



HAL
open science

Validation externe des modèles de pharmacocinétique de population de l'adalimumab publiés dans la littérature chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques suivis au CHU de Montpellier-Nîmes

Kelly Martinez

► To cite this version:

Kelly Martinez. Validation externe des modèles de pharmacocinétique de population de l'adalimumab publiés dans la littérature chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques suivis au CHU de Montpellier-Nîmes. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04123387

HAL Id: dumas-04123387

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04123387v1>

Submitted on 9 Jun 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

Thèse

pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 14 octobre 2022

Par

Kelly Martinez

Interne en Biologie médicale

VALIDATION EXTERNE DES MODELES DE
PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DE L'ADALIMUMAB
PUBLIES DANS LA LITTERATURE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SUIVIS AU CHU
DE MONTPELLIER-NIMES

JURY : Président Pr. Alexandre EVRARD
 Assesseurs Dr. Romain ALTWEGG
 Dr. Yoann CAZAUBON
 Dr. Alexandre JENTZER
 Pr. Thierry VINCENT

Remerciements

Aux membres du jury,

Pr Alexandre Evrard, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider ce jury.

Dr Romain Altwegg, merci d'avoir accepté d'être jury de cette thèse et d'apporter le versant clinique et la réalité de la pratique, ainsi que d'avoir montré de l'intérêt très rapidement dans ce projet. En espérant qu'une suite verra le jour.

Dr Yoann Cazaubon, merci d'avoir accepté d'être co-directeur de ce travail, pour la première collaboration immuno-pharmacologique du CHU. Un grand merci pour tout le travail que tu as réalisé dans la modélisation pharmacocinétique.

Dr Alexandre Jentzer, merci d'avoir accepté de prendre la direction de cette thèse. Un interne ne peut probablement pas espérer mieux dans l'encadrement et l'implication dont j'ai bénéficié tout au long de l'année. Je te remercie pour ta disponibilité et tes conseils.

Pr Thierry Vincent, merci d'avoir accepté d'être jury de cette thèse. L'immunologie est certainement mon domaine préféré, et j'ai été ravie d'effectuer un stage dans votre laboratoire.

A ma mère, merci de m'avoir élevé comme tu l'as fait, d'être là pour moi, encore, toujours. Je ne te le dis pas souvent, voire jamais, mais j'espère que tu le sais, je t'aime Maman.

A mon frère, ma belle-sœur, mes deux petits adorables neveux,

A Mémé Odette,

A mon père,

A mes cousines et cousin, à ma tante,

A mon chéri, la plus belle rencontre de ma vie. Merci d'être là, tout simplement.

A ma belle famille,

A mes amis,

Merci à tous de faire partie de ma vie et d'être là pour célébrer ce jour important pour moi,
Je vous aime.

Tables des matières

REMERCIEMENTS.....	2
TABLES DES MATIERES.....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	6
TABLE DES TABLEAUX.....	7
TABLE DES FIGURES.....	8
ABREVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION.....	12
II. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ET AUTRES PATHOLOGIES TRAITÉES PAR L'ADALIMUMAB.....	13
2.1 LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN : MALADIE DE CROHN (MC) ET RECTOCOLITE ULCÉRO-HEMORRAGIQUE (RCH).....	13
2.1.1 Généralités	13
2.1.2 Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	15
2.1.3 Maladie de Crohn	19
2.1.4 Rectocolite ulcéro-hémorragique	32
2.2 AUTRES PATHOLOGIES TRAITÉES PAR ADALIMUMAB.....	40
2.2.1 Polyarthrite rhumatoïde (PR)	41
2.2.2 Psoriasis	43
2.2.3 Spondylarthrite axiale (SPA)	44
2.2.4 Uvéite	46
2.2.5 Hidradénite suppurée (maladie de Verneuil)	46
III. LES ANTI-TNF α ET LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP).....	47
3.1 LES ANTI-TNF α	47
3.1.1 Généralités	47
3.1.2 Mode d'action des anti-TNFα	50
3.1.2 Immunogénicité	53
3.1.3 Bilan pré-thérapeutique	55
3.2 ADALIMUMAB (ADA).....	56
3.2.1 Généralités	56
3.2.2 Indications	56
3.2.3 Contre-indications	58
3.2.4 Effets indésirables (EI)	58
3.2.5 Intéactions médicamenteuses	59
3.2.6 Fertilité, grossesse et allaitement	59
3.2 LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE L'ADALIMUMAB.....	60
3.2.1 Indication	61
3.2.2 Techniques de dosage	62
3.2.3 Concentration cible	68
3.2.4 Conduite à tenir en cas d'échec	68
IV. LA MODELISATION PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION (PPK) : PRINCIPES ET INTERET.....	70
4.1 BASES DE LA PHARMACOCINETIQUE (PK).....	71
4.1.1 Généralités	71
4.1.2 La modélisation pharmacocinétique	74
4.2 CAS DE L'ADALIMUMAB.....	76
4.2.1 Paramètres pharmacocinétiques	76
4.2.2 Absorption	76
4.2.3 Distribution	77
4.2.4 Métabolisme	77

4.2.5	<i>Elimination</i>	78
4.3	LA MODELISATION PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION (PPK)	79
4.3.1	Introduction	79
4.3.2	Evaluation d'un modèle basé sur les prédictions individuelles et erreurs résiduelles	80
V.	VALIDATION EXTERNE DE MODELES PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION CHEZ LES PATIENTS SOUS ADALIMUMAB SUIVIS AUX CHU DE MONTPELLIER ET NIMES	84
5.1	INTRODUCTION.....	84
5.2	OBJECTIFS	85
5.3	MATERIELS ET METHODES.....	85
5.3.1.	Revue de la littérature	85
5.3.2	Données (dataset) pour la validation externe	85
5.3.3.	Evaluation de la performance prédictive des modèles	87
5.4	RESULTATS	88
5.4.1	Revue de la littérature	88
5.4.2	Dataset pour la validation externe	91
5.4.3	Evaluation de la performance prédictive	92
5.5.	DISCUSSION.....	103
VI.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	107

Table des illustrations

Illustration 1 : Localisation de l'atteinte de la MC et de la RCH.....	14
Illustration 2 : Physiopathologie de la maladie de Crohn et cibles thérapeutiques potentielle	21
Illustration 3 : Images endoscopiques d'un sujet sain et d'un patient atteint de MC.....	24
Illustration 4 : Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et l'éosine. A gauche, de nombreux granulomes. A droite, un important infiltrat plasmocytaire basal.....	25
Illustration 5 : Images endoscopiques décrivant le score de Mayo.....	36
Illustration 6 : Microhétérogénéité moléculaire des biomédicaments.....	49
Illustration 7 : Kit LISA Tracker® et automate DS2 Dynex Technologies.....	66
Illustration 8 : Représentation schématique de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, d'après Currie G.M., JNMT, 2018	71
Illustration 9 : Représentation schématique des étapes ADME de la pharmacocinétique, d'après Currie G.M., JNMT, 2018.....	72
Illustration 10 : Elimination de premier ordre (à gauche) et d'ordre zéro (à droite). D'après Currie G.M., JNMT, 2018. L'élimination de premier ordre suit une décroissance exponentielle, alors que l'élimination d'ordre zéro est linéaire.....	74
Illustration 11 : Modèles mono et bi-compartmentaux, modèle mathématique	75
Illustration 12 : A) Cinétique linéaire, monocompartimentale, obtenue après administration intra-veineuse B) Cinétique bicompartimentale, décrivant la concentration dans le compartiment d'absorption puis le compartiment sanguin après administration par voie orale	75
Illustration 13 : Composants des anticorps monoclonaux intervenant dans leur pharmacocinétique	76
Illustration 14 : Mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux via leFcRn,.....	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemple de gènes associés à la MC	20
Tableau 2 : Détails du CDAI, <i>adapté de Yoshia E.M., Can J Gastro Enterol, 1999</i>	26
Tableau 3 : Index d'Harvey Bradshaw	27
Tableau 4 : Gènes associés à la Rectocolite Ulcéro-Hémorragique.....	33
Tableau 5 : Score de Mayo UC-DAI.....	36
Tableau 6 : Les différents anti-TNF disponibles en France en 2022	50
Tableau 7 : Posologies de l'adalimumab.	57
Tableau 8 : Résumé des principales caractéristiques des techniques de mesure des AAM.....	65
Tableau 9 : Caractéristiques du dosage LISA-Tracker [®]	68
Tableau 10 : Formules reliant les paramètres pharmacocinétiques	74
Tableau 11 : Caractéristiques des modèles sélectionnés	89
Tableau 12 : Caractéristiques principales des patients composants le dataset	91
Tableau 13 : Comparaison des prédictions individuelles aux observations pour les modèles A à G	94
Tableau 14 : Moyenne, variance, résultats des tests de normalité de la distribution des NPDE des modèles A à G.....	94
Tableau 15 : Covariables des modèles A à G	104

Table des figures

Figure 1 : Le système immunitaire intestinal.....	17
Figure 2 : Le système immunitaire intestinal. Sujet sain A. Sujet avec MICI B.....	18
Figure 3 : Exemple de score CDEIS	28
Figure 4 : Variables du SES-CD.....	28
Figure 5 : Score de Rutgeerts	29
Figure 6 : Algorithme de prise en charge de la MC	30
Figure 7 : Classification de Montreal pour la RCH	35
Figure 8 : Algorithme du score histologique de Nancy.....	37
Figure 9 : Physiopathologie de la rectocolite ulcérohémorragique.....	39
Figure 10 : Algorithme de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	42
Figure 11 : Guidelines de la société française de dermatologie pour le traitement du psoriasis	44
Figure 12 : Mécanisme physiopathologique de la SPA.....	45
Figure 13 : Les anti-TNF et leurs différentes structures.	48
Figure 14 : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et cytotoxicité dépendante du complément par les anti-TNF	52
Figure 15 : Représentation schématique d'une immunoglobuline.	54
Figure 16 : Relation entre la concentration de médicaments et anti-médicaments.....	62
Figure 17 : ELISA Capture	63
Figure 18 : Bridging ELISA.....	64
Figure 19 : Radio-immunoanalyse	64
Figure 20 : Homogenous mobility shift assay	65
Figure 21 : Algorithme des questions à se poser pour l'adaptation thérapeutique.....	70
Figure 22 : Comparaison schématique de l'approche pharmacocinétique classique et de l'approche par population.....	80
Figure 23 : Représentation de la variabilité résiduelle.	82
Figure 24 : Exemple de GOF plots, valeurs observées comparés aux valeurs prédites	82
Figure 25 : Diagrammes de dispersion des IWRES comparés au temps ou aux prédictions	83
Figure 26 : Exemple de VPC.....	83
Figure 27 : Flowchart du processus de sélection des modèles	88
Figure 28 : Goodness of fit plots des modèles A à G	93
Figure 29 : Distribution des NPDE et des résidus pondérés aux individus (IWRES) des modèles A à G.	96
Figure 30 : Distribution des NPDE suite.....	97
Figure 31 : VPC des modèles A à G.....	97
Figure 32 : VPC des modèles A à G.....	98

Figure 33 : Evolution des IWES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèles A et B	99
Figure 34 : Evolution des IWES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèle C	100
Figure 35 : Evolution des IWES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population, modèles D et E	101
Figure 36 : Evolution des IWES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèles F et G	102
Figure 37 : Simulations avec ou sans les données censurées. a) GOF plot observations vs prédits, Diagramme de dispersion des IWRES avec LLQ b) et sans c).....	105
Figure 38 : Simulation 1 de l'adalimumabémie en fonction du temps chez le patient X	107
Figure 39 : Simulation 2 de l'adalimumabémie après adaptation posologique	108

Abréviations

5-ASA 5-acide-amino-salicylique
AAA Anticorps anti-médicament
ACPA Anticorps anti-peptides citrullinés
ADA Adalimumab
AINS Anti inflammatoire non stéroïdien
bDIMAR *biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*
CF Calprotectine fécale
CL Clairance
CLI Cellules Lymphoïdes Innées
CRP protéine réactive C
DMARD *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*
ECCO European Crohn's and Colitis' Organisation
ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR *European League Against Rheumatism*
FcRn Récepteur néonatal
FR Facteur rhumatoïde
GM-CSF *Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor*
GOF : Goodness of fit
HAHA Anticorps humain anti-humain
HAMA Anticorps humain anti-souris
IFN Interferon
Ig Immunoglobuline
IL Interleukine
IMC Indice de masse corporelle
IPRED Prédiction individuelle
IRM Imagerie par résonance magnétique
IV intra-veineuse
IWRES Résidu pondéré par les individus
JAK Janus Kinase
Ka constante d'absorption
KIR3DL2 *killer immunoglobuline like receptor 3DL2*
LLQ Limite de quantification inférieure
LT Lymphocytes T
Lth Lymphocytes T helpers
MC Maladie de Crohn
MICI Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MPE Erreur prédictive moyenne
MUC *mucin*
NOD *Nucleotide Oligomerization Domain*
NPDE Distribution des erreurs prédictives normalisées
OR odds ratio
PK Pharmacocinétique

PPK Pharmacocinétique de population
PPR *Pattern Recognition Factor*
PR Polyarthrite rhumatoïde
PTGER récepteur de la prostaglandine
RANK Récepteur du facteur nucléaire kB
RANKL Récepteur du facteur nucléaire kB ligand
RCH Rectocolite ulcérohémorragique
RMSE Erreur quadratique moyenne
SA Spondylarthrite ankylosante
SC sous-cutané
SPA Spondylarthrite axiale
STP Suivi thérapeutique pharmacologique
TLR *Toll Like Receptor*
TNF α *Tumor Necrosis Factor* alpha
TNFm *Tumor necrosis factor* membranaire
ULQ Limite de quantification supérieure
Vd Volume de distribution
VPC Visual predictive check

I. Introduction

L'adalimumab est un anticorps monoclonal thérapeutique d'isotype immunoglobuline (Ig)G1 kappa anti-*tumor necrosis factor alpha* (TNF α) utilisé dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques prises en charge notamment en gastro-entérologie, en médecine interne ou encore en rhumatologie.

Le dosage de l'adalimumab, et des anticorps anti-adalimumab, est effectué au laboratoire d'immunologie au CHU de Montpellier, dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Cette analyse est principalement prescrite par les gastro-entérologues de Montpellier et de Nîmes dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) traitées par biothérapies, dont l'adalimumab.

Ce dosage est une aide supplémentaire au clinicien dans la prise de décision d'ajustement thérapeutique, notamment dans l'adaptation du schéma posologique ou du switch vers une autre molécule quand la pathologie évolue défavorablement. Cette adaptation est basée sur l'expérience du médecin, les études cliniques de cohorte réalisées, mais ne prend pas en compte les variations inter- et intra-individuelles propres aux patients.

Une approche basée sur la modélisation pharmacocinétique de populations (PPK) et de prévision bayésienne permet de mieux décrire ces variabilités rencontrées, qui sont importantes avec les anticorps monoclonaux, de par leur voie d'administration (sous-cutanée pour l'adalimumab) et leur métabolisation propre ne suivant pas une cinétique linéaire. De nombreux modèles de PPK pour l'adalimumab ont été publiés dans la littérature ces dernières années. C'est un sujet d'intérêt pour les pharmacologues et les cliniciens prescrivant cette molécule, les anti-TNF faisant parti des médicaments utilisés fréquemment par les cliniciens et administrés de manière régulière sur de longue période aux patients.

L'objet du travail présenté ici est la validation externe de modèles pharmacocinétiques de populations décrits dans la littérature avec notre population de patients locale et ses caractéristiques. Le but est de trouver le modèle qui décrit le mieux cette population, dans l'optique de pouvoir l'utiliser en routine pour permettre une adaptation de posologie en prenant en compte les facteurs individuels du patient, et ainsi proposer une médecine personnalisée.

Le plan est le suivant. Après cette brève introduction, la seconde partie de cette thèse se focalisera sur les MICI, leur épidémiologie, la clinique, la physiopathologie, le diagnostic, le suivi et les différentes options thérapeutiques, ainsi qu'un bref rappel sur les autres pathologies rencontrées dans le dosage de l'adalimumab au CHU. Ensuite un point sera fait sur les anti-TNF α , l'adalimumab en particulier, et sur le suivi thérapeutique pharmacologique mis en jeu. L'avant dernière-partie donnera des clés pour comprendre les paramètres pharmacocinétiques évoqués et la modélisation de pharmacocinétique de population, et ainsi mieux appréhender le travail réalisé en dernière partie : la validation externe de modèles pharmacocinétiques de population avec les patients sous adalimumab suivis au CHU de Montpellier et Nîmes.

II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et autres pathologies traitées par l'adalimumab

2.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn (MC) et rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH)

2.1.1 Généralités

La MC et la RCH constituent les principales pathologies des MICI, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, qui affectent les muqueuses digestives.

La MC a été découverte en 1623 par Wilhelm Fabry, puis plus précisément étudiée par T.K. Dalziel en 1913 et finalement décrite et nommée par Burril B. Crohn en 1932. La RCH quant à elle a été décrite la première fois par Sir Samuel Wilks en 1959 (1).

Ce sont des pathologies qui touchent autant les hommes que les femmes. Le pic de diagnostic se trouve plutôt chez les sujets jeunes, entre 15 et 30 ans (2).

