapeutique (AD), basée sur un algorithme développé en population similaire par Méric et al (12), prenant en compte la Cmin et la clinique était proposée par l'investigateur principal. Le seuil inférieur de la Cmin était 2µg/mL, le seuil supérieur était 8 µg/mL. Cette décision était théorique, n'influençant pas la prise en charge réelle du patient. Les possibilités thérapeutiques étaient les mêmes que pour CD *(Figure 2)*.

2-4 Evaluation des critères de jugement secondaires :

Pour évaluer l'activité de la maladie après décision clinique seule, les BASDAI ou DAS28CRP de chaque patient étaient comparés à baseline et à 2 perfusions. Les éventuelles modifications thérapeutiques intermédiaires ou les évènements intercurrents (poussée, infection, corticothérapie), étaient notées. Les patients perdus de vue ont été retirés des analyses d'évolution, ainsi que les patients switchés, qui ont été considérés comme ayant une mauvaise évolution sous IFX.

Selon les critères ASAS/EULAR pour la SPA, le maintien d'un BASDAI inférieur ou égal à 20, ou une réduction de 50% étaient considérés comme une bonne évolution (28).

Selon les critères EULAR (29), l'évolution de l'activité de la PR était considérée comme satisfaisante pour un DAS28CRP se maintenant inférieur ou égal à 2,6, pour une diminution de 1,2 dans le cas d'un DAS28CRP initial > ou = 5,1 et pour une diminution de 0,6 pour un DAS28CRP initial <5,1.

Nous avons recherché une association entre la Cmin et les scores d'activité, ainsi qu'entre la Cmin et différents facteurs : la CRP, le traitement par méthotrexate (MTX), la créatininémie, le sexe, la durée de traitement par IFX.

2-5 Analyse statistique

Pour décrire les variables quantitatives, des médianes (1erquartile-3ème quartile) ont été utilisées. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif (et pourcentage).

Pour calculer le taux de concordance, les décisions étaient comparées deux à deux (CD et PD, CD et AD) pour la PR et la SPA séparément. Le nombre de patients pour chaque type de possibilité

thérapeutique, les scores d'activité et les Cmin étaient comparés en fonction de chaque décision (CD, PD et AD).

Pour évaluer l'évolution des scores d'activité à 2 perfusions, un test de Wilcoxon apparié a été utilisé (comparaison de la valeur de score d'activité à baseline et à 2 perfusions chez un même patient).

Les patients ont été divisés en sous-groupes selon CD : Intensification thérapeutique, maintien, diminution des posologies d'IFX ou changement de traitement. Pour les patients ayant une AD différente de CD dans chacun de ces sous-groupes, les Cmin médianes et les scores d'activités médians à baseline et à 2 perfusions ont été calculés.

Pour analyser la corrélation entre la Cmin et l'activité de la maladie estimée par le BASDAI et le DAS28CRP, un coefficient de corrélation de Spearman non paramétrique a été utilisé. Les tests de Kruskall-Wallis et de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les médianes. Les fréquences ont été comparées par le test de Chi2. Les facteurs associés à la Cmin ont été recherchés à l'aide d'un coefficient de corrélation de Spearman pour les variables quantitatives, et par des comparaisons de médianes pour les différents groupes selon l'activité de la maladie.

3. Résultats

3-1 Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Entre novembre 2017 et novembre 2018, 70 patients ont été inclus dont 15 PR et 55 SPA.

3-1-1 Patients atteints de SPA :

Deux patients ont été exclus, 1 en phase d'induction et 1 à un intervalle 2 fois supérieur à son intervalle habituel. Il y avait 50,9% de femmes, de moyenne d'âge de 49,0 ans (41.0 – 55.5). La médiane d'évolution de la SPA était 15.6 ans (7.6 - 25.5). La concentration médiane de la créatinine était 70.0 µmol/L (62.0 - 78.0). 31 patients (soit 68.9%) étaient HLAB27 positifs, la CRP médiane était 1.9 mg/L (1.0 - 6.0). Quatorze patients (soit 26,4%) était sous MTX.
Il manquait 3 BASDAI à l'inclusion. La valeur médiane du BASDAI était de 29,0/100 (10.0 - 44.0). 21 patients sur 50 (soit 42%) avaient un BASDAI <20/100, 12 patients sur 50 (soit 24%) avaient un BASDAI entre 20 et 40/100 et 17 patients sur 50 (soit 34%) avaient un BASDAI supérieur à 40/100.

La durée médiane du traitement par IFX était 5.9 ans (3.0 - 7.4). La posologie médiane d'IFX était 0.102 mg/kg/j (0.087 - 0.123).

La Cmin médiane était 4.5 µg/mL (2.4 - 7.5). Dix patients sur 53 (soit 18,9%) avaient une Cmin <2 µg/mL ; 30 patients sur 53 (soit 56,6%) avaient une Cmin entre 2 et 8 µg/mL ; 13 patients sur 53 (soit 24%) avaient une Cmin > 8µg/mL. Un patient était immunisé contre l'IFX (Cmin<0,1 µg/mL, ADA=150 ng/mL, BASDAI =75/100).

3-1-2 Patients atteints de PR :

Trois patients ont été exclus : 1 dont le dosage n'a pas été réalisé, et 2 à un intervalle supérieur à leur intervalle habituel. 75% des patients étaient des femmes, avec une moyenne d'âge de 63.5 ans (57-72,3). La médiane d'évolution de la PR était 13,3 ans (4,3-35,0). Huit patients (72,7%) avaient des facteurs rhumatoïdes positifs. La concentration médiane de créatinine était 64.0 µmol/L (56.3 - 69.8). La CRP médiane était 1.5 mg/L (1.0 - 7.3). Dix patients étaient sous MTX soit 83,3%.

La médiane du DAS28CRP à l'inclusion était de 2.8 (2.2 - 3.1). Cinq patients sur 12 (soit 41,6%) avaient un DAS28CRP <2,6, 4 patients sur 12 (soit 33,3% avaient un DAS28CRP entre 2,6 et 3,2, et 3 patients sur 12 (soit 25%) avaient un DAS28CRP supérieur à 3,2.

La durée médiane du traitement par IFX était de 6.3 ans (1.9 - 15.2). La posologie médiane d'IFX était 0.067 mg/kg/j (0.060 - 0.070).

La Cmin médiane était 1.0 µg/mL (0.2 - 2.9). Huit patients sur 12 (soit 66,7%) avaient une Cmin inférieure à 2 µg/mL, 4 sur 12 (soit 33,3%) avaient une Cmin entre 2 et 8µg/mL et aucun n'avait une Cmin > 8 µg/mL. Aucun patient n'était immunisé contre l'IFX.

Les posologies d'IFX étaient significativement plus élevées pour les SPA (médiane= 0,102 mg/kg/j) que pour les PR (médiane=0,067 mg/kg/j) p<0,001. De même, les Cmin médianes des SPA étaient significativement supérieures à celles des PR, respectivement 4,5 µg/mL et 1,0 µg/mL(p<0,001).

Les caractéristiques des patients sont représentées table 1 et table 2. Le flow chart est représenté *figure 3.*

3-2 Comparaison des différentes décisions thérapeutiques :

3-2-1 Décisions pour la SPA :

Les décisions CD et PD ont été prises sur 53 patients, la décision AD a été prise sur 50 patients (3 BASDAI manquants). Les intensifications thérapeutiques suite à CD étaient toutes des augmentations de posologies, il n'y a eu aucun ajout de traitement immunomodulateur.

Décisions clinique (CD) : 46 patients (soit 86,6%) ont été maintenus à la même posologie. Il n'y a eu aucune intensification thérapeutique, 5 patients (soit 9,4%) ont eu une diminution de posologie.1 patient a été switché, 1 arrêté.

Décision pharmacologique (PD) : 31 patients (soit 58,5%) étaient éligibles à un maintien des posologies, 17 patients (soit 32%) étaient éligibles à une intensification thérapeutique. 4 patients (soit 7,5%) à une diminution de posologie. 1 patient était éligible à un changement de traitement (immunisé).

Décision de l'algorithme (AD) : 21 patients (soit 42%) étaient éligibles à un maintien des posologies et 21 patients (soit 42%) étaient éligibles à une intensification thérapeutique. 3 patients (soit 6%) étaient éligibles à une diminution des posologies, 5 patients (soit 10%) à un changement de traitement.

L'ensemble des Cmin et des BASDAI sont détaillés en fonction de chaque décision dans le tableau 1. Seules les médianes ont été calculées pour les groupes de moins de 3 patients.

3-2-2 Taux de concordance pour la SPA :
Le taux de concordance entre CD et PD était de 50,9%, le taux de concordance entre CD et AD était de 38,0%. Avec CD, la posologie d'IFX n'a été diminuée chez aucun des 7 patients atteints de SPA ayant une Cmin supérieure à 11,3 µg/mL. Aucun des patients dont la posologie d'IFX a été diminuée (ou l'intervalle augmenté) par CD n'était éligible à une désescalade de traitement selon AD et PD.

3-2-3 Décisions pour la PR :
Les intensifications thérapeutiques suite à la décision clinique étaient toutes des augmentations de posologies, il n'y a eu aucun ajout de traitement immunomodulateur.

Décisions clinique (CD) : 10 patients (soit 83,3%) ont été maintenus à la même posologie, 2 patients (soit 16,6%) ont eu une intensification thérapeutique. Aucune posologie n'a été diminuée, aucun patient n'a été switché.

Décision pharmacologique (PD) : 3 patients (soit 25%) étaient éligibles au maintien d'une même posologie, 9 patients (soit 75%) à une intensification thérapeutique. Aucune posologie n'a été diminuée, aucun patient n'a été switché.

Décision de l'algorithme (AD) : 6 patients (soit 50%) étaient éligibles au maintien d'une même posologie, 6 patients (soit 50%) ont eu une intensification thérapeutique. Aucune posologie n'a été diminuée, aucun patient n'a été switché

L'ensemble des médianes des Cmin et des DAS28CRP sont détaillés en fonction de chaque décision dans le tableau 2.

3-2-4 : Taux de concordance pour la PR
Sur 12 patients, le taux de concordance entre CD et PD était de 41,7%, celui entre CD et AD de 66,7%.

3-3 Evolution de l'activité de la maladie :

3-3-1 Parmi les patients atteints de SPA :

Au total, 25 patients (50%) ont eu une évolution satisfaisante de l'activité de leur SPA à 2 perfusions : 90% (18/20, 1 BASDAI manquant) des patients en rémission à baseline ont maintenu un BASDAI inférieur ou égal à 20 à 2 perfusions. 7/50 (14%) ont eu une réduction de 50% du BASDAI.

Les patients qui n'étaient plus traités par IFX ont été exclus de l'analyse de l'évolution (1 arrêt, 3 patients perdus de vue, 2 switch par Cosentyx) ainsi que ceux pour lesquels le BASDAI n'avait pas été fait à baseline (3 patients) et à 2 perfusions (4 patients).

A 2 perfusions, le BASDAI médian était à 20/100 (8,5-36,5). Il n'y avait pas de différence significative par rapport à baseline dans la même population : BASDAI= 26,5 (10.0 – 43,5), p=0,26.

Durant l'intervalle de 2 perfusions, 3 patients ont eu une diminution de posologie par augmentation de l'intercure, aucun de ces patients n'était initialement éligible à une diminution avec AD.

3-3-2 Parmi les patients atteints de PR :

Au total, 6 patients sur 10 (60%) (2 DAS28CRP manquant à 2 perfusions) ont eu une évolution clinique satisfaisante. Cinq patients sur 12 soit 41,7% étaient en rémission, 3 ont maintenu une rémission, 2 n'ont pas été évalués à 2 perfusions. Trois patients ont eu une diminution d'au moins 0,6 du DAS28CRP, 2 patients ont été switchés pour de l'Abatacept, et ont été considérés comme ayant une mauvaise évolution sous IFX. Deux PR en rémission n'ont pas maintenu leur DAS28CRP < 2,6.

Les patients qui n'étaient plus traités par IFX ont été exclus de l'analyse de l'évolution du DAS28CRP (2 switch par Abatacept). A 2 perfusions, la médiane du DAS28CRP était 2.3 (2,7 - 3.7), sans différence significative par rapport à baseline sur la même population : 2.8 (2.0 - 3.3), p=1,0.

Durant l'intervalle de 2 perfusions, un patient a eu une diminution de posologie par augmentation de l'intercure, ce patient n'était initialement pas éligible à une diminution avec AD.

3-4 Impact de la mesure de la Cmin :

3-4-1 Pour les patients atteints de SPA :

Nous nous sommes intéressés à l'évolution du BASDAI des patients ayant une discordance entre CD et AD.

Maintien à la même posologie avec CD :

Quarante-trois patients sur 50 (soit 86%) ont été maintenus à la même posologie avec CD. Ces patients avaient un BASDAI médian à 30/100 (13,2-45) et une Cmin médiane à 4,9 µg/mL (2,5-9,6) à baseline. Le BASDAI à 2 perfusions était 23/100 (9-39). Selon AD :

- Dix-neuf patients étaient éligibles à une intensification thérapeutique avec AD :
    - Leur Cmin médiane était 3,00 µg/mL (1,4-6,45)
    - Leur BASDAI médian à baseline était 43,4/100 (32,5-53,5)
    - Leur BASDAI à 2 perfusions était 28,5/100 (19,5-64,5)
- Trois patients étaient éligibles à une diminution de la posologie avec AD :
    - Leur Cmin médiane était 9,6 µg/mL
    - Leur BASDAI médian à baseline était 10/100
    - Leur BASDAI médian à 2 perfusions était 10/100
- Quatre patients étaient éligibles à un switch avec AD :
    - Leur Cmin médiane était 17,9 µg/mL (13,9-20,9)
    - Leur BASDAI médian à baseline était 50/100 (45,5-60)
    - Leur BASDAI médian à 2 perfusions était 49,7/100 (41,7-56,7)

Pour 17 patients, AD était également le maintien de la même posologie d'IFX.