Présentant des symptômes parfois peu distincts (douleurs abdominales, diarrhées, altération de l'état général...), elles se différencient principalement par leur localisation : la RCH n'atteint que le colon tandis que la MC peut toucher tout le tube digestif (Illustration 1). De plus, la MC est associée à de nombreuses complications digestives comme des abcès, des fistules et des sténoses alors que la RCH se limite le plus souvent à une inflammation locale de la muqueuse (3). Le diagnostic de MC ou de RCH est parfois difficile avec une reclassification vers l'une ou l'autre de ces deux pathologies lors de l'évolution de la maladie (4).

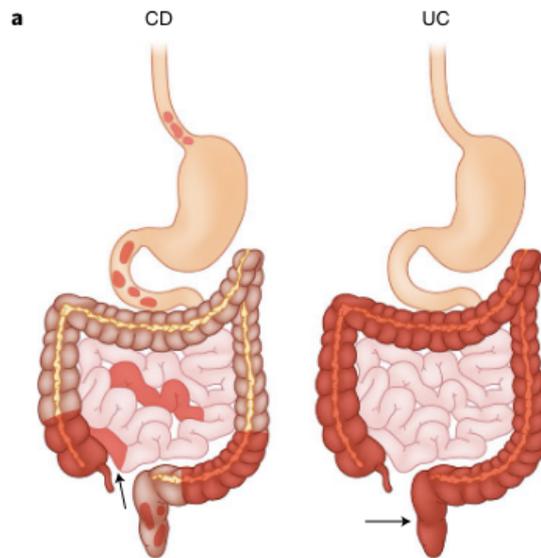


Illustration 1 : Localisation de l'atteinte de la MC (à gauche) et de la RCH (à droite), d'après Neurath, *Nature Immunology*, 2017. L'atteinte digestive dans la MC est segmentée, non continue, et touche fréquemment l'iléon terminal (flèche). La RCH atteint le rectum (flèche) et peut s'étendre à tout le colon.

Ce sont des pathologies à causes multi-factorielles : prédisposition génétique, facteurs environnementaux et microbiote intestinal.

Des études génétiques ont permis de mettre en évidence 163 locus de gènes associés aux MICI, dont 110 sont associés aux deux maladies (dont 50 auraient des effets identiques sur les deux maladies, et 60 des effets différents), suggérant une pathogénicité proche (5).

Les patients présentant une MICI sont plus à risque de développer des maladies inflammatoires comme la cholangite sclérosante primaire, la spondylarthrite ankylosante ou encore le psoriasis (2,6). Le risque de survenue d'un cancer du côlon est également augmentée par rapport à la population normale (7,8).

Le rôle du microbiote intestinal est très étudié mais reste encore flou. Il a été démontré des différences dans la composition de la flore intestinale des individus sains et des patients atteints de MICI dans le côlon et les selles, ainsi que des différences selon la maladie (MC vs RCH) et sa gravité (1).

Le sujet a été reviewé par Fitzgerald *et al* dans la population pédiatrique en 2019. Les études mettent en évidence une baisse de la diversité bactérienne chez les patients par rapport aux sujets sains. Il a été notamment observé une diminution de *Bifidobacterium longum* et *B. pseudocatenulatum*, bactéries commensales de l'intestin considérés comme marqueur de bonne santé intestinale. *Escherischia coli*, et d'autres bactéries normalement retrouvées dans la flore orale comme *Veillonellaceae*, *Fusobacterium* et *Haemophilus parainfluenzae* sont augmentés chez les enfants malades (1). Bien que moins étudiés, le virome et le mycobiome intestinaux

présenteraient également des différences chez les sujets malades par rapport aux sujets sains (1).

2.1.2 **Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

L'inflammation chronique, principal mécanisme dans la pathogénicité des MICI, résulte d'un déséquilibre de la réponse immunologique face aux antigènes microbiens, chez un sujet génétiquement prédisposé. Elle fait intervenir l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes NK) et l'immunité adaptative (lymphocytes B et T). L'activation aberrante de ces cellules dans la muqueuse intestinale entraîne la synthèse de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires comme le $\text{TNF}\alpha$, l'interleukine (IL) 1- β (IL1- β), l'interferon γ ($\text{IFN}\gamma$), l'IL17, l'IL21 ou encore l'IL22 (2,3,9).

La première ligne de défense du tissu intestinal est physiologiquement constituée par les cellules épithéliales, accolées par des jonctions serrées, dont l'intégrité et la perméabilité est nécessaire pour limiter les phénomènes inflammatoires. Elles constituent une barrière physique entre la lumière intestinale et la circulation sanguine. Les cellules caliciformes, qui sont des cellules épithéliales spécialisées, régulent la production de mucus et interviennent dans la régénération de l'épithélium. Le mucus crée une zone intermédiaire entre la lumière intestinale et les cellules épithéliales, limitant le contact direct entre bactéries et cellules. Les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens comme les α -defensines (10). Des dysfonctions de ces cellules entraînent une exposition au microbiote intestinal et peuvent générer une réponse inflammatoire incontrôlée et persistante. On retrouve une perméabilité augmentée par défaut des jonctions serrées dans les MICI (11). Des polymorphismes au niveau du gène du récepteur 4 de la prostaglandine E (PTGER4), qui contribue à la réparation de la muqueuse et à la fonction barrière, ont été caractérisées chez les patients ainsi que des mutations dans le gène codant pour la protéine *mucin 2* (MUC2) et MUC19, démontrant un rôle important de ces cellules dans la physiopathologie.

Les cellules immunitaires ont également un rôle protecteur. Les IgA sécrétées dans la lumière intestinale par les plasmocytes situés dans la muqueuse intestinale complètent l'action des défensines et du mucus en piégeant les bactéries dans le mucus ou en les neutralisant. Elles agissent sur les micro-organismes pathogènes mais aussi sur les bactéries commensales par un

rôle tolérogène afin d'assurer l'homéostasie intestinale entre le microbiote et l'hôte, et de limiter les réactions inflammatoires intempestives (12).

Les antigènes microbiens sont reconnus par des *Pattern Recognition Factor* (PPR) comme les TLR (*Toll Like Receptor*) et les protéines NOD (*Nucleotide Oligomerization Domain*). Les cellules dendritiques présentent ensuite ces antigènes aux lymphocytes T (LT) CD4 naïfs dans les plaques de Payer et les ganglions lymphatiques. Les lymphocytes T CD4 sont ainsi activés et différenciés en T régulateurs (Foxp3 – Forkhead box P3) ou T helpers (Th1, Th2, Th17). Ils expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et le récepteur de chimiokine CCR9, indiquant leur tropisme pour la muqueuse intestinale. Les LTh jouent un rôle clé dans la défense contre les pathogènes et l'entrée excessive du microbiote intestinal. Dans les MICI, leur fonction est déviée vers une activité proinflammatoire. Les polynucléaires ont un rôle précoce dans la défense antibactérienne mais sont également attirés par les chimiokines surexprimées. Des études ont mis en évidence des mutations génétiques à l'origine de certains mécanismes élucidés, montrant une prédisposition génétique à ces pathologies (2).

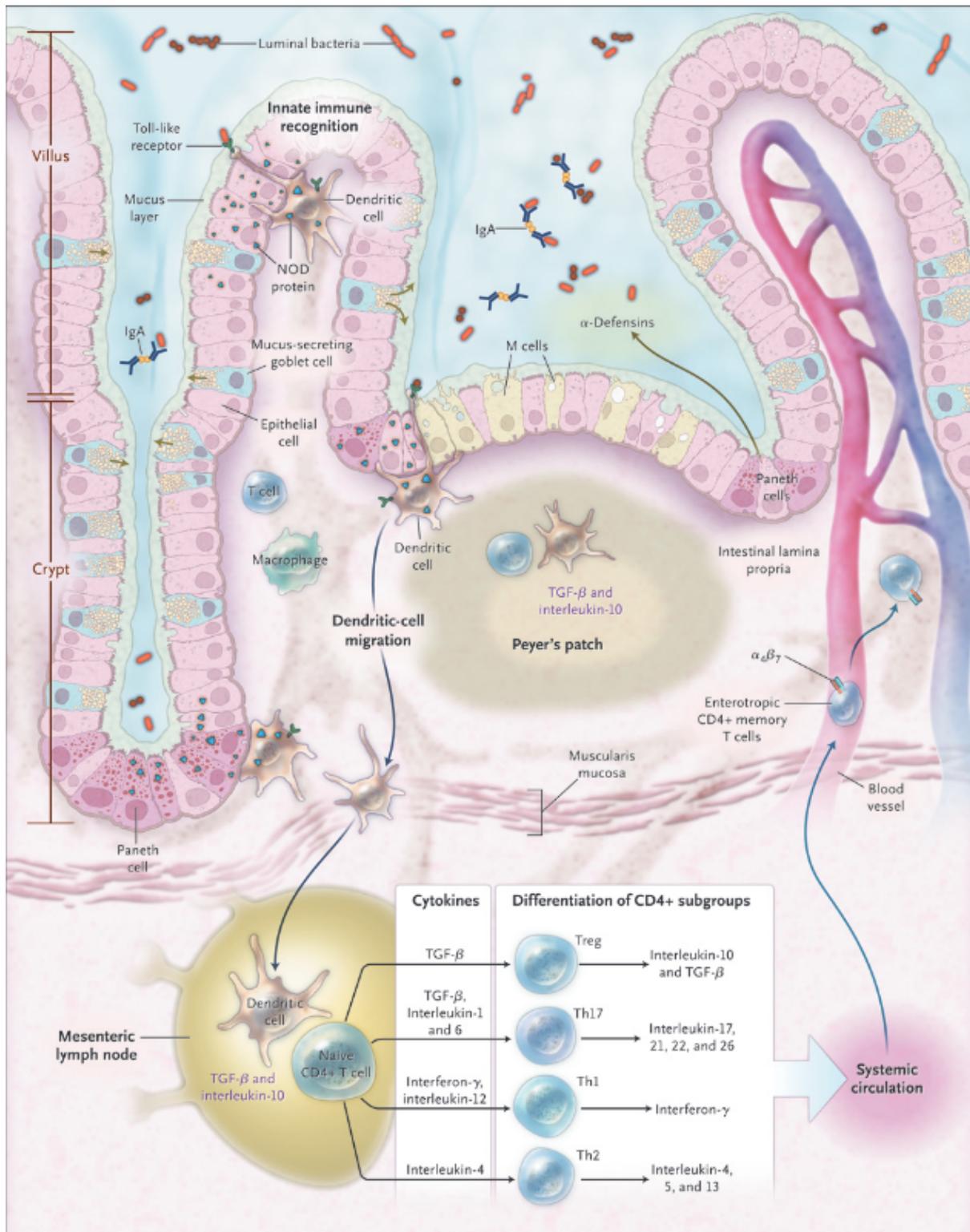


Figure 1 : Le système immunitaire intestinal. D'après Abraham et al, NEJM, 2009

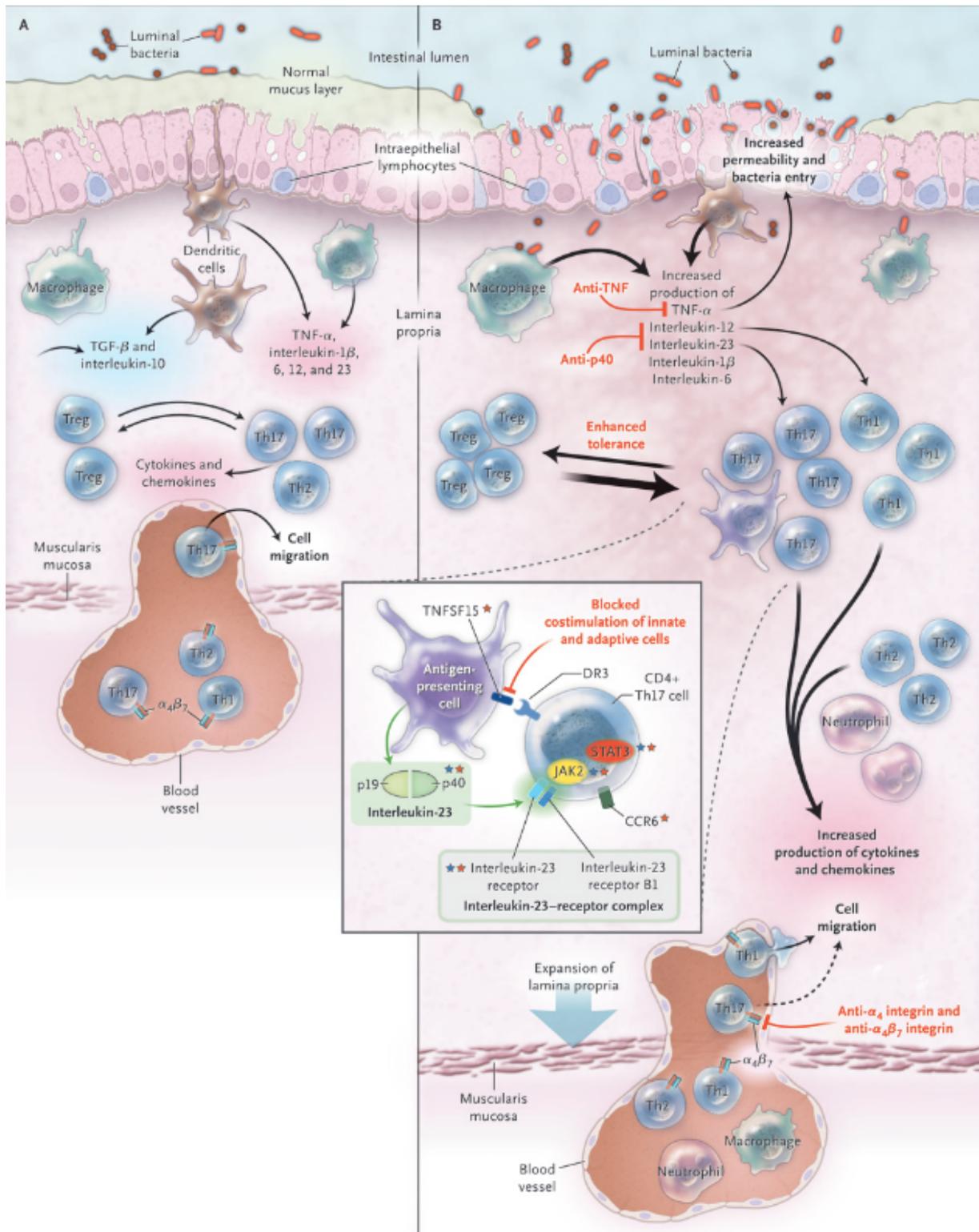


Figure 2 : Le système immunitaire intestinal (2) Sujet sain A. Sujet avec MICI B. D'après Abraham et Al, NEJM, 2009.

L'étude de la physiopathologie a permis de repérer des cibles thérapeutiques potentielles, dont certaines ont montré une forte efficacité clinique comme les anti-TNF α , les anti-interleukine (IL) ou anti-intégrine.

2.1.3 **Maladie de Crohn**

2.1.3.1 *Epidémiologie*

La MC est la MICI la plus fréquente. La maladie atteint autant les femmes que les hommes, même si certaines études suggèrent un léger tropisme féminin (sexe ratio F/H 1,3 (13)). Elle est plus couramment diagnostiquée à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte, mais c'est une maladie de tous les âges(14).

La prévalence et l'incidence sont plus importantes dans les pays développés par rapport aux pays en développement, ainsi que dans les zones urbaines en opposition aux zones rurales. L'incidence mondiale tend à augmenter ces dernières décennies (15), plus rapidement dans les pays de faible incidence, en parallèle à leur développement et urbanisation, ce qui met en relief l'importance des facteurs environnementaux dans cette pathologie(8).

Plus précisément, les incidences les plus élevées se trouvent au Canada (20,2 pour 100 000 habitants), en Australie (29,3/100 000) en Nouvelle-Zélande (16,5/100 000) et en Europe du Nord (10,6/100 000). La prévalence est plus importante en Europe (322/100 000), au Canada (319/100 000) et aux Etats-Unis (214/100 000).

En France, le registre EPIMAD qui recense les cas de MICI dans 4 départements du Nord-Ouest de la France, représentant ainsi 9,1% de la population du pays, a calculé une incidence annuelle moyenne sur la période 1988-2014 de 7,7 cas pour 100 000 habitants, avec une augmentation significative en comparant la période 1988-1990 (5,3/100 000) à 2012-2014 (7,6/100 000). Il existe aussi une augmentation significative de l'incidence chez les adolescents, passant de 4,2 à 9,5/100 000 habitants de 1988 à 2014 (13).

2.1.3.2 *Facteurs favorisants*

La MC est une maladie multi-factorielle : polygénique, environnementale, et liée au microbiote intestinal (4,8,15).

- ***Facteurs génétiques***

Lors d'un diagnostic de MC, il n'est pas rare de retrouver dans l'entourage du patient un cas de MC ou d'une autre MICI. En effet, environ 12% des patients ont un antécédent familial de MC. Concernant le facteur ethnique, les Juifs Ashkenazes ont 4 fois plus de risque de développer la maladie mais les Africains-Américains alors que les personnes d'origine asiatiques ont un risque plus faible (8).

Des études génétiques ont mis en évidence plus de 30 allèles associés uniquement à la MC. Ce sont notamment des gènes associés à la reconnaissance bactérienne et l'immunité innée, liés aux fonctions Th17 (voie des NOD2 (16), ATG16L1, IRGM (17), LRRK2, IL23R (15), HLA, STAT3, JAK2 et Th17) et à l'altération de la muqueuse (MUC2) (2,8,9) (Tableau 1).

Les gènes de susceptibilité n'expliquent cependant que 20-25% de l'hérédité retrouvée (15) et n'ont pas encore élucidées tous les phénotypes de la maladies.

Tableau 1 : Exemple de gènes associés à la MC (2)

Gène	Fonction
NODE2 Nucleotide-binding oligomerization domain 2	Activation du facteur intranucléaire NFκB en réponse à la détection du lipopolysaccharide des bactéries
ATG16L1 Lié à l'autophagie, 16-like	Composant du complexe d'autophagie
IRGM GTPase M lié à l'immunité	Rôle dans l'autophagie, nécessaire pour la clairance de pathogènes intracellulaires lié à l'IFN-γ
IL23R Récepteur de l'IL23	Composant du récepteur de l'IL23
IL12B IL12B, sous-unité p40	Composant de l'IL23, commun avec l'IL12B
STAT3 Transmetteur et activateur de signal 3	Régulateur négatif de nombreuses cytokines, dont l'IL6, 10, 17, 21, 22, 23
CCR6 Récepteur chimiokine 6	Protéine membranaire médiant la migration et le recrutement des cellules inflammatoires
PTGER4 Récepteur 4 de la prostaglandine E	Récepteur de la PGE2
MHC Major histocompatibility complex	MHC de classe II
NKX2-3 Facteur de transcription NK2	Facteur de transcription lié au développement des lymphocytes et de la rate
MST1 Stimulateur 1 des macrophages	Rôle dans la chimiotaxie et l'activation des macrophages suite aux signaux pro-inflammatoires

- **Facteurs environnementaux**

Ils existent plusieurs facteurs environnementaux favorisant l'apparition d'une MC :

- Le tabagisme, qui est associé à un risque deux fois plus important de développer la MC (14,18)
- La gastro-entérite infectieuse (19)
- L'exposition à certains médicaments, dont les antibiotiques durant l'enfance perturbant le microbiote intestinal, les contraceptifs oraux, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens seraient défavorables.
- Le style de vie « occidental » est associé à un risque plus important (8), ce qui est montré par la répartition géographique de ces pathologies ainsi que l'augmentation de l'incidence dans les pays en voie de développement..

En revanche, la prise de statines serait protecteur, notamment chez les personnes âgées (8).

2.1.3.3 Physiopathologie

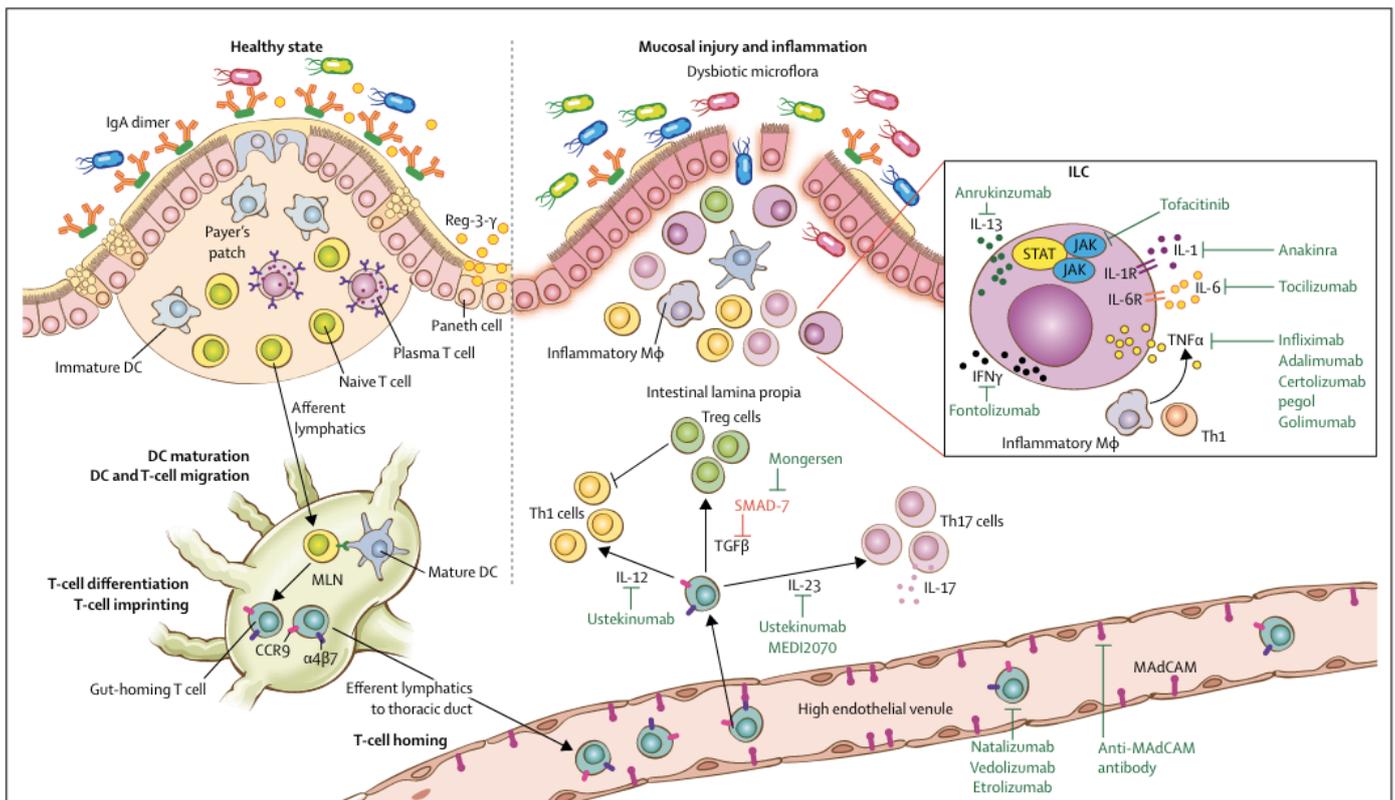


Illustration 2 : Physiopathologie de la maladie de Crohn et cibles thérapeutiques potentielles, d'après Torres et al, Lancet, 2017

La barrière épithéliale et la production de mucus sont altérés, permettant l'exposition aux antigènes microbiens. Les causes de l'altération du mucus seraient la consommation importante d'émulsifiants, présents dans l'alimentation occidentale et des mutations génétiques, notamment du gène MUC2, produisant des mucines. Des mutations concernant les gènes liés à l'autophagie des cellules épithéliales, leur permettant d'éliminer des éléments de leur

cytoplasme via les lysosomes, sont des facteurs de risque supplémentaires dans la MC. Des mutations altèrent aussi la fonction des cellules de Paneth (exemple NOD2), réduisant la production de peptides anti-microbiens. Enfin, il existe un défaut des jonctions serrées.

Les antigènes sont reconnus par les cellules de l'immunité innée. Les cellules lymphoïdes innées (CLI) de la lamina propria, correspondent à une population importante dans la pathogénicité de la MC. Elles produisent des cytokines inflammatoires comme le TNF α , l'IL17, l'IL22 et l'IFN γ . Les CLI1 sont retrouvés dans l'iléon des patients atteints de MC, et les CLI3 produisant l'IL22, cytokine ayant un rôle dans l'intégrité de la barrière épithéliale, sont diminués. La rupture de tolérance entraîne une surexpression des TLR et une sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules dendritiques. La présentation des antigènes par les cellules dendritiques activent les lymphocytes B et T. Ceux-ci expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et le CCR9, permettant de diriger les lymphocytes dans la lamina propria, qu'ils atteignent via la *mucosal addressin cellular adhesion molecule 1* MAdCAM. Les LT régulateurs de la lamina propria entraînent une réponse Th1 et Th17 inappropriée.

Le rôle des lymphocytes B reste encore peu étudié, mais la présence d'anticorps anti-microbiens comme les *anti-Saccharomyces cerevisiae* chez les patients suggère une implication de cette population cellulaire. De plus on retrouve des infiltrats plasmocytaires dans les biopsies intestinales des patients (8).

2.1.3.4 Diagnostic et suivi

Le diagnostic de la MC se fait par un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques, d'imagerie et anatomo-pathologique.

C'est une maladie très hétérogène : elle peut débuter à tous les âges, à des localisations variées au sein du tractus digestif et évolue de façon différente selon le patient.

Elle peut atteindre tout le tube digestif – ce qui la différencie de la RCH. Les atteintes de la muqueuse intestinale se trouvent préférentiellement au niveau de l'iléon terminal dans 80% des cas, le colon dans 30% des cas, le coecum et la région péri-anale. L'atteinte est « discontinue », on retrouve classiquement une alternance de zones de muqueuse saines et de muqueuses atteintes (2,3,15).

- **Symptômes**

Les symptômes de la maladie sont peu spécifiques. Ils peuvent se confondre avec ceux du syndrome de l'intestin irritable ou encore de la RCH.

Ils sont principalement digestifs : douleur abdominale chez 80% des patients au diagnostic, perte de poids (60%) et diarrhées chroniques avec ou sans présence de sang ou glaire dans les selles (40-50%). 4 à 10% présentent initialement des fistules périanales. On peut retrouver également des symptômes systémique : malaise, anorexie, fièvre (4). Il existe aussi des symptômes extra-digestifs comme des arthralgies, de l'arthrite, des uvéites et des manifestations cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum) (20).

Chez les enfants, une cassure de la courbe staturo-pondérale est un signe d'alerte, on la retrouve chez 40% des patients pédiatriques atteints, ainsi que des signes de malnutrition (1).

- **Biologie**

Au niveau du bilan biologique, les marqueurs sont peu nombreux. Concernant le bilan sanguin, on peut retrouver une anémie ainsi qu'une thrombocytose. L'anémie est le plus fréquemment expliquée par une carence en fer et l'inflammation chronique ou alors, plus rarement, par des carences en vitamines B9 et B12 (21). La thrombocytose est directement liée à la carence en fer (22). La Protéine C-Réactive (CRP) peut être augmentée (> 5 mg/L), reflet du syndrome inflammatoire (4). Elle est sécrétée par le foie en réponse à la circulation de médiateurs d'inflammation (23). Cependant, elle n'est pas tout le temps corrélée à l'activité de la maladie. Un tiers des patients avec une CRP normale ont des signes d'activité de la maladie à l'endoscopie (24). De plus, il s'agit d'un marqueur inflammatoire aspécifique qui peut être augmenté lors d'autres causes inflammatoires, notamment infectiologiques. CRP. Sous adalimumab, la CRP est rapidement diminuée. Ceci s'explique par la neutralisation du TNF, réduisant les signaux d'inflammation (23)

Il existe aussi des marqueurs à rechercher dans les selles : la calprotectine fécale (CF) et la lactoferrine fécale. Le S100A12 est un marqueur non utilisé en pratique courante d'inflammation intestinal, il reste encore peu étudié (25). La calprotectine est une protéine antimicrobienne sécrétée par les neutrophiles. La concentration de CF reflète la migration des neutrophiles au niveau de l'inflammation intestinale. C'est un marqueur utile dans le diagnostic et le suivi. Sa sensibilité a été déterminée à 99% dans une méta-analyse dans la population pédiatrique dans les MICI, avec une spécificité moins bonne (65%), et de 88% chez les adultes (spécificité 73%) (26). Sa sensibilité est de 60-70% pour prédire une rechute endoscopique, faisant d'elle un meilleur marqueur que la CRP et que le CDAI. Elle a également un intérêt

dans le diagnostic différentiel avec le syndrome de l'intestin irritable, car elle est alors normale pour cette pathologie (4). Son taux varie selon l'âge, il est plus élevé chez les enfants et chez les personnes âgées (26,27). Le taux normal admis pour les adultes et enfants de plus de 4 ans est de 50 µg/g, un cut-off de 112 µg/g a été proposé chez les personnes de plus de 65 ans. Les cut-offs pour le suivi ne sont pas bien définies et varient selon les études. Il est suggéré qu'une CF inférieure à 100 µg/g ne nécessite pas une exploration pour rechercher une inflammation et qu'une CF supérieure à 250 µg/g démontre des signes d'activité de la maladie à explorer, la zone 100-250 µg/g est une zone grise (26).

Des marqueurs sérologiques peuvent également être demandés, notamment les Anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) et les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires (ANCA), mais leur intérêt est limité. Il y aurait une prévalence élevée des ANCA (p-ANCA ou ANCA atypique) chez les patients atteints de MICI, mais plus particulièrement chez les patients atteints de RCH (28). De plus la présence d'ASCA semble être assez spécifique de la MC sans être sensible (sensibilité de 16% et spécificité de 97% dans une étude de 2013 sur 25 patients atteints de MC) (29,30)

- **Endoscopie et anatomo-pathologie**

L'endoscopie est un examen invasif mais indispensable au diagnostic et au suivi de la maladie. Le clinicien observe directement l'état inflammatoire de la muqueuse digestive et prélève des

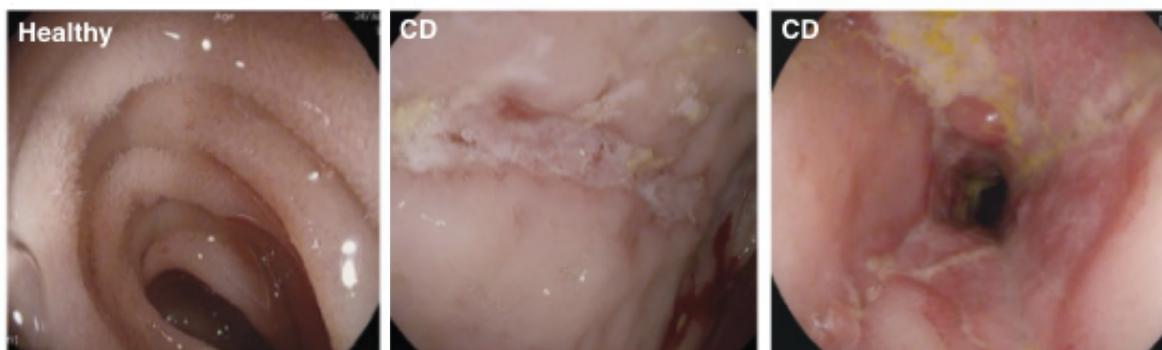


Illustration 3 : Images endoscopiques d'un sujet sain et d'un patient atteint de MC, d'après Neurath, *Nature Immunology* 2019

A gauche, un patient avec une muqueuse intestinale saine. Au milieu, présence d'ulcères importants chez un patient atteint de MC. A droite ulcères avec sténose chez un patient atteint de MC.

biopsies qui seront analysées en anatomo-pathologie. Plusieurs scores de suivi sont basés sur l'endoscopie. La prise en charge thérapeutique a notamment pour but d'obtenir une cicatrisation de la muqueuse, le facteur le plus important étant l'absence d'ulcérations (23).

L'analyse histologique est surtout réalisée pour le diagnostic. L'ECCO recommande de prélever au minimum 2 biopsies sur 5 sites différents dont le côlon, le rectum et l'iléon. Pour Les anatomopathologistes réalisent une coloration à l'hématoxyline et l'éosine. Les éléments microscopiques à rechercher sont la présence d'une inflammation chronique par infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire, discontinue, des irrégularités cryptiques et des granulomes (non associés aux lésions de la crypte). Les granulomes sont composés d'un amas de monocytes et macrophages. Au niveau de l'iléon on trouvera une irrégularité vilieuse, mais non continue (4)

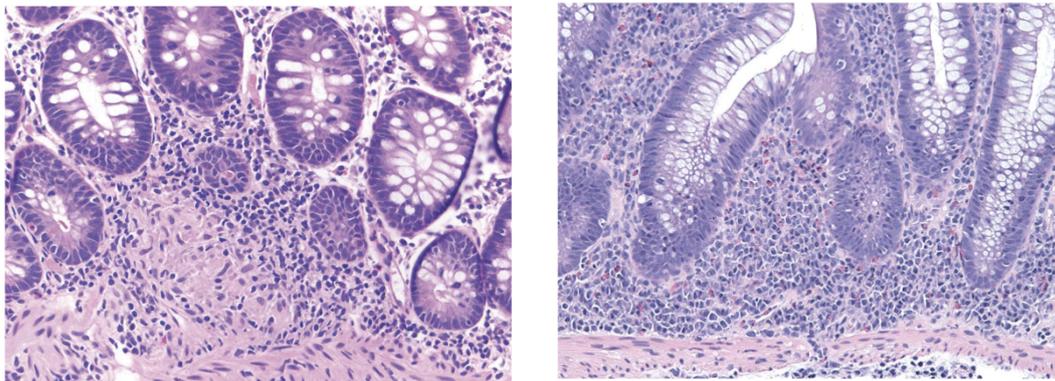


Illustration 4 : Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et l'éosine. A gauche, de nombreux granulomes. A droite, un important infiltra plasmocytaire basal. D'après Mojtahed et al, *Inflamm Bowel Dis*, 2014

- **Imagerie**

Les techniques d'imagerie sont des outils complémentaires dans le diagnostic et le suivi. Le scanner et l'IRM sont les plus utilisés, même si les échographies sont parfois réalisées. L'imagerie permet de visualiser l'inflammation (épaississement des muqueuses) et son étendue, ainsi que les complications (sténoses, fistules) (31).

- **Scores**

Il existe différents scores utiles aux cliniciens pour évaluer l'évolution de la maladie. Les plus utilisés sont le Crohn's Disease Activity Index (CDAI) et l'index de Harvey Bradshaw (HBI). Le CDAI a été créé initialement pour les études cliniques dans les années 70 pour évaluer la sévérité et la réponse aux traitements de patients atteints de MC (32).