Intensification thérapeutique avec CD : Aucun patient n'était éligible à une augmentation de posologie avec CD.

Diminution des posologies avec CD :

Cinq patients sur 50 (soit 8%) ont eu une diminution des posologies avec CD. Ces patients avaient une Cmin médiane à 4,3µg/mL (2,9-4,6) et leur BASDAI médian à baseline était 0,4/100 (0-10). Selon AD :

- Quatre patients était éligibles à un maintien de la même posologie d'IFX avec AD :
    - Leur Cmin médiane était 3,6 µg/mL (2,7-4,4)
    - Leur BASDAI médian à baseline était 0,2/100 (1-2,8)
    - Leur BASDAI médian à 2 perfusions était 7,8/100 (3-13,0)

- Un patient était éligible à une intensification thérapeutique avec AD :
    - Sa Cmin était 4,6 µg/mL
    - Son BASDAI à baseline était 38/100
    - Son BASDAI à 2 perfusions était 31/100

Changement de traitement : Un patient a été switché par Secukinumab avec CD. Il était éligible à une intensification thérapeutique avec AD. Sa Cmin était 4,2 µg/mL, son BASDAI à baseline était à 30/100.

Arrêt : Un traitement par IFX a été arrêté pour un patient. Il était éligible à un changement de traitement par AD. Sa Cmin était 8,5 µg/mL, son BASDAI à baseline était à 60/100.

3-4-2 Pour les patients atteints de PR :

Nous avons analysé l'évolution du DAS28CRP chez les patients pour lesquels il y avait une discordance entre CD et AD.

Maintien à la même posologie avec CD :

Dix patients ont été maintenus à la même posologie avec CD. Ces patients avaient une Cmin médiane à 1,3 µg/mL (0,37-3,0), un DAS28CRP médian à baseline à 2,5 (2-2,8) : Selon AD :

- Quatre patients étaient éligibles à une intensification thérapeutique avec AD :
    - Leur Cmin médiane était 2,8 µg/mL (1,8-2,9)
    - Leur DAS28CRP médian à baseline était 3,5 (2,8-4,4)
    - Leur DAS28CRP médian à 2 perfusions était 4,3 (3,4-5,0)

Pour 6 patients, AD était également le maintien de la même posologie d'IFX.

Intensification thérapeutique avec CD : Deux patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique avec CD. Ils étaient éligibles à une intensification thérapeutique avec AD également.

Aucun patient n'a eu de diminution de posologie, de switch ni d'arrêt avec CD.

3-5 Facteurs influençant la Cmin :

3-5-1 L'activité de la maladie

Pour la SPA, il n'existait pas de différence significative entre les Cmin médianes des différents groupes de patients classés en fonction de l'activité de la maladie (BASDAI <20, entre 20 et 40 et >40), p=0,64 (*figure 4*).

Il existait une corrélation positive entre le BASDAI et la Cmin mais non significative (p=0,24) *(figure 5).*

Pour la PR, il n'existait pas de différence significative entre les Cmin médianes des différents groupes de patients classés en fonction de l'activité de la maladie (DAS28CRP<2,6, entre 2,6 et 3,2 et >3,2),

p=0,78 (*Figure 6)*. Il existait une corrélation négative entre le DAS28CRP 2.8 (2.2 - 3.1), et la Cmin 1.0 (0.2 - 2.9) (rho = -0.21) mais non significative p=0.52.

3-5-2 : La CRP :
Les Cmin étaient significativement plus élevées chez les patients ayant des CRP <5 mg/L, (p=0,018) chez les SPA (*Figure 7*). Cette relation n'était pas significative pour la PR (p=0,33).

3-5-3 : La posologie d'IFX :
Pour les patients atteints de SPA, il existait une corrélation positive entre la posologie d'IFX en mg/kg/j et la Cmin, rho= 0,32, p=0,020 (*Figure 8*). Cette relation n'était pas significative pour les PR (rho = 0.50 ; p=0.098).

Les analyses suivantes ont été réalisées sur la population globale (PR et SPA).

3-5-4 Le méthotrexate :
Les Cmin médianes tendaient à être plus faibles chez les patients sous MTX, de manière non significative (2,9 vs 4,3 µg/mL, p=0,13).

3-5-5 : La créatininémie :
Il existait une corrélation positive significative entre la concentration de créatinine (70.0 (62.0 - 78.0) µmol/L) dans le sang et la Cmin (4.5 (2.4 - 7.5) µg/mL) : rho=0,29, p=0,018.

3-5-6 : Autres paramètres étudiés :
Il n'y avait pas d'association significative entre la Cmin et le sexe (p=0,76), ni entre la Cmin et la durée de traitement par IFX (rho=-0,15, p=0,24).

4. Discussion

COPINFLIX avait pour objectif principal de s'intéresser au dosage de la concentration résiduelle d'IFX pour la prise en charge des PR et des SPA, en étudiant le taux de concordance entre différentes décisions thérapeutiques (CD, PD et AD) prises avec et sans dosage.

Pour la SPA et la PR, nous avons mis en évidence des taux respectifs de concordance de 38% et 66,7% entre CD et AD. Ces résultats se rapprochent de ceux de Méric et al (12) et Mulleman et al (30) qui montraient respectivement une concordance entre la décision initiale clinique et la décision finale (avec la Cmin) de 40% dans la SPA et 50% dans la PR. Pour Amiot et al, la concordance était de 59% dans les MICI.

L'analyse de l'évolution des scores d'activité de la maladie à 2 perfusions montre qu'après CD, 50% des SPA et 60% des PR ont eu une évolution satisfaisante selon les critères validés. En nous intéressant à l'évolution des BASDAI et DAS28CRP des patients pour lesquels CD et AD étaient discordantes, nous avons essayé de mettre en évidence les situations pour lesquelles la mesure de Cmin aurait pu optimiser la prise en charge et donc aboutir à une évolution satisfaisante chez un plus grand nombre de patients :

- Première situation : le surdosage en IFX : dans la SPA, parmi les 43 patients maintenus à la même posologie, 3 patients étaient éligibles à une diminution de posologie avec AD. Bien que l'évolution de ces patients ait été satisfaisante (maintien du BASDAI <20), une diminution de leurs posologies aurait été intéressante afin de diminuer les coûts et les risques d'infections liés à un surdosage (21). La mesure de Cmin permettrait donc de diminuer les posologies chez les patients en rémission, surdosés en IFX.
- Deuxième situation : le sous dosage en IFX : dans la SPA, pour 43 patients maintenus à la même posologie avec CD, une intensification thérapeutique était proposée par AD pour 19 patients. Leurs scores d'activité n'ont pas évolué de manière satisfaisante selon les critères validés (28): le BASDAI médian est passé de 43,4/100 (32,5-53,5) à 28,5/100 (19,5-64,5) à 2 perfusions. De même pour les 4 PR éligibles à une intensification thérapeutique avec AD: la médiane du DAS28CRP est passée de 3,5 (2,8-4,4) à 4,3 (3,4-5,0) à 2 perfusions. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la mesure de Cmin et donc une intensification thérapeutique aurait pu permettre une meilleure évolution des scores d'activité.
- Troisième situation : l'échec thérapeutique. Sur 43 patients maintenus à la même posologie avec CD, 4 étaient éligibles à un switch avec AD. Leur Cmin médiane était à 17,9 µg/mL (13,9-20,9). Leur BASDAI médian à baseline était 50/100 (45,5-60) et était à 49,7/100 (41,7-56,7) à 2 perfusions, soit une mauvaise évolution clinique. Un changement de traitement plus précoce aurait pu permettre une économie en termes de coûts et aurait diminué les risques d'effets indésirables liés au surdosage. La mesure de la Cmin et la détection d'ADA auraient permis d'optimiser le changement de traitement. En effet, en cas d'immunisation contre l'anti TNFα, un switch pour un autre anti TNFα peut être envisagé alors qu'en l'absence d'immunisation, un changement de classe est préféré (31).