Tableau 2 : Détails du CDAI, adapté de Yoshia E.M., *Can J Gastro Enterol*, 1999

Items (moyenne par semaine)	Score	Coefficient
Nombres de selles molles ou liquides		2
Douleur abdominal	Légère 0 à sévère 3	5
Etat général	Bon état 1 à mauvais 4	7
Total par semaine, 1 point par item présent		20
<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite, arthralgie - Lésions cutanéomuqueuses - Uvéite - Atteinte anale (fissure, fistule etc..) - Fistules externes - Fièvre > 37,8°C 		
Utilisation de médicaments antidiarréique		30
Masse abdominale	Aucune 0, Equivoque 2 Présence 5	10
Hématocrite < 47 chez les hommes et < 42 chez les femmes		6
100 x (1 – poids / poids standard)		1

Le CDAI se base à la fois sur l'interrogatoire du patient, des observations cliniques et sur l'hématocrite. Chaque item est multiplié par son coefficient, donnant le score total. Un score inférieur à 150 correspond à une MC quiescente (rémission clinique), entre 150 et 220 à une maladie modérée et un score supérieur à 450 définit une maladie très sévère (32). Une diminution de 100 points est associé à une réponse clinique (4,20).

Il est assez complexe, c'est pour cela que le HBI, un score dérivé du CDAI, est le plus utilisé en pratique courante. Il contient moins d'item et se base sur des symptômes durant les dernières 24h, et non une semaine entière. De plus, il existe une bonne corrélation entre les deux scores (33).

Tableau 3 : Index d'Harvey Bradshaw, d'après Vermeire et al, *Clin Gastroenterol et hepato*, 2010

Items	Score
Etat général	0 Très Bon, 1 Légèrement moins bon que d'habitude, 2 Mauvais, 3 Très mauvais, 4 Horrible
Douleur abdominale	0 Aucune, 1 Légère, 2 Modérée, 3 Sévère
Nombres de selles liquides par jour	1 par occurrence
Masse abdominale	0 Aucune, 1 Douteuse, 2 Certaine, 3 Certaine et douloureuse
Complication : arthralgie, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, fissure anale, fistule, abcès	1 par item

Un score inférieur à 4 est associé à une rémission, un score entre 4 et 12 à une maladie active et supérieur à 12 à une maladie active sévère (34).

Il a cependant été démontré que le CDAI et le HBI ne reflètent pas l'état endoscopique, et ne sont donc pas des bons scores pour mesurer l'inflammation active et les dommages de la muqueuse, même si la rémission clinique est présente (23,35). L'endoscopie associée aux analyses anatomo-pathologique des prélèvements sont plus robustes pour statuer sur l'état du patient.

Des scores évaluent l'activité endoscopique comme le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) et le Simple Endoscopic Score of Crohn's Disease (SES-CD). Le CDEIS est le gold standard pour l'évaluation endoscopique mais est complexe pour la pratique courante. Il s'agit de définir dans chaque segment exploré (rectum, sigmoïde et côlon gauche, côlon transverse, côlon droit, iléum) la présence d'ulcération profonde ou superficielle, mesurer la surface atteinte et la surface ulcérée afin d'en déduire un score (36). Un exemple est donné en Figure 3. Le score obtenu est de 0 à 44, 0 désignant une absence de lésion et 44 les lésions les plus sévères. Une rémission endoscopique est définie par un score inférieur ou égal à 7 (37).

	Rectum	Sigmoid and left colon	Transverse colon	Right colon	Ileum		
Deep ulceration quote 12 if present in the segment 0 if absent	0	0	12	0	/	=	12 Total 1
Superficial ulceration quote 6 if present in the segment 0 if absent	0	0	6	6	/	=	12 Total 2
Surface involved by the disease measured in cm*	0-0	2-0	8-0	6-0	/	=	16-0 Total 3
Ulcerated surface measured in cm*	0-0	0-0	6-0	1-5	/	=	07-5 Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 =						=	47-5 Total A
Number (n) of segments totally or partially explored (1-5) =							4 n
Total A divided by n						=	11-9 Total B
Quote 3 if ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						+	0 C
Quote 3 if non ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						+	3 D
Total B + C + D						=	14-9 CDEIS
+ for partially explored segments and for the ileum, the 10cm linear scale represents the surface effectively explored							

Figure 3 : Exemple de score CDEIS, d'après Mary JY et al, Gut, 1989

De la même façon que le HBI avec le CDAI, le SES-CD a été développé pour une utilisation applicable facilement en pratique clinique, et il existe une très bonne corrélation entre ces deux scores (38). Le SES-CD prend en compte la taille des ulcères si présents, la surface ulcérée, la surface atteinte de façon générale, la présence de sténose et si elles sont franchissables dans les 5 segments intestinaux (Figure 4). Chaque item a un score de 0 à 3 qu'il faut déterminer dans chaque segment, et additionner toutes les valeurs obtenues. Un score élevé sera associé à une maladie active.

Variable	0	1	2	3
Size of ulcers	None	Aphthous ulcers (Ø 0.1 to 0.5 cm)	Large ulcers (Ø 0.5 to 2 cm)	Very large ulcers (Ø >2 cm)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	>30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	>75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed
Ø, Diameter.				

Figure 4 : Variables du SES-CD, d'après Daperno et al, Gastrointestinal Endoscopy, 2004

Le score de Rutgeerts (figure 5) est aussi couramment utilisé, pour évaluer et prédire la rechute endoscopique post-opératoire au niveau de l'iléon. Cette rechute intervient chez 90% des patients dans les 12 mois suivant leur opération. Une rémission correspond à un score de i0 ou i1, tandis qu'une rechute correspond aux scores i2 à i4(20).

Grade	Endoscopic findings
i0	No lesions in the distal ileum
i1	≤ 5 aphthous lesions
i2	> 5 aphthous lesions with normal mucosa between the lesions, or skip areas of larger lesions or lesions confined to ileocolonic anastomosis
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with already larger ulcers, nodules, and / or narrowing

Figure 5 : Score de Rutgeerts, d'après Gajendran et al, Disease-a-month, 2018

2.1.3.4 Prise en charge thérapeutique

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission profonde de la maladie, aux niveaux clinique, biologique et endoscopique, afin de limiter sa progression et la survenue de rechute et de complications nécessitant des hospitalisations et des interventions chirurgicales. Le traitement est ciblé selon la localisation et le type d'atteinte, ainsi que la gravité.

- **Maladie légère à modérée**

Une maladie de Crohn légère à modérée est définie par l'*European Crohn's and Colitis Organisation* par un CDAI compris entre 150-220 ou la présence de lésions endoscopiques légères ou un SES-CD ≤ 6 ou un CDEIS ≤ 8 impliquant l'iléum ou le colôn droit.

Pour une maladie classée comme telle et se limitant à l'intestin grêle ou au début du côlon, le budésonide, corticoïde à action locale en formulation de comprimés gastro-résistant (39), sera privilégié en traitement d'induction. L'acide-5-amino-salicylique (5-ASA) n'a pas démontré d'efficacité (40).

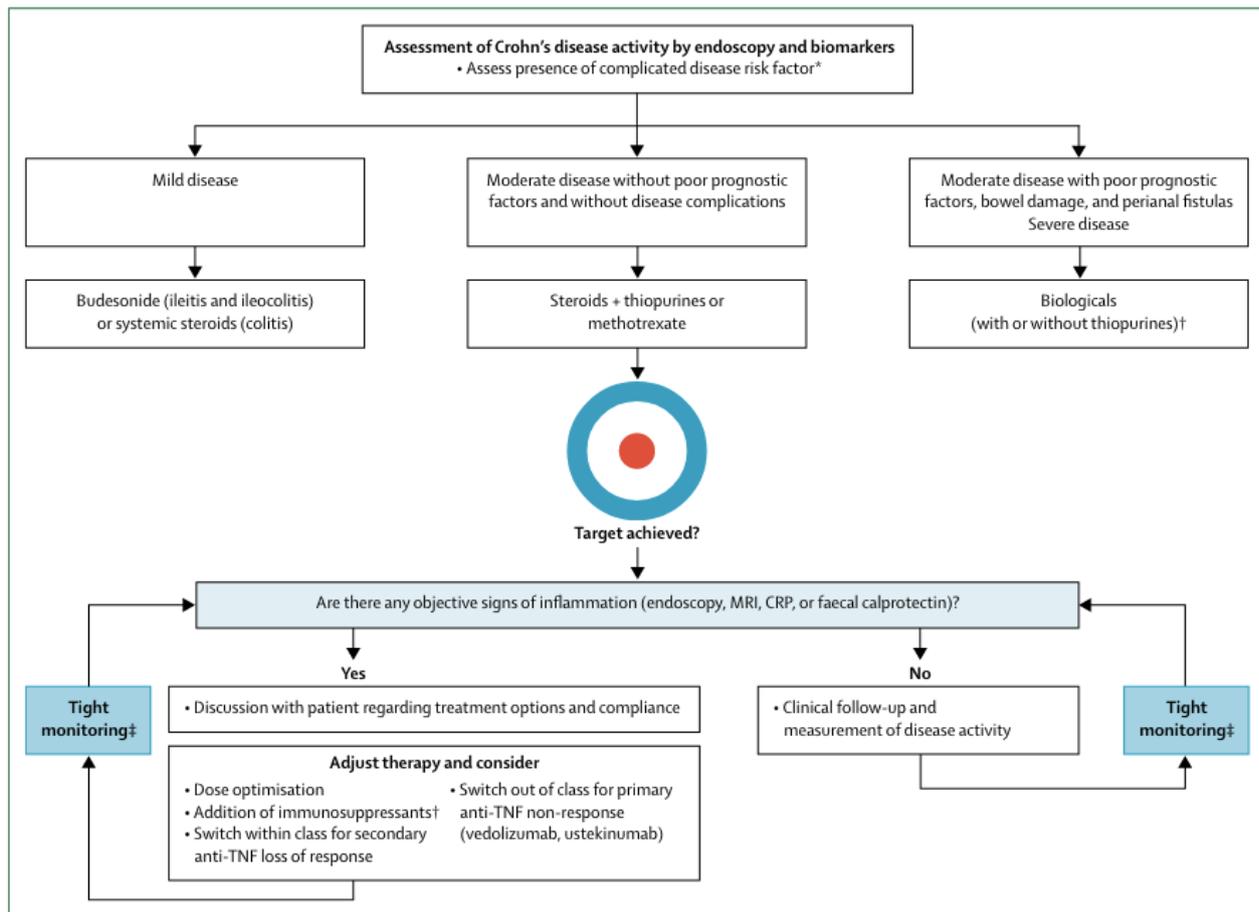


Figure 6 : Algorithme de prise en charge de la MC, d'après Torres et al, Lancet 2017

- **Maladie modérée à sévère**

Une maladie modérée à sévère est définie par l'ECCO par un CDAI >220 et/ou CDEIS >8 ou SES-CD > 6.

Pour induire une rémission rapide chez les patients présentant ce type de maladie, les corticoïdes systémiques sont une option efficace. Le traitement est démarré à forte dose (48mg pour le méthylprednisolone, jusqu'à 60 mg pour la prednisolone) puis diminué progressivement jusqu'à arrêt. Le principal inconvénient est leurs effets indésirables (syndrome de Cushing, ostéoporose, cortico-dépendance etc...). Ils ne peuvent pas être utilisés comme traitement de fond car ils n'empêchent pas les rechutes.

Les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) ne sont pas recommandées en monothérapie dans l'induction thérapeutique, n'ayant pas une efficacité clinique et biologique clairement démontrée. Ils peuvent cependant être utilisés en traitement d'entretien chez les patients cortico-dépendant (40).

Pour les patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels, les anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) devraient être proposés. Le certolizumab n'a cependant pas d'AMM dans la MC en France et dans une grande partie de l'Europe. De plus, il a été démontré une supériorité de l'infliximab (associée à l'azathioprine) et de l'adalimumab en monothérapie par rapport au certolizumab pour l'induction d'une rémission (Odds ratio (OR) 3,1 et 2,1 respectivement). Le schéma posologique chez l'adulte de l'infliximab est de 5mg/kg en IV aux semaines 0, 2, 6 en induction puis toutes les 8 semaines en entretien. L'adalimumab est administré en sous-cutané à la dose de 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg toutes les deux semaine (40). La posologie d'entretien peut être adaptée selon le contexte. Il est également suggéré qu'une introduction plus précoce des anti-TNF α serait bénéfique (durant les deux premières années de la maladie), et notamment chez les patients à mauvais pronostic (fistule péri-anale, ulcérations, maladie étendue, phénotype compliqué) (40).

L'association à un immunomodulateur comme le méthotrexate ou les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) diminue le risque de développer des anticorps anti-médicament (AAM). L'effet serait dose-dépendant pour les thiopurines, une meilleure protection contre l'immunogénicité a été observée chez les patients traités par infliximab ayant des plus fortes doses de purines (41). Ainsi, l'ECCO retient cette recommandation pour l'infliximab, mais pas pour l'adalimumab (40)

D'autres biothérapies existent pour traiter la MC, utilisées en seconde intention après échec ou intolérance des anti-TNF α . L'ustekinumab Stelara®, IgG1 monoclonale par voie IV, est un inhibiteur de l'IL12 et de l'IL23, en liant la sous-unité p40 commune à ces deux interleukines (40,42). Le vedolizumab est également une IgG1 monoclonale à voie d'administration IV, inhibiteur de l'intégrine $\alpha4\beta7$. Leur efficacité et tolérance ont été trouvés équivalentes dans plusieurs études (40).

Une alternative est l'association du méthotrexate avec des corticoïdes systémiques. Mais elle n'est envisagée qu'en dernier recours, même après la chirurgie, car son efficacité est limitée. Le méthotrexate serait par contre plutôt efficace pour maintenir la rémission après arrêt des corticoïdes (40).

- **Les inhibiteurs des Janus Kinases (JAKs)**

Une nouvelle classe thérapeutique a fait son apparition depuis quelques années, les inhibiteurs de JAK. Le tofacitinib, un inhibiteur pan-JAK, a montré une efficacité dans le traitement de la RCH, mais les résultats dans la MC sont mitigés. D'autres molécules plus prometteuses sont actuellement en cours d'essais cliniques comme le filgotinib un anti-JAK1 ou l'upadacitinib (43).

2.1.4 Rectocolite ulcéro-hémorragique

2.1.4.1 Epidémiologie

La RCH est la MICI la plus prévalente, devant la MC. La maladie a un sexe ratio Femme/Homme de 0,9 (7,13).

Elle suit un gradient Nord-Sud, avec des prévalences élevées en Amérique du Nord (155,8-249 cas pour 100 000 habitants) et en Europe du Nord (243,4-291/100 000), et plus faibles en Amérique du Sud (22,6-102 / 100 000) et en Asie (5,3-30,87) (7).

En France, le registre EPIMAD retrouve une incidence moyenne de 4,4 pour 100 000 habitants, stable sur la période 1988-2014. L'incidence a cependant augmenté chez les adolescents passant de 1,6 à 4,1 pour 100 000 habitants (13).

Concernant l'âge au diagnostic, on retient deux pics d'incidence, le plus important entre 15 et 30 ans, et un autre entre 50 et 70 ans (7).

2.1.4.2 Facteurs favorisants

- ***Facteurs génétiques***

Le facteur de risque le plus important pour la RCH est un antécédant familial. En particulier, 5,7 à 15% des patients ont un parent du 1^{er} degré également atteint de RCH. Les Juifs Ashkenazes sont 3 à 5 fois plus touchés que les autres ethnies. Chez les jumeaux monozygotes, on retrouve un taux de concordance de 6-13% témoignant d'une faible importance de la susceptibilité génétique des facteurs favorisants (7).

En 2012, 47 gènes (loci) de susceptibilité avaient été identifiés. Vingt sont communs avec la MC, d'autres sont spécifiques à la RCH.

Le HLA-DRB1*0103 est significativement associé à un risque de développer la maladie, une maladie étendue, et un plus grand risque de colectomie (OR 84) (7).

Tableau 4 : Gènes associés à la Rectocolite Ulcéro-Hémorragique (2)

Gène	Fonction
IL23R Récepteur à l'interleukine 23	Récepteur de l'IL23
IL12B Interleukine 12B	Interleukine 12B, sous-unité p40
STAT3 Transmetteur et activateur de signal 3	Régulateur négatif de nombreuses cytokines, dont l'IL6, 10, 17, 21, 22, 23
MHC Major Histocompatibility Complex	MHC Classe II
NKX2-3 Facteur de transcription NKX2, locus 3	Impliqué dans le développement lymphoïde et de la rate
MST1 Macrophage stimulin 1	Impliqué dans la chimiotaxie et l'activation des macrophages suite à des signaux pro-inflammatoires
PLA2G2E Phospholipase A2 sécrétoire	Libération d'acides arachidoniques de la membrane phospholipidique
IL10	Cytokine immunosuppressive ayant un rôle central dans la régulation de l'inflammation intestinale
IFNγ Interferon gamma	Cytokine ayant un rôle critique dans l'immunité innée et adaptative contre les pathogènes intracellulaires
Hepatocyte nuclear factor 4α	Rôle dans l'adhésion des cellules épithéliales
CDH1	Rôle dans l'adhésion des cellules épithéliales
Laminine β1	Rôle dans l'adhésion des cellules épithéliales

Une mutation sur l'E-cadhérine est associée au développement du cancer colorectal chez les patients atteints de RCH (7).