En revanche, les patients dont les doses ont été diminuées par CD n'étaient pas éligibles à une désescalade thérapeutique par AD. Leur BASDAI à 2 perfusions est resté inférieur à 20/100, soit une évolution satisfaisante. Le suivi n'est pas assez prolongé pour pouvoir dire si ces patients ont rechuté après cette désescalade, et donc si la mesure de la Cmin aurait permis d'éviter cette rechute comme montré dans différentes études (14,15) ou bien si leur évolution a été favorable sur le long terme, permettant de diminuer les coûts de prise en charge et les risques liés au traitement.

La discordance entre CD et AD pour ces derniers patients amène à discuter deux problèmes.
Le premier, les seuils de l'algorithme décisionnel. Nous avons fait le choix de prendre un algorithme développé sur une population similaire avec un seuil inférieur à 2 µg/mL et un seuil supérieur à 8 µg/mL. Les décisions et donc les taux de concordance auraient été différents avec les autres seuils proposés dans la littérature. Amiot et Al (14) avaient utilisé un seuil inférieur à 1µg/mL et un seuil supérieur à 10µg/mL. Pour Vande Casteele dans le cadre d'une MICI, l'objectif de Cmin était compris entre 3 et 7 µg/mL (16). Cela avait permis de diminuer les coûts de 28% pour les patients surdosés et d'augmenter significativement le taux de rémission pour les maladies de Crohn.
Le deuxième est le choix du BASDAI, car il s'agit d'un score subjectif, ne prenant pas en compte les paramètres biologiques, donc difficilement reproductible. L'ASDAS alliant les paramètres subjectifs du BASDAI et un paramètre objectif (CRP) aurait pu être plus adapté pour évaluer l'activité, et aurait pu changer les décisions thérapeutiques dans la mesure où la CRP était corrélée à la Cmin dans notre étude. Nous n'avons d'ailleurs pas montré de corrélation significative entre Cmin et les scores d'activité (BASDAI et DAS28CRP), ce qui concorde avec les publications antérieures (11,12,16). Pour la PR, l'absence de corrélation est expliquée par un manque de puissance (13 PR) et à des Cmin très basses 1.0 (0.2 - 2.9).
De manière générale, l'utilisation d'un algorithme basé uniquement sur des scores d'activité clinique, ne prend pas en compte l'appréciation clinique du médecin et les différents facteurs pouvant influencer la perception de la douleur et les plaintes du patient. Il doit donc toujours être utilisé en tenant compte de la subjectivité des scores et en s'aidant de critères objectifs (la CRP par exemple).

Concernant l'évolution de scores d'activité des SPA, il n'y avait pas de différence significative entre le BASDAI à baseline, 26,5 (10.0 – 43,5) et à 2 perfusions, 20 (8,5-36,5), p=0,26, ni entre les DAS28CRP à baseline 2.3 (2,7 - 3.7), et à 2 perfusions 2.8 (2.0 - 3.3), p=1,0. Ceci ne permet pas de conclure à une évolution satisfaisante pour autant car 6 SPA ont été exclues donc considérées comme une mauvaise évolution, et non prises en compte dans les calculs. De plus, les scores d'activité n'ont été mesurés que sur un intervalle de 2 perfusions ce qui est assez court.

A propos des facteurs associés à la Cmin, nous avons mis en évidence une Cmin médiane significativement plus élevée chez les SPA ayant des CRP <5 mg/L, (p=0,018). Ces résultats concordent avec la littérature (7,10). La CRP pourrait donc être un bon marqueur de l'inflammation, notamment pré thérapeutique et donc inciter à augmenter les posologies d'IFX chez les patients les plus inflammatoires.

Il existait une corrélation positive entre la posologie d'IFX en mg/kg/j et la Cmin, rho= 0,32, p=0,020 (*Figure 8*) pour les patients atteints de SPA, avec une grande variabilité inter individuelle qui souligne la complexité de la clairance de l'IFX. Il n'existait pas cette corrélation pour les PR probablement par manque de puissance.
Dans notre étude, les Cmin tendaient à être plus faibles chez les patients sous MTX, ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature. Le MTX agit sur la clairance (10,32), en diminuant la production du TNFα (31,33). L'association au MTX permettrait d'augmenter la demie vie de l'IFX de 9,3 à 13,3 jours (4), aboutissant à des Cmin plus élevées. Cependant, le rôle du MTX est difficilement interprétable dans cette étude dans la mesure où 80% des PR (qui avaient des Cmin basses) et 25% des SPA étaient traitées par MTX.
La corrélation entre la concentration en créatinine et la Cmin (rho=0,29, p=0,018) est surprenante car l'IFX est métabolisé par le foie. Il avait précédemment été observé une corrélation entre la créatininémie et la clairance d'un autre anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-23 (34) sans que cela soit cliniquement significatif.

La réalisation en vraie vie était un point fort de cette étude, elle permettait de refléter le fonctionnement d'un service d'HDJ de rhumatologie. L'inclusion des patients était prospective, sur un nombre intéressant de SPA (53), ce qui permettait d'utiliser l'algorithme publié dans une population similaire, sur un plus grand nombre de patients (12).

Les limites de ce travail étaient le faible nombre de patients atteints de PR inclus par rapport aux études précédentes, induisant un manque de puissance et des résultats non significatifs. Les décisions thérapeutiques étaient prises par plusieurs internes, selon le BASDAI et selon une appréciation clinique personnelle, ce qui diminue la reproductibilité de l'étude. Un seul dosage de la Cmin a été réalisé, or les dosages ont une grande variabilité intra individuelle(4). Une étude prospective pour mesurer la variation de la Cmin au long cours avec un monitoring continu serait intéressant pour étudier plus précisément les variations de la Cmin et des scores d'activité.

5. Conclusion

Il existe une discordance importante entre les décisions thérapeutiques prises avec ou sans le dosage des Cmin pour la prise en charge des PR et des SPA traitées par IFX, Dans cette étude, nous avons mis en évidence 3 populations qui semblent bénéficier le plus des dosages : les patients mal contrôlés pour cause d'immunisation ou échec du traitement par IFX qui pourraient bénéficier d'un changement plus précoce, ceux n'étant pas en rémission à cause d'un sous-dosage en IFX qui pourrait bénéficier d'une intensification thérapeutique et ceux en rémission mais sur-dosés en IFX, à risque de complications infectieuses.

Ces résultats sont le fruit d'un dosage ponctuel de la Cmin, une étude de la variation de Cmin au long cours est indispensable pour pouvoir les confirmer.

6. Bibliographie

1. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. juill 2014;81(4):303-12.

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;48(6):681-95.

3. 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. juin 2002;46(6):1451-9.

4. Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis. Clin Pharmacokinet. nov 2015;54(11):1107-23.

5. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. Arthritis Rheum. déc 2006;54(12):3782-9.

6. Mazilu D, Opriş D, Gainaru C, Iliuta M, Apetrei N, Luca G, et al. Monitoring Drug and Antidrug Levels: A Rational Approach in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biologic Agents Who Experience Inadequate Response While Being on a Stable Biologic Treatment. BioMed Res Int. 2014;2014:1-8.

7. Wolbink GJ. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1 mai 2005;64(5):704-7.

8. Siljehult F, Ärlestig L, Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 27 avr 2018;1-6.

9. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. nov 2014;63(11):1721-7.

10. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Goff BL, Devauchelle-Pensec V, et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):118-28.

11. Plasencia C, Jurado T, Villalba A, Peitedado D, Casla MTL, Nuño L, et al. Effect of Infliximab Dose Increase in Rheumatoid Arthritis at Different Trough Concentrations: A Cohort Study in Clinical Practice Conditions. Front Med. 8 oct 2015

12. 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. août 2011;33(4):411-6.

13. Krzysiek R, Breban M, Ravaud P, Prejean MV, Wijdenes J, Roy C, et al. Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: Results from a randomized control study. Arthritis Care Res. 2009;61(5):569-76.

14. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, Andre C, Gagniere C, Le baleur Y, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients

with inflammatory bowel disease in clinical remission. Clin Res Hepatol Gastroenterol. févr 2016;40(1):90-8.

15. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Tron C, Verdier M-C, Lemaitre F, et al. Pharmacokinetic parameters of infliximab influence the rate of relapse after de-escalation in adults with inflammatory bowel diseases. Clin Pharmacol Ther. 12 mars 2019

16. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. juin 2015;148(7):1320-1329.e3.

17. van den Bemt BJF, den Broeder AA, Wolbink G-J, van den Maas A, Hekster YA, van Riel PLCM, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. déc 2013;76(6):939-45.

18. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CEM, Plant D, Morgan AW, et al. Clinical utility of random anti-tumour necrosis factor drug testing and measurement of anti-drug antibodies on long-term treatment response in rheumatoid arthritis. The Lancet. févr 2015;385:S48.

19. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 15 mars 2007;66(9):1233-8.

20. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology. avr 2018;154(5):1343-1351.e1.

21. Bejan-Angoulvant T, Ternant D, Daoued F, Medina F, Bernard L, Mammou S, et al. Brief Report: Relationship Between Serum Infliximab Concentrations and Risk of Infections in Patients Treated for Spondyloarthritis: INFLIXIMAB CONCENTRATION AND RISK OF INFECTIONS. Arthritis Rheumatol. janv 2017;69(1):108-13.

22. Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, Dongen CJJ van, Lems WF, Lafeber FPJG, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis. 1 févr 2015;74(2):361-8.

23. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. J Gastroenterol. janv 2017;52(1):19-25.

24. van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. Ann Rheum Dis. 1 août 2009;68(8):1237-9.

25. Laine J, Puolakka K, Jokiranta S, Eklund K, Väkeväinen M. Cost-effectiveness of routine measuring of serum drug concentrations and anti-drug antibodies in treatment of rheumatoid arthritis patients with TNF-α blockers. Biol Targets Ther. avr 2016;67.

26. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A Test-based Strategy Is More Cost Effective Than Empiric Dose Escalation for Patients With Crohn's Disease Who Lose Responsiveness to Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2013;11(6):654-66.

27. Roblin X, Attar A, Lamure M, Savarieau B, Brunel P, Duru G, et al. Cost savings of anti-TNF therapy using a test-based strategy versus an empirical dose escalation in Crohn's disease patients who lose response to infliximab. J Mark Access Health Policy. janv 2015;3(1):29229.

28. Kemta Lekpa F, Farrenq V, Claudepierre P. Critères de réponse dans les spondylarthropathies : définition d'un répondeur. Rev Rhum Monogr. févr 2010;77(1):52-8.

29. Gaujoux-Viala C. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. sept 2017;84(4):343-6.

30. Mulleman D, Méric J-C, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine-Beuzelin C, Valat J-P, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(6):R178.

31. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. Ann Rheum Dis. 1 févr 2011;70(2):284-8.

32. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration–effect curve. Ann Rheum Dis. mars 2015;74(3):513-8.

33. Dénarié D, Rinaudo-Gaujous M, Thomas T, Paul S, Marotte H. Methotrexate Reduced TNF Bioactivity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Infliximab. Mediators Inflamm. 2017;2017:1-7.

34. Suleiman AA, Minocha M, Khatri A, Pang Y, Othman AA. Population Pharmacokinetics of Risankizumab in Healthy Volunteers and Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analyses of Phase I–III Clinical Trials. Clin Pharmacokinet. 4 mai 2019