- **Facteurs environnementaux**

Les facteurs de risque environnementaux sont similaires à la MC :

- La gastro-entérite infectieuse
- Le style de vie occidental, l'incidence de la RCH étant également plus élevée dans les pays développés, et dans les villes plutôt que les zones rurales.

Il existerait des facteurs protecteurs au développement de la maladie (7) :

- Contrairement à la MC, le tabagisme serait un facteur protecteur pour la RCH(14). Les fumeurs développeraient également une maladie plus modérée mais l'activité de la maladie ainsi que son incidence augmenterait suite à son arrêt (44).
- L'appendicectomie, en particulier chez les patients ayant déclaré une appendicite avant 20 ans
- L'allaitement, s'il est supérieur à 3 mois

2.1.4.3 Diagnostic et suivi

Le diagnostic de la RCH se fait par un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques, d'imagerie et anatomo-pathologique.

- **Symptômes, histoire naturelle et classification**

La maladie se caractérise par des périodes de rémissions et de rechutes, une plus faible partie des patients ont un maladie continue (18%). Au diagnostic, la plupart des patients ont des symptômes légers à modérés. Moins de 10% des patients ont une forme d'emblée sévère (7). Les symptômes sont essentiellement digestifs. Le plus caractéristique est la diarrhée hémorragique, après avoir éliminé les autres causes de diarrhées (infectieuses ou non). Il y a également la notion d'urgence à aller à la selle, des ténésmes et douleurs abdominales. On peut retrouver de la fièvre ou encore des signes extra-intestinaux comme une anémie, des signes articulaires, un érythème noueux ou encore le pyoderma gangrenosum (7,44).

La RCH atteint d'abord le rectum puis peut s'étendre au côlon, d'une manière continue (2,7). Selon la localisation de l'atteinte, la RCH est qualifiée de proctite (30-50% des patients au diagnostic), colite gauche (20-30%) ou pancolite (20%). Le caecum est parfois touché, et le rectum peut être épargné. L'étendue de la maladie au diagnostic influe négativement sur le pronostic. Le fait d'être diagnostiqué jeune (15-30 ans) et d'avoir une cholangite sclérosante concomitante est un facteur de risque de présenter une forme extensive au diagnostic. Les formes extensives sont également celles qui mènent le plus à la colectomie (risque 3 à 5 fois plus important) et au cancer colorectal. Dans les 10 ans après le diagnostic, 20-30% des patients ont subi une colectomie (7).

Les patients atteints de RCH ont une espérance de vie semblable à la population normale.

Chez les enfants, une cassure de la courbe staturo-pondérale est un signe d'alerte, on la retrouve chez 10% des patients pédiatriques atteints de RCH (1).

- E1 (proctitis): inflammation limited to the rectum
 - E2 (left-sided; distal): inflammation limited to the splenic flexure
 - E3 (pancolitis): inflammation extends to the proximal splenic flexure
 - S0 (remission): no symptoms
 - S1 (mild): four or less stools per day (with or without blood), absence of systemic symptoms, normal inflammatory markers
 - S2 (moderate): four stools per day, minimum signs of systemic symptoms
 - S3 (severe): six or more stools per day, pulse rate of ≥ 90 beats per min, temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, haemoglobin concentration < 105 g/L, erythrocyte sedimentation rate ≥ 30 mm/h
- E=extent. S=severity.

Figure 7 : Classification de Montreal pour la RCH, d'après Ordas, Lancet, 2012

Il existe plusieurs classifications de la RCH, dont la classification de Montréal, elle qualifie l'extension, selon la localisation et la gravité de la maladie selon la clinique et quelques paramètres clinico-biologiques.

- ***Bilan biologique***

Au niveau du bilan biologique, on recherchera un syndrome inflammatoire par dosage de la CRP. Elle peut être normale dans les formes légères à modérées, mais mis à part dans le cas des proctites, le taux de CRP est bien corrélé à la sévérité clinique. Une thrombocytose peut également être présente. L'hémoglobine est également dosée pour rechercher une anémie, due aux selles hémorragiques (44).

Chez les patients ayant une atteinte sévère, une infection par *Clostridium difficile* ou par le CMV doivent être recherchés, que ce soit au diagnostic ou lors de rechute (7).

Les mêmes marqueurs fécaux que dans la MC peuvent être utiles au diagnostic et au suivi : la calprotectine fécale et la lactoferrine.

La recherche d'ASCA et d'ANCA peut être utile dans le diagnostic différentiel avec la MC notamment, les ASCA étant plus spécifique de la MC, et les ANCA (p-ANCA ou ANCA atypique) souvent retrouvés chez les patients atteints de RCH (jusqu'à 65% des patients) (28,44).

- ***Endoscopie***

L'endoscopie est un examen invasif mais essentiel pour caractériser l'atteinte digestive. Cette évaluation endoscopique (Illustration 1) rentre dans le calcul du Score de Mayo décrivant l'activité de la RCH (Score de Mayo UC-DAI Ulcerative Colitis Activity Index) (Tableau 5).

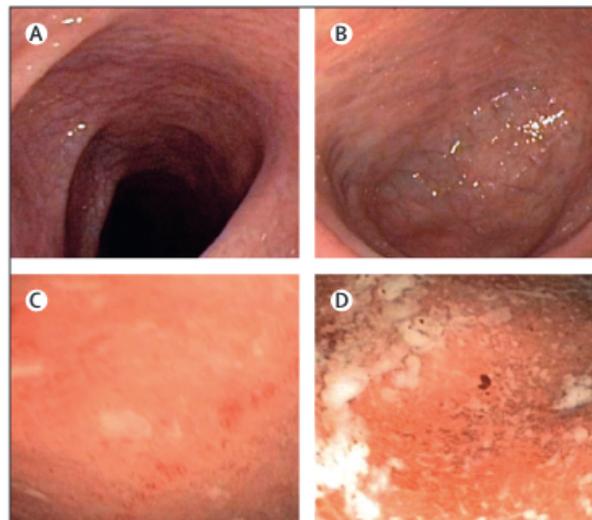


Illustration 5 : Images endoscopiques décrivant le score de Mayo, d'après Ordas et al, Lancet, 2012
a) 0 -Normal : rémission endoscopique b) 1- Léger : érythème, diminution de la trame vasculaire, fragilité sévère
c) 2 - Modéré : érythème marqué, trame vasculaire absente, fragilité, érosion d) 3 - Sévère : saignement spontané, ulcération

Tableau 5 : Score de Mayo UC-DAI

Score de Mayo – UC-DAI (45,46)	
Fréquence des selles	0 = Normal pour le patient 1 = 1 à 2 selles de plus qu'habituellement 2 = 3 à 4 selles de plus qu'habituellement 3 = 5 ou plus qu'habituellement
Sous total : 0 à 3	
Présence de sang dans les selles	0 = absent 1 = traces de sang dans les selles, dans moins de 50% des émissions 2 = présence de sang évidente dans les selles dans plus de 50% des émissions 3 = sang uniquement
Sous total : 0 à 3	
Evaluation endoscopique de l'activité de la maladie	0 = normal ou maladie inactive 1 = légère activité (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 = Activité modérée (érythème marqué, pas de trame vasculaire, fragilité, érosions) 3 = Activité sévère (saignement spontané, ulcération)
Sous total : 0 à 3	
Evaluation clinique globale	0 = Normal 1 = Maladie légère 2 = Maladie modérée 3 = Maladie sévère
Sous total : 0 à 3	

Le score calculé va de 0 à 12. Pour un score inférieur à 2, la maladie est considérée comme inactive, de 3 à 5 il y a une activité faible, de 6 à 10 une activité modérée et supérieur à 11 une activité sévère (47).

- **Anatomo-pathologie**

Pour le diagnostic, il est nécessaire de prélever aux moins deux biopsies dans cinq sites différents dans le côlon, le rectum et l'iléon.

Les éléments microscopiques recherchés sont un infiltrat plasmocytaire inflammatoire, une déformation des cryptes, une atrophie et une irrégularité de la muqueuse. L'analyse histologique peut également être utilisée dans le suivie, car l'inflammation de la muqueuse peut disparaître sous traitement.

(44).

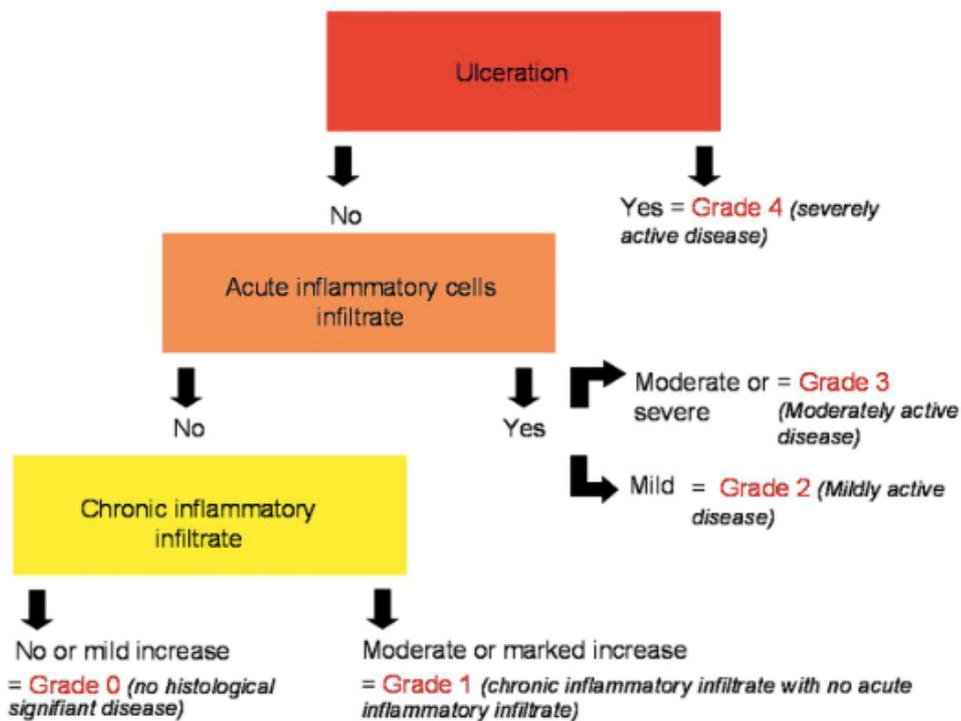


Figure 8 : Algorithme du score histologique de Nancy, d'après Marchal-Bressenot A, Gut, 2017

Le score de Nancy est le seul score validé pour évaluer l'activité histologique de la RCH. Inflammation. Le grade 4 est le plus sévère avec la présence d'ulcérations. Les grades 2 et 3 correspondent à un infiltrat de polynucléaires (inflammation aiguë), respectivement léger et modéré/sévère. Le grade 1 à la seule présence d'un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire marquant l'inflammation chronique. Le grade 0 correspond à une muqueuse normale ou sans anomalie majeure (48).

2.1.4.4 Physiopathologie

Comme décrit précédemment dans la physiopathologie générale des MICI, la pathogénicité de la RCH provient d'une rupture de tolérance immunitaire entre l'hôte et les antigènes de la lumière intestinale, et plus particulièrement les antigènes bactériens de la flore commensale.

La perméabilité de la barrière épithéliale est altérée et exposée aux antigènes de la lumière intestinale. Dans la RCH, la synthèse de mucines de types 2, un des composants du mucus, est notamment altérée. Les jonctions serrées sont également défectueuses. Les antigènes activent le système immunitaire inné via les cellules dendritiques et les macrophages de la lamina propria. Les cellules dendritiques, via leurs Toll-like récepteurs (TLR) et NOD-like récepteurs sont capables de reconnaître les antigènes microbiens. L'activation des TLR induit l'activation de facteurs de transcription, dont le NFκB, qui induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires : le TNF-α, les interleukines 12, 23, 6, and 1β. Le NFκB régule les fonctions pro-inflammatoires mais aussi de survie des macrophages et des lymphocytes T mais est aussi protecteur pour les cellules épithéliales.

Les lymphocytes T CD4 activés suite à la présentation des antigènes induisent une différenciation vers des lymphocytes effecteurs Th2, produisant de l'IL4. Des lymphocytes NK atypiques produisent de l'IL5 et de l'IL13. L'IL13 induit l'apoptose des cellules épithéliales et altère les protéines des jonctions serrées. L'IL13 exerce également un rétrocontrôle positif sur ces lymphocytes NK. L'absence de synthèse d'IL10 est associée à une RCH sévère. Le TNFα est élevé dans le sang, les selles et la muqueuse des patients atteints de RCH.

Le CXCL8 est une chimiokine up-régulée dans la RCH, elle recrute les polynucléaires neutrophiles circulants. Des cytokines proinflammatoires induisent l'expression de protéines d'adhésion, dont la *mucosal addressin cellular adhesion molecule 1* (MAdCAM-1) de l'endothélium vasculaire qui permet l'adhésion et l'extravasation des leucocytes dans les tissus. MAdCAM-1 interagit avec l'intégrine α4β7 pour diriger les lymphocytes au tissu lymphoïde intestinal (7).

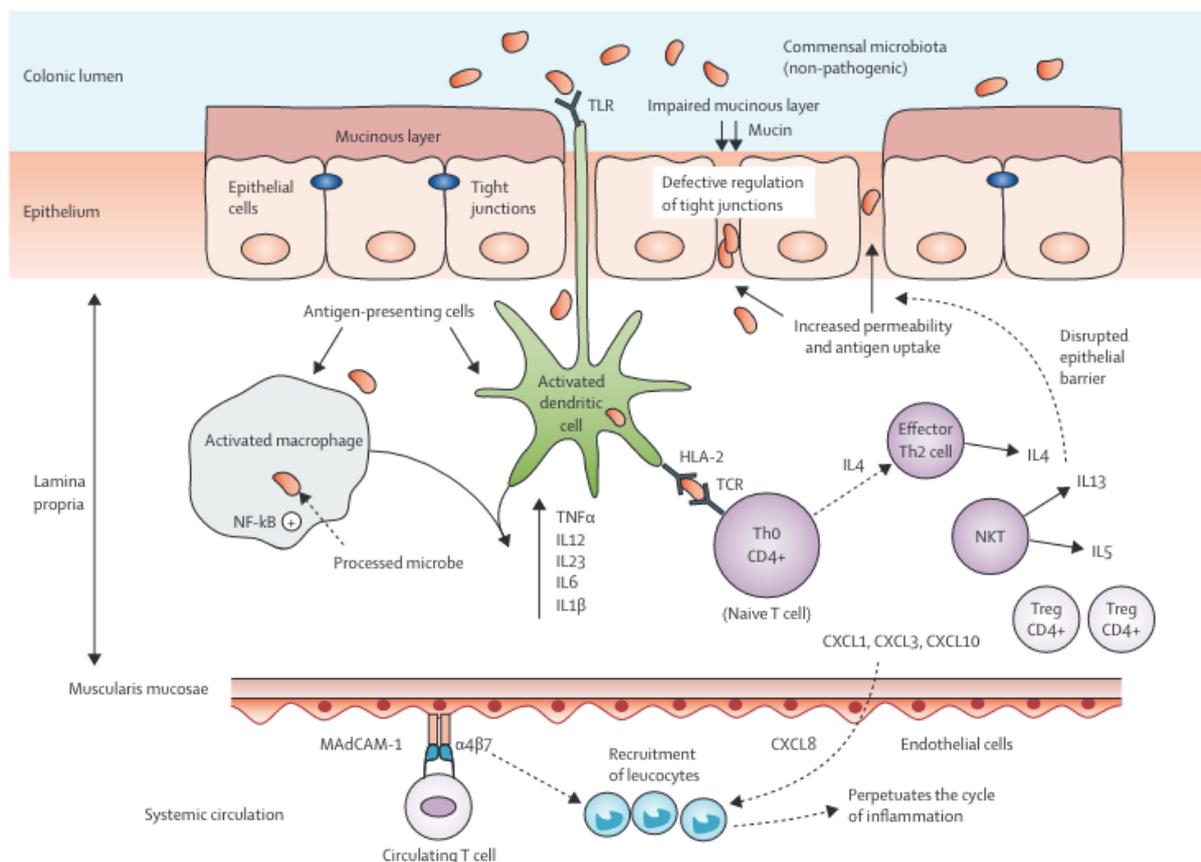


Figure 9 : Physiopathologie de la rectocolite ulcérohémorragique, d'après Ordas et al, Lancet 2012

TLR=Toll-like receptor. HLA=human leucocyte antigen. IL=interleukin. TNF=tumor necrosis factor. NF- κB=nuclear factor-κB. Th=T-helper. NKT=natural killer T-cell. CXCL=chemokine. Treg=regulatory T cell. MADCAM-1=mucosal addressin-cell adhesion molecule 1

2.1.4.5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge prend en compte la sévérité de la maladie (atteinte légère, modérée ou sévère) ainsi que la localisation de l'inflammation (proctite, gauche ou étendue). L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission profonde de la maladie, aux niveaux clinique, biologique et endoscopique, afin de limiter la progression et d'éviter l'intervention chirurgicale, nécessaire toutefois chez 20-30% des patients au cours de l'évolution de la maladie.