7. Figures

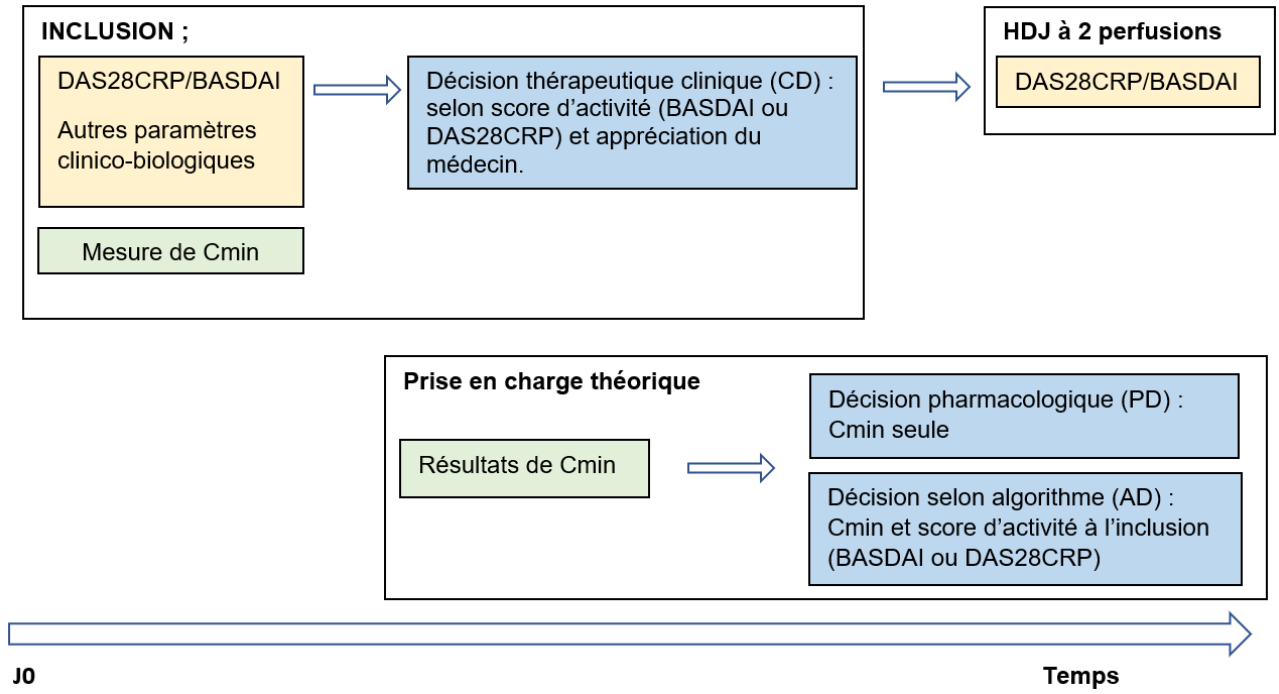

Figure 1 : Design

Contrôle de l'activité de la maladie

Concentration résiduelle d'IFX (Cmin)

	Optimal	Acceptable	Inadéquate
Cmin (µg/mL) ≥ 8.0	Diminuer la posologie d'IFX	Même posologie d'IFX	Switch
Cmin (µg/mL) ≥2.0 - < 8.0	Même posologie d'IFX	Intensification thérapeutique	
Cmin (µg/mL) < 2.0	Même posologie d'IFX	Augmenter la posologie d'IFX	

Figure 2 : D'après Méric et al (12). Décision thérapeutique théorique, basée sur l'activité de la maladie et Cmin. Une intensification thérapeutique pouvait être l'augmentation des doses ou l'ajout de MTX.

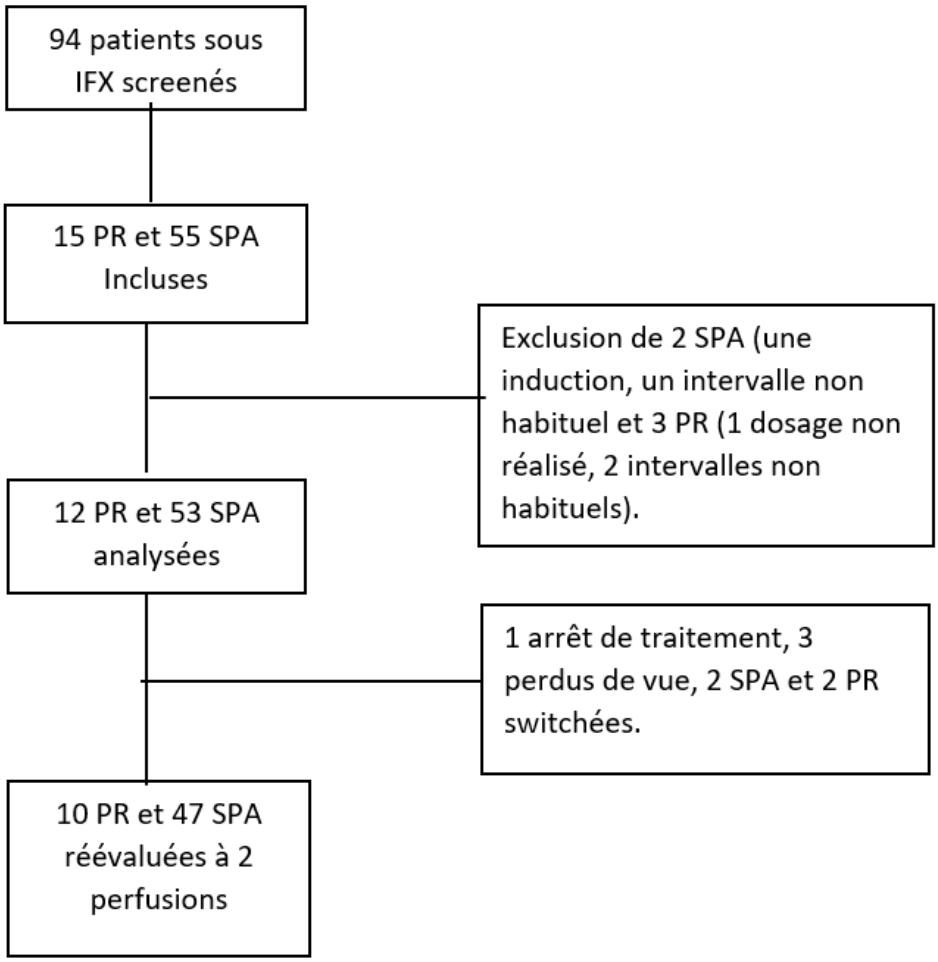

Figure 3 : Flow chart

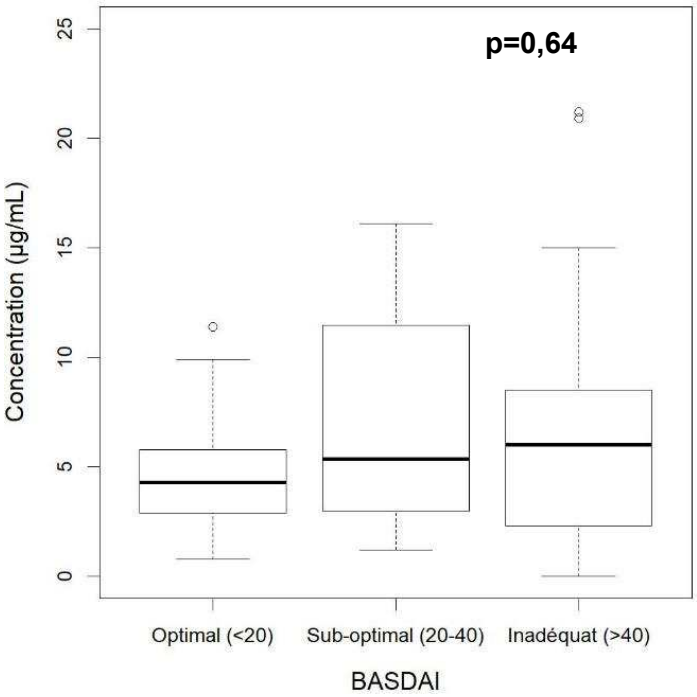

Figure 4 : Dans la SPA, comparaison des Cmin médianes en fonction du BASDAI, p=0,64

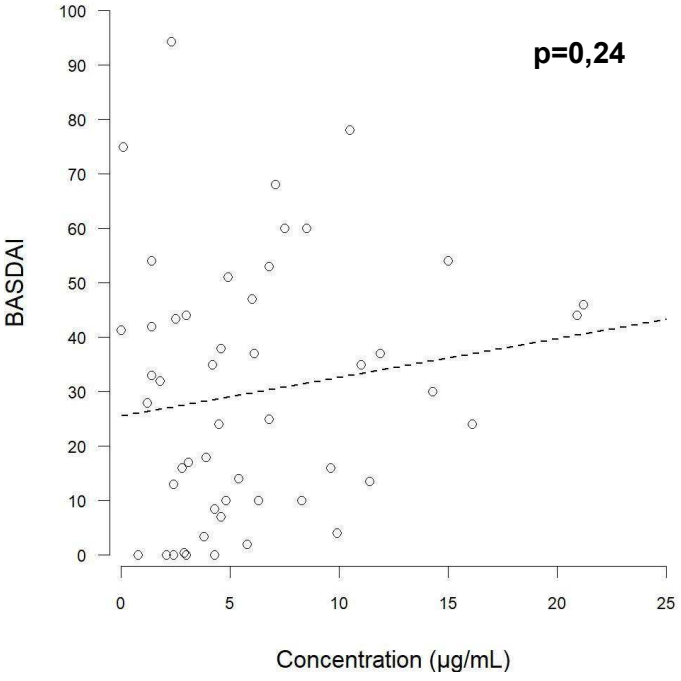

Figure 5 : Dans la SPA, BASDAI en fonction de la Cmin, coefficient de corrélation=0,17, p=0,24.

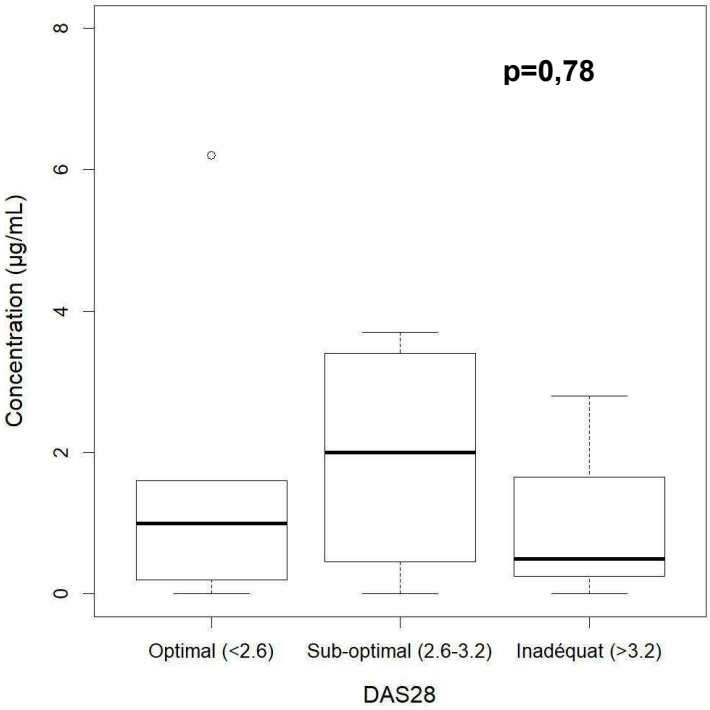

Figure 6 : Dans la PR, Cmin en fonction du DAS28CRP, comparaison des médianes, p=0,78

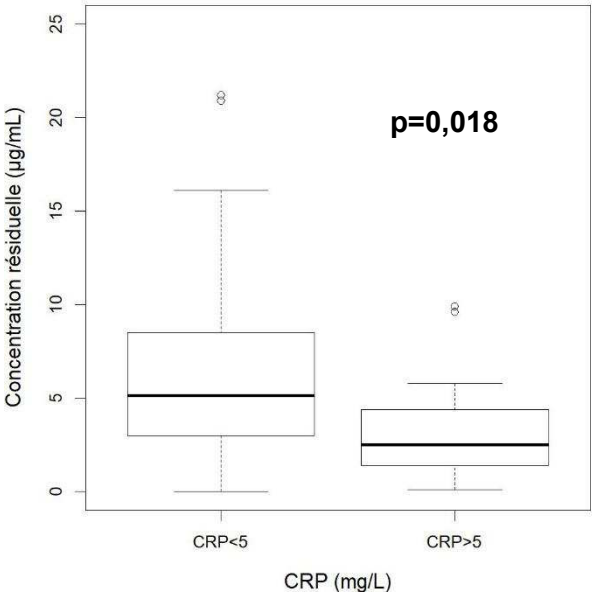

Figure 7 : Comparaison Cmin médianes des SPA en fonction de la CRP (p=0,018).

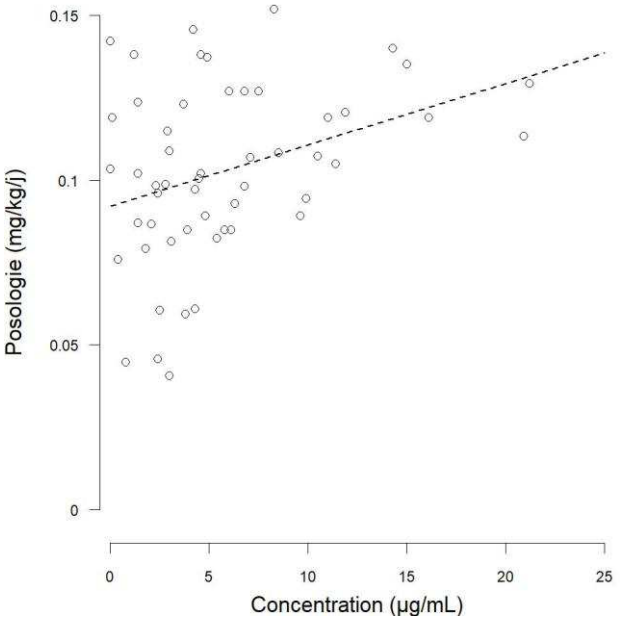

Figure 8 : Dans la SPA, relation posologie IFX et Cmin, coefficient de corrélation= 0,32 (p=0,020).

Table 1. Caractéristiques des patients SPA (n=53)

	Valeur	Données manquantes (%)
Femmes (n)	27 (50.9)	0 (0.0)
Age (années)	49.0 (41.0 – 55.5)	0 (0.0)
Poids (kg)	75.0 (67.0 - 84.0)	0 (0.0)
IMC (kg/m²)	26.2 (23.0 - 30.1)	17 (32.1)
Durée d'évolution de la maladie (années)	15.6 (7.6 - 25.5)	2 (3.8)
HLAB27 positif (n)	31 (68.9)	8 (15.1)
Atteinte axiale (n)	49 (92.4)	0 (0.0)
Atteinte périphérique (n)	30 (60.0)	3 (5.7)
Atteinte radiographique (n)	22 (55.0)	13 (24.5)
Atteinte à l'IRM (n)	20 (60.6)	20 (37.7)
BASDAI à l'inclusion (/100)	29.0 (10.0 - 44.0)	3 (5.7)
BASDAI à deux perfusions (/100)	20 (8,5 - 36.5)	11 (20,7)
EVA asthénie (/100)	25.0 (10.0 - 53.8)	25 (47.2)
EVA activité patient (/100)	30.0 (10.0 - 50.0)	12 (22.6)
CRP (mg/L)	1.9 (1.0 - 6.0)	0 (0.0)
Créatinine (µmol/L)	70.0 (62.0 - 78.0)	0 (0.0)
Concentration résiduelle d'infliximab (µg/mL)	4.5 (2.4 - 7.5)	0 (0.0)
Durée d'utilisation de l'IFX (années)	5.9 (3.0 - 7.4)	2 (3.8)
Posologies perfusion (mg/kg)	5.0 (4.6 - 5.3)	0 (0.0)
Posologies journalière (mg/kg/jour)	0.102 (0.087 - 0.123)	0 (0.0)
Méthotrexate associé (n)	14 (26.4)	0 (0.0)

Les données catégorielles sont présentées sous la forme effectif (et pourcentage) ; les données continues sont présentées sous la forme médiane (1er quartile - 3e quartile).