Pour les atteintes légères à modérées, la mésalazine (Pentasa®), acide-5-aminosalicylique, est introduit en première ligne en traitement d'induction puis d'entretien (7,49,50). Elle est efficace chez 70 à 90% des patients dans le maintien de la rémission. C'est un anti-inflammatoire de la muqueuse intestinale. Il existe en forme orale ou rectale. Son efficacité est attendue au bout de 2 à 4 semaines (7,51). Il est également possible d'utiliser des corticoïdes locaux, sous forme rectale pour les formes distales, et gastrorésistantes (budésonide) en traitement inducteur.

En cas de cortico-dépendance ou d'intolérance au 5-ASA, il est possible d'utiliser les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) pour maintenir la rémission. Ils sont déconseillés en traitement d'induction, ou du moins en monothérapie, du fait du délai d'action assez long. Ils sont de préférence à éviter chez les sujets de plus de 65 ans à cause de leurs effets indésirables (leucopénie, intolérance, toxicité hépatique) (51,52)

Pour les formes modérées à sévères ne nécessitant pas d'hospitalisation, un traitement d'induction par corticoïde prednisolone peut être introduit (51). Une réponse est obtenue chez 70% des patients, cependant 22% développent une dépendance aux corticoïdes durant la première année, et seulement la moitié maintiennent une rémission à leur arrêt (7). Les corticoïdes au long court sont à proscrire du fait de leurs effets secondaires importants, ainsi les patients doivent bénéficier le plus possible d'une épargne cortisonique. En cas d'échec aux traitements conventionnels, les anti-TNF α sont recommandés pour induire la rémission et à poursuivre en traitement d'entretien si efficaces.. L'infliximab serait supérieur à l'adalimumab et au golimumab dans l'induction d'une réponse clinique et endoscopique. L'association de l'infliximab et de l'azathioprine est recommandée, leur combothérapie montrerait une meilleure efficacité (7). Une autre alternative est le vedolizumab. Il serait d'ailleurs plus efficace que l'adalimumab. L'ustekinumab ou encore le tofacitinib, un inhibiteur des JAK sont d'autres options utilisées en pratique courante (51).

Pour les formes sévères nécessitant une hospitalisation, des corticoïdes IV sont privilégiés afin d'éviter la colectomie. Une bonne réponse est obtenue chez 70% des patients. Un traitement de sauvetage par infliximab, tacrolimus ou encore ciclosporine est à initier chez les patients non répondeurs de corticoïdes après 3 jours, les signes à surveiller étant les selles en nombres importantes et la présence de sang et la CRP qui reste élevée (7,49).

2.2 Autres pathologies traitées par adalimumab

D'autres pathologies peuvent nécessiter un traitement par adalimumab. Sont évoquées celles retrouvés dans notre population de patient : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie, uvéite et maladie de Verneuil.

2.2.1 Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est une maladie auto-immune, inflammatoire et chronique. Sa prévalence est élevée, touchant environ 0,5 à 1% de la population en Europe et en Amérique du Nord (53). Elle est caractérisée par une inflammation chronique des articulations et par une inflammation de la synovie. L'atteinte articulaire est représentée par une oligo-poly-arthrite chronique symétriques

L'inflammation au niveau de la synovie est provoquée par une activation immunitaire entraînant une infiltration de cellules de l'immunité innée (monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes) et de l'immunité adaptative (lymphocytes Th1, Th17, lymphocytes B, plasmocytes). L'atteinte articulaire est provoquée par une réponse agressive des fibroblastes, du catabolisme des chondrocytes et de l'ostéoclastogénèse synoviale.

De nombreuses cytokines et chemokines pro-inflammatoires interviennent pour déclencher et entretenir l'inflammation dont le $TNF\alpha$, l'IL6 et le *Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) (54). Elles activent les cellules endothéliales et entraînent l'accumulation des cellules immunitaires dans la synovie. Les fibroblastes activés, les lymphocytes T et B activés ainsi que les monocytes et les macrophages déclenchent la synthèse d'ostéoclastes via l'activateur du récepteur du facteur nucléaire κB ligand (RANKL) exprimé sur les lymphocytes T, B et les fibroblastes avec son récepteur RANK exprimé sur les macrophages, cellules dendritiques et les pré-ostéoclastes. S'en suit une altération de l'articulation. Le catabolisme des chondrocytes par stimulation des cytokines dégrade le cartilage.

Il existe aussi un versant auto-immun mis en évidence par la présence d'auto-anticorps, certains reliés à la pathogénicité comme le Facteur Rhumatoïde (FR) et les Anticorps Anti-Peptides Citrullinés (ACPA). Les PR séropositives ont un plus mauvais pronostic.

Les ACPA forment des complexes immuns avec des protéines contenant des antigènes citrullinés comme la vimentine, l' α -enolase, la fibronectine, le fibrinogène, les histones et le collagène de type II. Ces complexes activent le système du complément lié ou non au FR, entraînant notamment l'activation des ostéoclastes. Les ACPA peuvent également activer les macrophages (54).

La stratégie thérapeutique est de diagnostiquer la maladie le plus tôt possible pour démarrer le traitement rapidement et limiter la destruction articulaire. Le but est d'obtenir une rémission ou de maintenir la maladie à bas bruit.

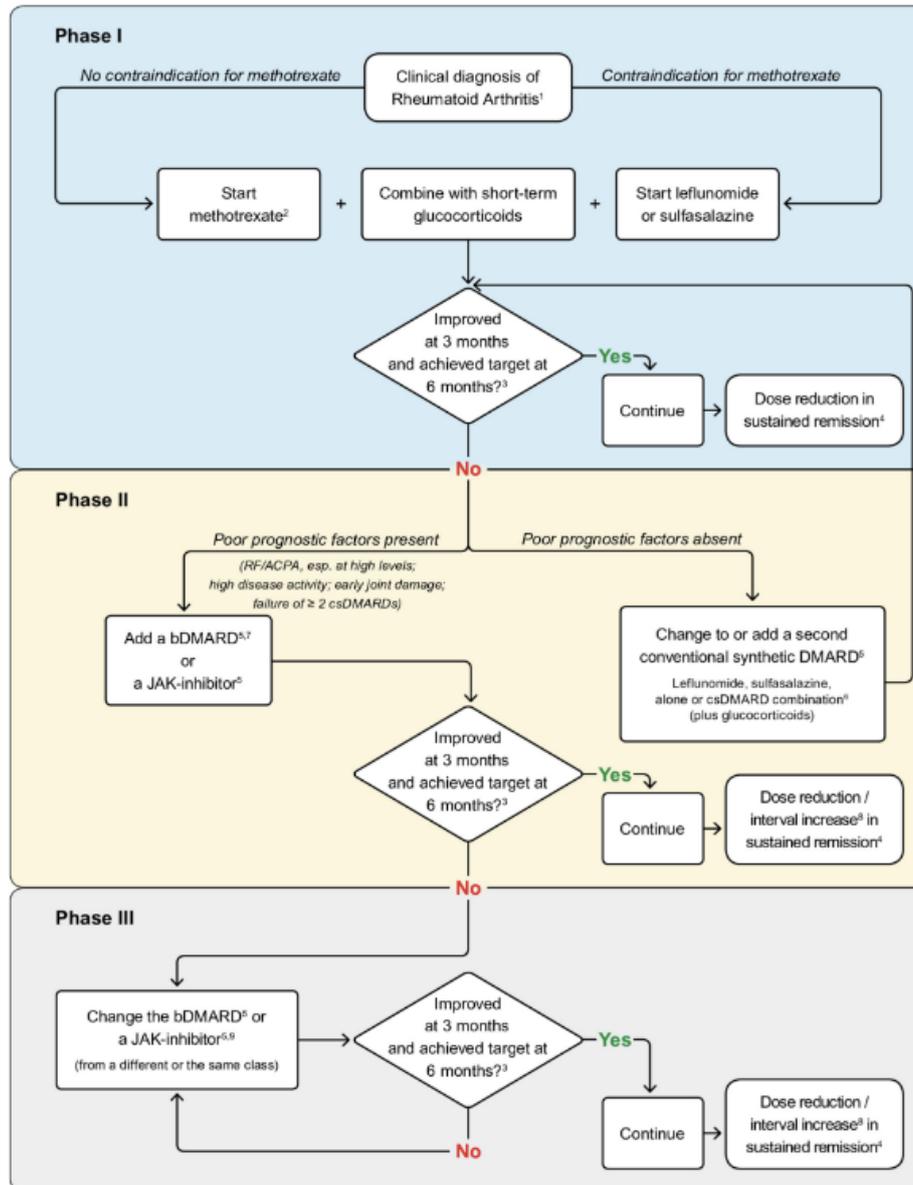


Figure 10 : Algorithme de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, *Recommandations EULAR 2019*

L'algorithme de prise en charge de l'European League Against Rheumatism (EULAR) selon leurs recommandations de 2019 est rapporté ci-dessous (Figure 10). L'utilisation des biothérapies (bDMARD : *biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) arrive en seconde ligne, après l'échec d'un DMARD synthétique type méthotrexate, molécule de référence pour le traitement de première ligne, chez les patients à mauvais pronostic (55). Les bDMARD utilisés dans la PR sont les anti-TNF α , le Rituximab un anti-CD20, le Tocilizumab anti-récepteur de l'IL6 et l'abatacept qui empêche la costimulation des lymphocytes T. Tous

ces traitements ont une efficacité similaire quand combiné au méthotrexate ou en monothérapie (54).

2.2.2 Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique touchant la peau. Elle est fréquente (plus de 60 millions de personnes touchées), ubiquitaire mais plus présente en Europe occidentale, avec une prévalence de 1,5%, contre une prévalence globale de 0,1%. Elle apparaît à tous les âges (âge médian d'apparition : 33 ans), touchant aussi bien les hommes que les femmes. C'est une maladie multifactorielle avec une prédisposition génétique (notamment le HLA-C*06 :02), des facteurs environnementaux déclenchant (stress, tabac, obésité, alcool). Elle peut être associée à des manifestations articulaires : l'arthrite psoriasique et sa pathogénicité induit souvent des dépressions et a d'importants impacts sociaux. Sa forme la plus courante est le psoriasis en plaque. Les plaques sont roses saumons sur peau blanche ou grise sur peau noire, bien démarquées. Elles peuvent apparaître partout mais sont plus fréquemment retrouvées sur les extenseurs des coudes et genoux, la région lumbosacrée et le scalp. Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'interrogatoire.

Concernant la pathogénicité, il existe une forte implication du $TNF\alpha$, l' $IFN\gamma$, l'IL-17 et l'IL22, l'IL23, ainsi que l'activation des kératinocytes, entraînant une hyperprolifération épidermique, la production de protéines anti-microbiens, de facteur de croissance et de chemokines. Ces facteurs induisent l'angiogenèse, l'infiltration des neutrophiles et l'augmentation des Th1 et Th17, entretenant l'inflammation (56).

L'arthrite psoriasique est présente chez 10 à 40% des patients, mais ce sont deux pathologies distinctes. L'atteinte est asymétrique et concerne les articulations interphalangiennes distales. On retrouve aussi l'enthesitis et l'inflammations des doigts.

De nombreux traitements existent pour traiter le psoriasis. Le choix se fait en fonction de la sévérité de la maladie, la présence ou non d'arthrite psoriasique et les autres pathologies du patients. Le traitement sera topique pour les psoriasis se limitant à 3-5% de la surface du corps : corticoïdes, vitamine D etc. Les patients peuvent également avoir recours à de la photothérapie. Pour les formes modérées à sévères, on peut utiliser des immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou la ciclosporine. Les biothérapies ont constitué une grande avancée pour le

traitement de ces formes. Quatre classes différentes sont utilisées : des anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab) , anti-IL17 (broladumab, ixekizumab, secukinumab), anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab), anti-IL12 et IL-23 (ustekinumab). L’adalimumab a démontré une efficacité dans le psoriasis et l’arthrite psoriasique. La société française de dermatologie recommande d’utiliser les biothérapies, en priorité l’adalimumab ou l’ustekinumab, en seconde ligne de traitement ou en cas de contre-indication aux traitements conventionnels (57). L’adalimumab est également efficace pour traiter l’arthrite psoriasique. Il y a une réduction du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) de 75% à 16 semaines chez 71% des patients.

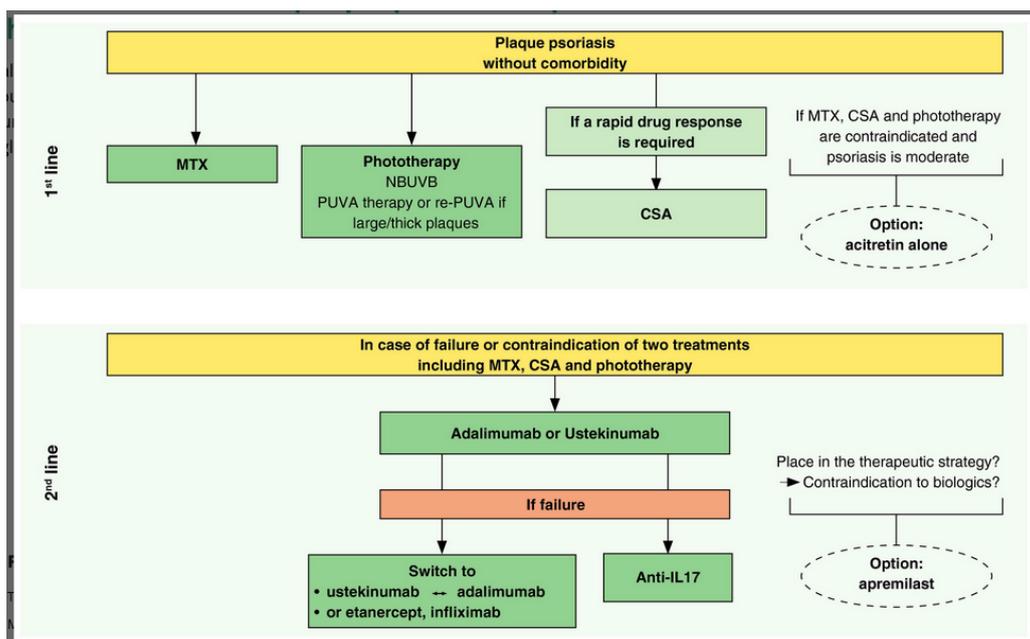


Figure 11 : Guidelines de la société française de dermatologie pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, Amatore et al, JEADV, 2019

2.3.3. Spondylarthrite axiale (SPA)

La spondylarthrite axiale (SPA), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) et la SPA non radiographique est une pathologie inflammatoire chronique causant de l’arthrite sur le squelette axial. La SA a une prévalence de 0,1 à 0,5% et est caractérisée par des dorsalgies inflammatoire causé par une inflammation des vertèbres et des anomalies osseuses (58,59). On peut aussi retrouver une atteinte périphérique, se caractérisant par de l’arthrite et de l’enthesis (58,59). Le HLA-B27 peut être associé à la SA. La SPA non radiographique est une forme moins grave. La SPA est associé aux MICI, au psoriasis et à l’arthrite réactionnelle dans 15-20% des cas (58).

Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore élucidé. Il résulterait d'une activité anormale des cellules présentatrices d'antigènes.

Le HLA-B27 activerait la production d'IL17 et d'IL-23. Les LT CD8 auto-réactifs reconnaîtraient également le HLA-B27. Il est aussi suggéré que le HLA-B27 produirait une réaction immunitaire provoquant une dysbiose intestinale et entraînant la production de cytokines inflammatoires, dont l'IL17, agissant sur les Th17, lymphocytes CD4 et CD8, les macrophages, les neutrophiles et l'induction de la synthèse d'IL17, 22 et de TNF α , responsables d'une partie de la pathogénicité.

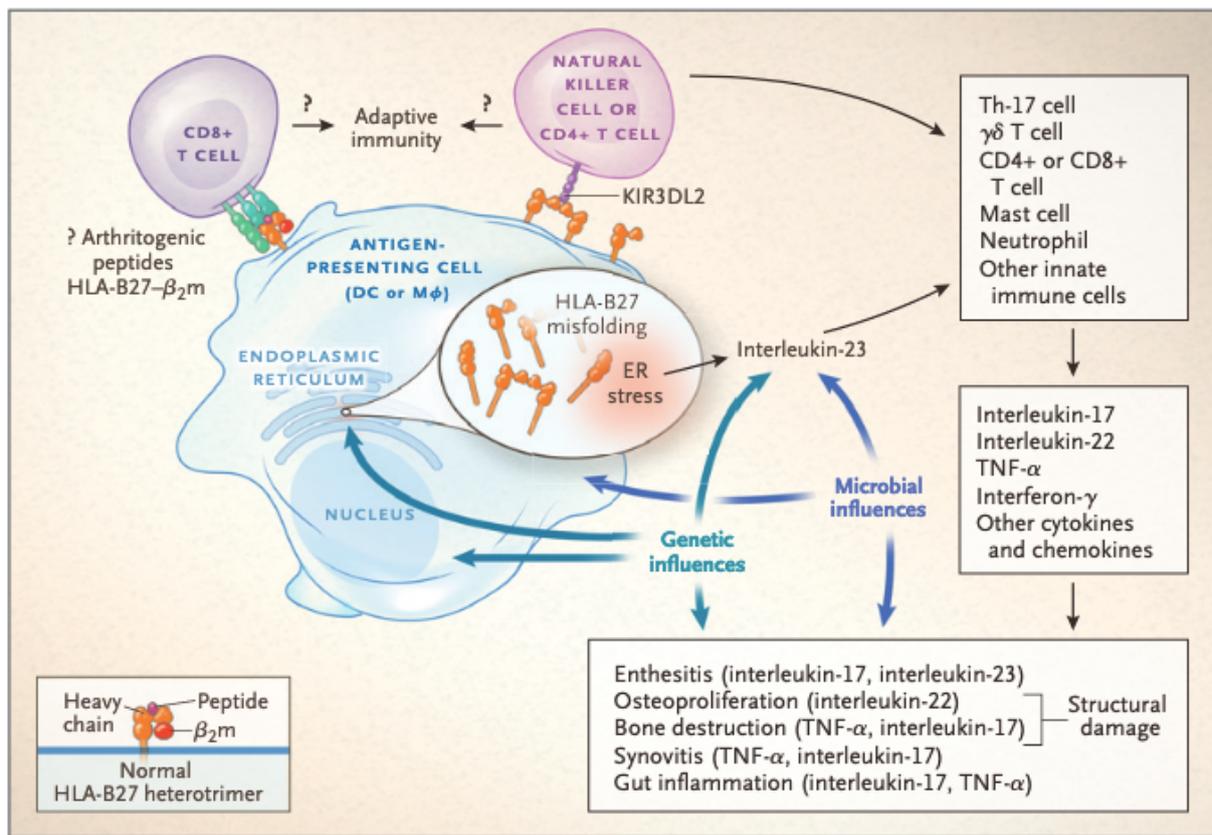


Figure 12 : Mécanisme physiopathologique de la SPA, d'après Taurog J.D., Lancet 2016

Concernant la prise en charge thérapeutique médicamenteuse, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le traitement de première intention pour la douleur et la rigidité. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés ou si les effets indésirables sont trop importants (cardiovasculaires, gastrointestinaux, rénaux), les anti-TNF α sont proposés. L'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab ont une efficacité similaire, avec une réponse chez 60% des patients pour la rémission des symptômes partielle ou totale (59). Le secukinumab, anti IL-17, est aussi une option thérapeutique (58).

2.2.4 Uvéite

L'uvéite regroupe un large panel de pathologies caractérisées par une inflammation à l'intérieure de l'œil. Il existe des uvéites infectieuses et des uvéites non-infectieuses. Ces dernières seraient médiées par l'immunité. Les uvéites non-infectieuses peuvent être liées à une maladie systémique, comme la SPA HLAB27+ (6-32% des patients), l'arthrite juvénile idiopathique et les MICI, ou non. Les uvéites touchent des patients de tous les âges et sont responsables de 10 à 15% des cécités dans les pays développés. La prévalence est estimée à environ 120 cas pour 100 000 habitants aux Etats-Unis. Le traitement doit être mis en place rapidement pour éviter les complications.. Pour les formes non infectieuses, il existe des traitements topiques ou systémiques, selon l'atteinte et la pathologie associée. En traitement topique on peut utiliser des corticoïdes locaux ou par injection dans l'œil ou par implant. Pour les traitements systémiques, les corticoïdes sont utilisés. Une alternative pour les patients qui ont besoin d'un traitement au long cours sont le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine. Les anti-TNF α sont également utilisés, en particulier l'infliximab et l'adalimumab qui présentent une efficacité similaire. Ils permettent d'éviter les rechutes d'uvéites chez les patients traités également pour SPA, Behçet et arthrite juvénile idiopathique (60).

2.2.5 Hidradénite suppurée (maladie de Verneuil)

L'hidradénite suppurée, ou maladie de Verneuil, est une maladie dermatologique inflammatoire chronique. Sa prévalence est estimée entre 0,05 et 4,1%. Elle est caractérisée par des lésions suppuratives récurrentes au niveau des follicules pileux. La cause serait une dérégulation du système immunitaire local. Il a été mis en évidence une augmentation d'IL1, de TNF, d'IL17, d'IL10, de caspase 1 dans les tissus, accompagnés d'un infiltrat de neutrophiles, monocytes et mastocytes. Les lésions sont susceptibles de s'infecter secondairement. L'inflammation entraîne la destruction tissulaire, libérant le contenu du follicule dans le tissu environnant, étendant l'inflammation. La cicatrisation entraîne une tunnelisation et des cicatrices sur la peau (61).

Concernant la prise en charge thérapeutique, des antibiotiques sont utilisés en local ou systémique pour traiter les infections secondaires et leurs propriétés immunomodulatrices (tétracyclines, ampicilline, ciprofloxacine, rifampicine, clindamycine). Les biothérapies sont aussi indiquées pour réduire l'inflammation, notamment les anti-TNF α . L'infliximab et l'adalimumab ont été particulièrement étudiés. Les résultats d'une méta-analyse montre que

l'infliximab et l'adalimumab montrent une efficacité. Pour l'adalimumab, une dose de 40mg toutes les semaines est plus efficace que toutes les 2 semaines. L'algorithme proposé à l'issue de cette méta-analyse recommande d'utiliser les anti-TNF α pour une symptomatologie avec abcès récidivants avec fistules et cicatrices, unique ou multiple et lésions non coalescentes (Stade Hurley II(62)) réfractaire à l'antibiothérapie. (61).

III. Les anti-TNF α et le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

3.1 Les anti-TNF α

3.1.1 Généralités

L'adalimumab, la molécule étudiée dans cette thèse, fait parti de la classe des anti-TNF α . Elle regroupe d'autres anticorps monoclonaux (infliximab, golimumab, certolizumab pegol) ainsi qu'une protéine de fusion (etanercept). Ce sont des biothérapies produits par génie biologique. Elles sont utilisés pour traiter les pathologies chroniques et inflammatoires, majoritairement : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, arthrite psoriasique, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique et psoriasis en plaque (détaillés ci-dessus).

Le premier anti-TNF α avoir obtenu une autorisation sur le marché en France est l'infliximab, en juillet 1999, par l'EMA – European Medicine Agency.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique. Le fragment Fc ainsi que la partie constante du fragment Fab est humain, alors que la partie variable est murine. Au fil des années, d'autres anti-TNF ont été développés, avec une humanisation des différents fragments des Ig. L'adalimumab est une molécule totalement humanisée, comme le golimumab, présentant une immunisation inférieure à l'infliximab. Le certolizumab pegol, petite molécule ne contenant qu'un fragment Fab, pégylé, permettant une meilleure solubilité et stabilité, limitant sa dégradation. L'etanercept est une protéine de fusion entre un fragment Fc humanisé et la partie extracellulaire du récepteur du TNF α humain(63).

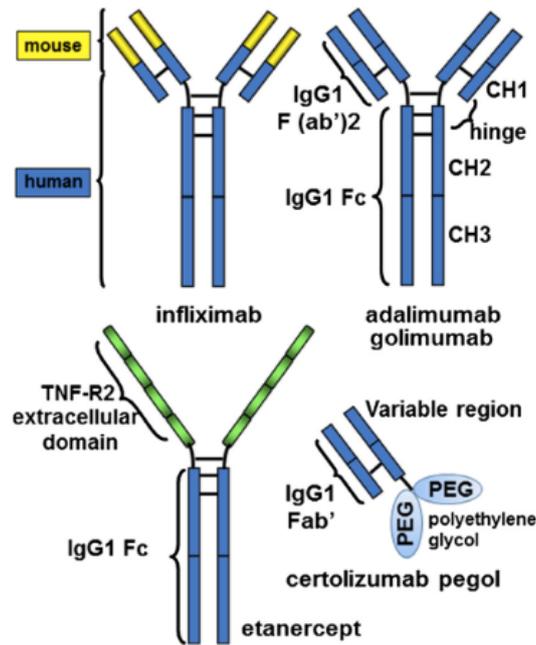


Figure 13 : Les anti-TNF et leurs différentes structures. *D'après Mitoma et al, Cytokine, 2018*

Depuis leur première mise sur le marché, la plupart des médicaments anti-TNF ont maintenant des biosimilaires commercialisés dans l'Union Européenne. Il est possible de développer un biosimilaire d'un médicament dès le moment où le brevet est tombé dans le domaine public, au bout de 10 ans. L'Agence Européenne des Médicaments définit les biosimilaires comme des molécules présentant une forte ressemblance à une molécule déjà commercialisée, appelée molécule de référence, mais dont la structure peut varier légèrement, ceci étant dû à son processus de fabrication complexe qui fait intervenir une machinerie vivante (cellules, organismes vivants). Ce point les différencie des médicaments génériques, qui ont eux exactement la même structure que la molécule active car synthétisés chimiquement (64). Lorsqu'il s'agit de protéine comme les anticorps monoclonaux, la séquence d'acides aminés ainsi que la structure tridimensionnelle doivent être identiques. Les différences sont minimes, on parle de « microhétérogénéité moléculaire ». Elle est d'ailleurs également présente dans un même lot d'une molécule. Un exemple est présenté ci-dessous (illustration 6). Ils ne doivent pas différer sur l'efficacité clinique et la sécurité qui seront évalués en phase III. La posologie et la voie d'administration sont également les mêmes. Les excipients, la présentation (exemple : poudre vs solution), et le dispositif administrateur peuvent varier. D'un point de vue réglementaire, un dossier de biosimilarité doit être fourni démontrant au moyen d'études comparatives la forte similarité de la structure chimique, de la fonction biologique, de

l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité, ainsi que de la pharmacocinétique. Généralement, une fois la biosimilarité démontrée, il n'est pas nécessaire de réitérer des essais cliniques pour prouver l'efficacité et la sécurité pour les indications déjà étudiées avec le médicament de référence, l'extrapolation est possible (65). Les médicaments génériques eux ne nécessitent qu'une démonstration de la bioéquivalence par étude pharmacocinétique. Le développement des biosimilaires est donc plus long. Le premier biosimilaire approuvé par l'EMA est l'Omnitrope® en 2006, biosimilaire du Genotonorm®, qui est de la somatotropine.

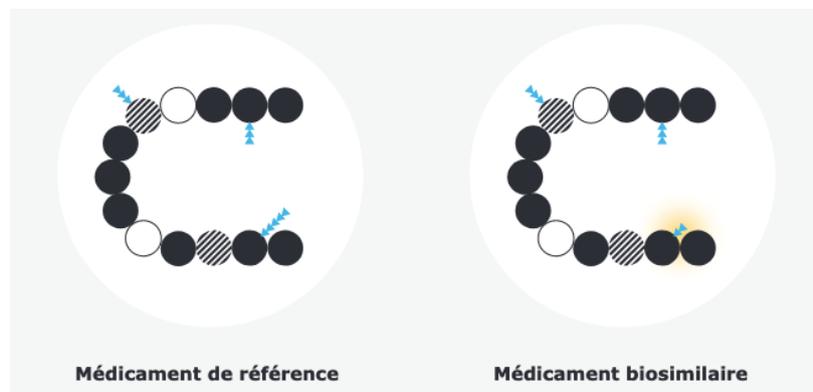


Illustration 6 : Microhétérogénéité moléculaire des biomédicaments, EMA *Les médicaments biosimilaires dans l'UE*. Ici un exemple sur la glycolysation (ombre jaune) qui varie légèrement par rapport au médicament de référence. La séquence d'acides aminés et l'activité doivent rester identiques.

L'intérêt des biosimilaires réside dans un caractère économique et d'accessibilité. Ils sont développés pour être moins coûteux, et augmenter le nombre de patients pouvant y avoir accès.

Concernant leur utilisation, les biosimilaires sont interchangeables entre eux et avec la molécule de référence, sur prescription médicale. Le choix et changement est un acte médical et se fait à la discrétion du prescripteur, à 3 conditions :

- Informer le patient et recueillir son accord
- Assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement
- Assurer une traçabilité : le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient (66).

Tableau 6 : Les différents anti-TNF disponibles en France en 2022

Molécule	Médicament de référence® et biosimilaires®(67)	Date AAM européenne du médicament réf.	Structure
Infliximab	Rémicade Inflixtra, Remsima, Flixabi, Zessly	Août 1999	Ac monoclonal chimérique IgG1 kappa
Adalimumab	Humira Amgevita, Amsparity, Hukyndra, Hefiya, Idacio, Imraldi, Kromeya, Hulio, Hyrimoz, Libmyris, Solymbic, Yuflima,	Septembre 2003	Ac monoclonal humain kappa IgG1 kappa
Golimumab	Simponi	Octobre 2009	Ac monoclonal humain IgG1 kappa
Etanercept	Enbrel Benepali, Erelzi, Lifmior, Nepexto	Février 2000	Protéine de fusion du récepteur p75 (TNFR2)
Certolizumab pegol	Cimzia	Octobre 2009	Fragment Fab' humain pegylé

3.1.2 Mode d'action des anti-TNF α

3.1.2.1 Rôle du TNF α

Le TNF α est une cytokine ayant des effets pléiotropiques sur une grande variété de cellules. Il est sécrété principalement par les macrophages et les LTh1. Il existe sous deux formes, membranaire (TNFm) et soluble. La forme membranaire est clivée pour donner la forme soluble. Il existe deux récepteurs aux TNF α , le TNFR1 (p55) qui lie le TNF soluble principalement, et le TNFR2 (p75) qui lie le TNFm. Le TNFR1 active une voie de mort cellulaire dépendante de la caspase 8, qui induit l'activation du facteur de transcription NF κ B, responsable de l'activation de la réponse immunitaire innée, pouvant avoir un rôle anti-apoptotique. Le TNFR2 active des voies pro-inflammatoires et de survie cellulaire.

L'activation excessive et inappropriée des voies dépendantes du TNF entraîne une inflammation chronique (23,68,69).

3.1.2.2 Mécanismes généraux

Tous les anti-TNF α bloquent l'action du TNF en se liant à la cytokine, l'empêchant de jouer son rôle dans la signalisation cellulaire. L'adalimumab se lie au TNF α soluble et neutralise son activité en bloquant les récepteurs p55 et p75 à la surface cellulaire. Il régule aussi les niveaux des molécules d'adhésion responsable de la migration leucocytaire (70). L'infliximab se lie au TNF α soluble et transmembranaire dans le plasma et les tissus, bloquant ainsi son activité. Il ne se lie pas au TNF β . Le golimumab, en se liant au TNF α , neutralise l'expression induite par le TNF α des E-sélectines (molécules d'adhésion), des molécules d'adhésions vasculaires intercellulaires VCAM-1 et les molécules d'adhésion intercellulaires ICAM-1 des cellules endothéliales. Le golimumab entraîne une inhibition de la sécrétion des IL6, IL8 et GM-CSF induite par le TNF α *in vitro*.

Ces trois molécules, de part leur structure d'IgG1, agiraient également par des mécanismes dépendant de la liaison au fragment Fc et ses fonctions effectrices. La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) se déroulerait comme suit : l'anticorps se lie à un épitope (ici le TNFm) d'une cellule cible, le complément se lie à l'anticorps et déclenche la cascade du complément, menant à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) qui entraîne la lyse cellulaire. L'autre grand mécanisme est la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). La liaison à la cellule cible entraîne le recrutement de lymphocyte NK qui induit la lyse cellulaire par libération d'enzymes comme les granzymes et perforines . L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab, possédant la fraction Fc des IgG1 sont capables d'activer le complément et le récepteur à la fraction Fc (63,71), ce qui n'est pas le cas du certolizumab (23). Ces mécanismes ont été mis en évidence *in vitro* sur des cellules exprimant fortement le TNFm pouvant ainsi participer au mécanisme anti-inflammatoire (23).

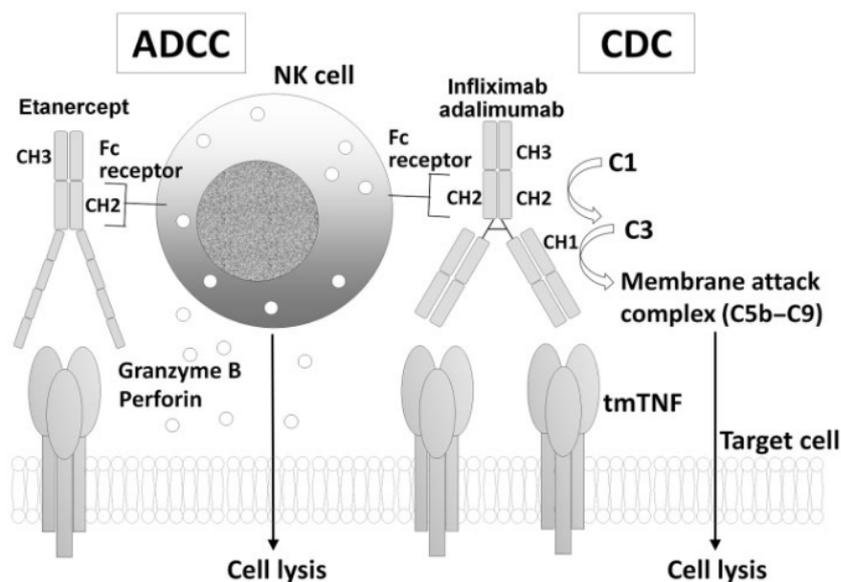


Figure 14 : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps et cytotoxicité dépendante du complément par les anti-TNF, *Horiuchi et al, Rheumatology, 2010*

Le certolizumab pegol neutralise les TNF α solubles et transmembranaires de façon dose-dépendante. Il inhibe la formation de TNF α induite par le lipopolysaccharide et d'interleukine-1 β dans les monocytes (23). Il n'a cependant pas démontré de supériorité par rapport au placebo pour l'induction d'une rémission chez les patients atteints de MC. A noter que pour les patients répondeurs, le taux de rémission était supérieur au placebo durant la phase d'entretien. Ce défaut d'efficacité par rapport à d'autres molécules pourrait être dû à son absence d'interactions avec les récepteurs Fc (23).