Table 2. Caractéristiques des patients PR (n=12)

	Valeur	Données manquantes (%)
Femmes (n)	9 (75)	0 (0.0)
Age (années)	63.5 (57 - 72.3)	0 (0.0)
Poids (kg)	67.5 (52.8 - 70.0)	0 (0.0)
IMC (kg/m²)	24.7 (22.3 - 25.8)	0 (0.0)
Durée d'évolution de la maladie (années)	13.3 (4.3 - 35.0)	0 (0.0)
FR positif (n)	8 (72.7)	1 (8.3)
DAS28CRP à l'inclusion	2.8 (2.2 - 3.1)	0 (0.0)
DAS28CRP à 2 perfusions	2.3 (1.7 - 3.5)	2 (16.7)
EVA activité patient (/100)	40.0 (20.0 - 51.5)	0 (0.0)
CRP (mg/L)	1.5 (1.0 - 7.3)	0 (0.0)
Créatinine (µmol/L)	64.0 (56.3 - 69.8)	0 (0.0)
Concentration résiduelle d'infliximab (µg/mL)	1.0 (0.2 - 2.9)	0 (0.0)
Durée d'utilisation de l'IFX (années)	6.3 (1.9 - 15.2)	0 (0.0)
Posologies perfusion (mg/kg)	3.5 (2.9 - 4.3)	0 (0.0)
Posologies journalière (mg/kg/jour)	0.067 (0.060 - 0.070)	0 (0.0)
Méthotrexate associé (n)	10 (83.3)	0 (0.0)

Les données catégorielles sont présentées sous la forme effectif (et pourcentage); les données continues sont présentées sous la forme médiane (1er quartile - 3e quartile).

		Intensification thérapeutique	Maintien	Diminution des doses	Switch	Arrêt
Nombre de patients (%)	CD (53)	0	46 (86,8%)	5 (9,4%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
	PD (53)	17 (32,1%)	31 (58,5%)	4 (7,5%)	1 (1,8%)	0
	AD (50)	21 (42,0%)	21 (42,0%)	3 (6,0%)	5 (10,0%)	0
Cmin médiane (Q1-Q3) (µg/mL)	CD (53)	X	4,6 (2,4-8,9)	4,3 (2,9-4,6)	4,2	8,5
	PD (53)	1,9 (1,4-2,4)	5,6 (4,3-8,3)	18,5 (15,8-21,0)	0,1 (ADA+)	X
	AD (50)	4,3 (1,7-6,3)	4,1 (2,8-5,5)	9,6	15 (10,5-20,9)	X
BASDAI médiane (Q1-Q3) (/100)	CD (53)	X	30 (13,2-45)	0,4 (0-10)	35	60
	PD (53)	27,9 (5,2-41,6)	25 (10,0-45,5)	45 (39-48)	75	X
	AD (50)	42 (38-53)	10 (0,4-17)	10	54 (46-60)	X

Tableau 1 : Dans la SPA : médianes des Cmin et BASDAI pour chaque décision.

		Intensification thérapeutique	Maintien	Diminution des doses	Switch
Nombre de patients (%)	CD	2 (16,6%)	10 (83 ,3%)	0	0
	PD	9 (75%)	3 (25%)	0	0
	AD	6 (50%)	6 (50%)	0	0
Cmin médiane (Q1-Q3) (µg/mL)	CD	0,5 (0,5-0,5)	2,2 (0,97-3,25)	X	X
	PD	1 (0,7-2,2)	3,7 (3,4-4,95)	X	X
	AD	1,25 (0,8-1,9)	3,4 (2,37-4,32)	X	X
DAS28CRP médian (Q1-Q3)	CD	3,17 (3,05-3,39)	2,76 (2,27-2,87)	X	X
	PD	2,87 (2,33-3,41)	2,57 (2,42-2,72)	X	X
	AD	3,17 (2,88-3,99)	2,09 (1,43-2,31)	X	X

Tableau 2 : Dans la PR : médianes des Cmin et DAS28CRP pour chaque décision.

8. Annexes

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent — Extrême

2. 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

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

Absent — Extrême

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

Absent — Extrême

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

Absent — Extrême

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

0 heure — 1 heure — 2 heures ou plus

Mode de calcul :

- Calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
- Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 ajoutée à la valeur des réponses aux 4 premières questions).
- Le score va donc de 0 à 100.

Annexe 1 : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

$$\text{DAS28 CRP} = 0{,}56 \times \sqrt{(\text{NAD28})} + 0{,}28 \times \sqrt{(\text{NAG28})} + 0{,}36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0{,}014 \times (\text{EVA santé globale}) + 0{,}96.$$

Annexe 2 : Calcul du Disease Activity Score 28 associé à la CRP (DAS28CRP)

U.F.R. DE **MEDECINE** DE RENNES

CHESNE-DE TUGNY Claire. COPINFLIX : Intérêt du dosage de la concentration résiduelle d'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies

39 feuilles, 8 figures, 2 tables, 2 tableaux, 2 annexes- 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1 ; 2019

Résumé français : *Introduction* : L'objectif était d'étudier la place des dosages d'IFX (Cmin) dans la prise en charge thérapeutique des polyarthrites rhumatoïdes (PR) ou des spondylarthropathies (SPA), en analysant la concordance entre la décision thérapeutique prise avec la clinique seule (CD) ou avec la Cmin.

Méthode : La Cmin était mesurée à l'inclusion, les BASDAI et DAS28CRP à l'inclusion et à 2 perfusions. CD était prise à baseline, puis une décision pharmacologique (PD) basée sur la Cmin et une décision basée sur un algorithme (AD) alliant clinique et Cmin étaient théoriquement prises. Les taux de concordance étaient ensuite calculés.

Résultats : 55 SPA et 15 PR ont été inclues. Le taux de concordance entre CD et AD était de 38% pour la SPA et de 66,7% pour la PR. 7 SPA ayant une Cmin supérieure à 11,3 µmol/L ont été identifiées par la Cmin.

Conclusion : Il existe une discordance importante entre les décisions prises avec ou sans la Cmin. Les patients surdosés en IFX semblent bénéficier au mieux des dosages.

Rubrique de classement :

Mots-clés : infliximab, concentration résiduelle d'infliximab, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie

Mots-clés anglais MeSH : infliximab, infliximab trough concentration, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis.

JURY :

Président : Professeur Pascal GUGGENBUHL

Assesseurs : Professeur Béatrice BOUVARD
Docteur Antoine PETITCOLLIN
Professeur Aleth PERDRIGER - Directeur de thèse