3.1.2.3 Mécanismes d'action sur les MICI

Les anti-TNF α induirait deux mécanismes conduisant à la cicatrisation de la muqueuse dans les MICI : l'apoptose des lymphocytes T de la lamina propria

Il a été démontré qu'il se produit une apoptose de lymphocytes T après administration d'anti-TNF α dans la lamina propria. Par contre, cela reste encore incertain si ce phénomène est directement induit par les anti-TNF, ou s'il s'agit seulement d'une conséquence de la résolution de l'inflammation. Les hypothèses sont les suivantes. Les anti-TNF α empêcheraient le clivage du TNFm en TNF, le TNF ne pourrait donc pas exercer son action anti-apoptotique ou alors les anti-TNF inhiberaient la fonction du TNFR II sur les monocytes, qui ont une action protectrices sur les lymphocytes CD4 (23).

L'autre mécanisme mis en jeu serait médié par le Fc γ R. Levin et al ont utilisé les *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PMBC) de deux donneurs, pour une méthode « MLR » (mixed lymphocyte reactions), pour mettre en évidence que l'infliximab et l'adalimumab diminueraient la prolifération cellulaire par le biais des TNFm exprimés sur les lymphocytes T et monocytes par un mécanisme Fc. Ils ont observé que l'adalimumab et l'infliximab induisent in vitro une population de macrophages de type M2 CD14⁺ CD206⁺ intervenant dans la guérison des lésions par médiation des effets anti-prolifératifs. Ils ont aussi remarqué que l'azathioprine potentialise l'induction des macrophages M2 par l'infliximab, et que ces macrophages sont plus immunosuppresseurs que ceux générés par l'infliximab seul. Ces macrophages CD206⁺ ont aussi été retrouvés chez les patients ayant une réponse endoscopique, mais pas chez les non-répondeurs (23).

3.1.2.4. Cas de l'etanercept

L'etanercept jouerait le rôle d'inhibiteur compétitif à la liaison du TNF à ses récepteurs, l'empêchant de les activer et d'exercer leurs fonctions (72). L'etanercept est capable d'induire la CDC et l'ADCC mais de façon réduite par rapport à l'adalimumab et l'infliximab, ceci étant probablement dû à l'absence du fragment CH1 liant le complément.

L'etanercept n'a pas démontré d'efficacité dans la MC par rapport à un groupe placebo. De plus, il a été constaté une incidence élevée de nouveaux cas de MC chez des patients traités par etanercept pour arthrite juvénile idiopathique, PR ou spondylarthrite ankylosante. Le mécanisme avancé est que l'etanercept, étant un récepteur TNFR_{II} soluble non spécifique au TNF, il inhibe la lymphotoxin- α , cytokine clé dans la régulation du système immunitaire des muqueuse qui intervient dans la réponse lymphoïde, la sécrétion des IgA, production de l'IL-22 qui a un rôle protecteur envers les tissus (23).

3.1.2 Immunogénicité

La prise d'anticorps monoclonaux thérapeutique peut entraîner la formation d'anticorps anti-médicament (AAM) par le patient, c'est l'immunogénicité. Ces anticorps peuvent être transitoires ou permanents, et entraîner une perte de réponse secondaire au traitement car ils neutralisent la molécule qui ne peut donc plus exercer son activité. En effet, une étude de Van Schie *et al* a démontré que les anticorps produits contre l'adalimumab, le golimumab, le

certolizumab et l'infliximab sont neutralisants à plus de 90% (73) car ils se lient sur la région qui lie le TNF « antigen-binding-site » (Figure 15).

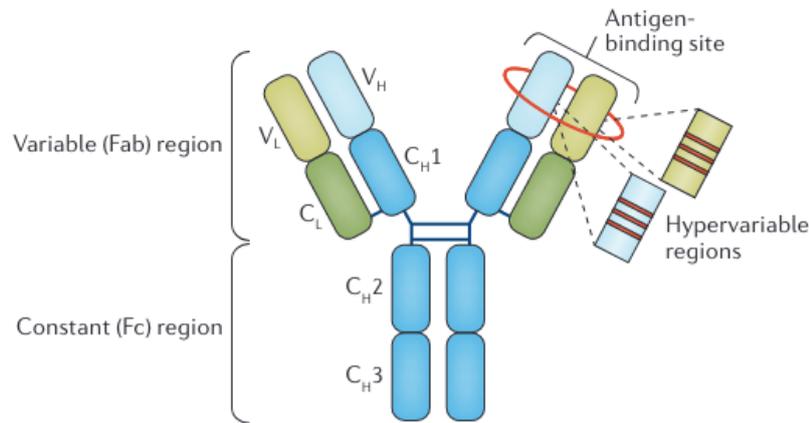


Figure 15 : Représentation schématique d'une immunoglobuline. D'après Kalden et al, *Nature Reviews Rheumatology*, 2017

Tous les anti-TNF α sont potentiellement immunogène. Une méta-analyse réalisée par Thomas et al en 2013 a étudié la formation des AAM dans 68 études regroupant 14651 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, MICI ou spondyloarthrite et leur impact sur l'efficacité du traitement. Au total, 12,7% des patients ont développé des AAM, toute molécule confondue. Le plus fort pourcentage d'immunogénicité a été retrouvé chez les patients traités par infliximab (25,3%), probablement en lien avec sa composition chimérique, suivi de l'adalimumab (14,1%), du certolizumab (6,9%), du golimumab (3,8%) et enfin de l'éta nercept (1,2%), molécule peu immunogène. La probabilité de diminution de la réponse clinique quand des AAM étaient présents était de 67% au total, 58% avec l'infliximab, 87% avec l'adalimumab et 58% avec le golimumab (elle n'a pas été étudiée avec l'éta nercept, ni avec le certolizumab, car les données étaient insuffisantes). L'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs comme le méthotrexate, le 6-mercaptopurine, l'azathioprine diminue le risque de développer des AAM de 74%. Enfin, il a été mis en évidence que les patients présentant des AAM sont plus susceptibles de faire des réactions durant les perfusions d'anti-TNF α ou au point d'injection (74).

Selon l'anti-TNF utilisé, le type d'anticorps produit n'est pas le même. Un patient traité par infliximab développe des anticorps humain anti-souris (HAMA) du fait de la structure chimérique de l'anticorps, un patient traité par adalimumab, golimumab et certolizumab,

molécules totalement humanisées, développe des anticorps humain anti-humain (HAHA), et un patient traité par etanercept peut développer des anticorps contre la jonction entre le récepteur au TNF et le domaine Fc de l'IgG (75).

Ces anticorps peuvent aussi induire des effets indésirables cliniques pour le patient. Les effets indésirables recensés suite à la présence d'AAM sont des réactions aiguës suites à la perfusion ou des réactions au site d'injection ainsi que des exanthèmes maculopapuleux disséminés (74,76).

Les anti-TNF α semblent particulièrement immunogènes par rapport à d'autres biothérapies. Le taux de formation d'AAM avec l'ustekinumab est inférieur à 5% (40)

Il a été montré dans de nombreuses études que la présence d'AAM augmente la clairance du médicament. Résultant en une baisse de concentration, et donc d'efficacité. Bartelds *et al* ont étudié le phénomène chez des patients atteints de PR traités par adalimumab. Vingt huit pourcent des patients ont développé des AAM sur une période de 3 ans, dont 67% durant les 28 premières semaines de traitements. Ils avaient une concentration plasmatique significativement plus basse (environ 5 mg/L) que les patients sans AAM (12 mg/L). Le traitement était aussi plus souvent interrompu pour inefficacité que chez les groupes sans AAM (38% vs 14%) (77). Dans l'étude PANTS (Personalised anti-TNF therapy in Crohn's disease study) réalisée chez des patients ayant une MC active, naïf d'anti-TNF et mis sous infliximab ou adalimumab, 26,8% des patients ayant eu l'adalimumab ont eu un échec primaire (semaine 14), et 34,1% des patients restants ont eu un échec secondaire (semaine 54). Les facteurs les plus importants dans l'échec primaire étaient la concentration du médicament et celle de l'AAM (41).

3.1.3 Bilan pré-thérapeutique

Du fait de potentiels effets indésirables graves, avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il est important d'effectuer un bilan médical pré-thérapeutique.

Seront recherchés :

- Une infection active ou latente de tuberculose, par test dermique à la tuberculine ou IGRA test et radio pulmonaire. En cas d'infection active ou latente, une antibiothérapie anti-tuberculeuse est instaurée

- Une infection au VIH
- Une infection au virus de l'hépatite B (Ag HbS, anticorps anti HBc, anticorps anti-HbS), car une réactivation est possible chez les patients atteintes d'une hépatite B chronique
- Une infection au virus de l'hépatite C
- Une infection à l'Epstein Barr Virus (EBV)
- Une grossesse chez les femme en âge de procréer
- Les sérologies CMV (cytomegalovirus), VZV (varicelle zona virus) en l'absence d'antécédent connu de varicelle, hépatite A et rougeole sont optionnelles.

Les contre-indications seront à rechercher et éliminer (voir 3.2.3).

La mise à jour du calendrier vaccinal devra être faite, pour limiter les infections chez des patients plus susceptibles. Les vaccins contre le pneumocoque, la grippe, l'hépatite B sont recommandés. Le vaccin contre HPV (Human Papillomavirus) peut être proposé chez les patients jeunes. Concernant les vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune), ils sont possibles jusqu'à 3 semaines avant le début du traitement. Ils sont contre-indiqués sous traitement (70,78).

3.2 Adalimumab (ADA)

3.2.1 Généralités

L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant IgG1, possédant une chaîne légère de type kappa. Il est produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) et a une structure identique aux IgG humaines (71).

Son administration se fait par voie sous-cutanée, par dispositif avec seringue ou stylo pré-rempli. Il existe sous trois dosages, 20, 40 et 80 mg. Il se conserve au froid à des températures comprises entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

Après éducation thérapeutique adaptée – les deux premières injections se déroulent le plus souvent en milieu hospitalier -, le patient peut s'auto-administrer le traitement. La dispensation se fait également en officine.

3.2.2 Indications

En France, les indications comprises dans l'AMM (AMM européenne) sont les suivantes :

- Arthrite juvénile idiopathique, à partir de 2 ans pour la forme polyarticulaire, à partir de 6 ans pour celle liée à l'enthésite.
- Psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez l'adulte, sévère chez l'enfant à partir de 4 ans
- Maladie de Crohn active modérée à sévère, à partir de 6 ans
- Uvéite antérieure chronique non infectieuse, à partir de 2 ans
- Hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) de l'adolescent à partir de 12 ans et de l'adulte
- Rectocolite hémorragique, à partir de 6 ans
- Polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate
- Uvéite non infectieuse, à partir de 2 ans

Les posologies habituelles sont résumées dans le tableau 7:

Tableau 7 : Posologies de l'adalimumab. D'après le résumé des caractéristique produit de l'Humira (70).

Pathologies	Poids	Fréquence de prise	Délai de réponse clinique attendu
<i>Arthrite juvénile idiopathique</i>	10 à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines	12 semaines
	30 kg	40 mg toutes les 2 semaines	
<i>Arthrite liée à l'enthésie</i>	15 à < 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines	16 semaines
	30 kg	40 mg toutes les 2 semaines	
<i>Psoriasis</i>	15 à < 30 kg	S1 20 mg, S2 20mg puis 20mg toutes les 2 semaines	16 semaines Optimisation à 40/semaine ou 80 toutes les 2 semaines possible
	30 kg	S1 40mg, S2 40 mg puis 40 mg toutes les 2 semaines	
	Adulte	S0 80mg puis 40mg toutes les 2 semaines	
<i>Maladie de Crohn</i>	< 40 kg	S0 40 mg, S2 20mg OU si besoin d'une réponse rapide S0 80 mg, S2 40 mg Puis 20 mg toutes les 2 semaines	12 semaines Possibilité de rapprocher à 1 injection par semaine en cas de réponse insuffisante
		40 kg	
	Adulte	S0 80 mg, S2 40 mg OU si besoin d'une réponse rapide S0 160 mg, S2 80 mg Puis 40 mg toutes les 2 semaines	12 semaines Optimisation à 40/semaine ou 80 toutes les 2 semaines possible
		<i>Hidrosadénite suppurée</i>	

			Optimisation à 40/semaine ou 80 toutes les 2 semaines possible
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	Adulte	S0 160mg, (ou 80mg J1et J2), S2 80mg puis 40mg toutes les 2 semaines ou 80mg toutes les 2 semaines	12 semaines
	Adulte	40mg toutes les 2 semaines Ou 40mg toutes les semaines ou 80mg toutes les semaines en cas de perte d'efficacité	12 semaines Optimisation à 40mg par semaine ou 80mg toutes les 2 semaines possible
<i>Rectocolite hémorragique</i>	< 40 kg	S0 80mg, S2 40mg puis 40 mg toutes les 2 semaines	8 semaines
	30 kg	S0 160 mg (J1 4x40 ou J1 2x40 et J2 2x40), S2 80mg, puis 40 mg toutes les 2 semaines	
<i>Uvéite</i>	Adulte	S0 160mg (J1 2x80 ou J1 80 et J2 80) Puis 40 mg toutes les 2 semaines	2 à 8 semaines Optimisation à 40/semaine ou 80 toutes les 2 semaines possible
	< 30 kg	20 mg toutes les 2 semaines + Méthotrexate +/- Dose de charge 40 mg une semaine avant	
	30 kg	40 mg toutes les 2 semaines + Méthotrexate +/- Dose de charge 80 mg une semaine avant	
	Adulte	S0 80mg puis 40mg toutes les 2 semaines à partir de S2	

Dans certaines maladies comme la MC et la RCH, les doses d'induction sont préconisées pour atteindre l'état d'équilibre (au niveau des concentrations) et donc une efficacité plus rapidement.

3.2.3 Contre-indications

Les contre-indications absolues sont peu nombreuses. En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, le médicament ne doit pas être administré. Un bilan infectieux doit être réalisé au préalable, car l'adalimumab est contre-indiqué en cas de tuberculose évolutive ou autres infections sévères (sepsis, infections opportunistes). Le médicament ne peut pas être donné chez les patients en insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA III et IV). Il est également contre-indiqué en cas d'antécédant récent de cancer (< 5 ans) à l'exception des carcinomes baso-cellulaires et de la dysplasie du col accessible à une surveillance, ainsi que dans les pathologies démyélinisantes (70,78).

3.2.4 Effets indésirables (EI)

Plutôt bien toléré, l'ADA présente néanmoins des effets indésirables. Les plus couramment rencontrés sont les réactions au point d'injection (érythème, prurit, saignement, douleur, tuméfaction) chez 12,9% des patients (70), dues ou non à la présence d'AAM. D'autres symptômes d'hypersensibilité peuvent apparaître (rash, éruption cutanée) voire des réactions anaphylactiques mais très rarement. Les patients présentent fréquemment des symptômes généraux comme des céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

On note aussi le développement d'infections respiratoires hautes et basses (pneumonie, sinusite, rhinopharyngite ainsi) et de tuberculose. La plupart des cas de tuberculose surviennent dans les huit mois après le début du traitement, suggérant une réactivation de tuberculose latente (70).

On retrouve aussi des EI hématologiques à type de leucopénie y compris neutropénie ou alors leucocytose ainsi que de l'anémie et thrombopénie. Les pancytopénies sont rares (70,79).

Les anti-TNF α aggravent les insuffisances cardiaques, expliquant leur contre-indication dans ce cas. Ils seraient aussi lié au développement de cancer, lymphomes et maladies lymphocytaires prolifératives. Sur le bilan biologique, il peut apparaître une élévation des transaminases hépatiques, ainsi que des anticorps anti-nucléaires (79).

3.2.5 Interactions médicamenteuses

L'association de l'adalimumab avec l'anakinra, l'abatacept ou l'etanercept n'est pas recommandée. Il a été observé un accroissement des infections graves sans bénéfice clinique supplémentaire (70).

3.2.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'adalimumab a été classé par la Food and Drug Administration (FDA) dans la catégorie B classant les médicaments selon leur profil de sécurité durant la grossesse, sur la base d'études observationnelles de case reports et de cohortes réalisées au fil de son utilisation. La catégorie B se définit comme suit : « Les études sur la reproduction animale n'ont pas démontré de risque fœtal, mais il n'y a pas d'études adéquates et contrôlées chez les femmes enceintes OU les études sur la reproduction animale ont montré des effets indésirables, mais des études adéquates et contrôlées chez les femmes enceintes n'ont pas démontré de risque pour le fœtus durant le premier trimestre de grossesse, et il n'y a pas de preuve de risque dans les semestres suivants. » (71). Il n'y a donc pas de risque décrit.

Les recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) en France vont également dans ce sens :

- Concernant les femmes en âge de procréer, il est recommandé qu'elles soient sous contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après.
- Pendant la grossesse, en cas de nécessité, le traitement peut être poursuivi. Il n'a pas été rapporté d'effet tératogène. En effet, l'adalimumab, ayant une analogie structurelle avec les IgG1 semble se comporter de la même manière et ne passe dans le placenta qu'à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), soit après l'organogénèse qui se termine à 10SA. Au-delà, l'adalimumab passe dans le placenta mais il n'a pas été reporté d'effets indésirables chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans. Si possible, le traitement doit être stoppé pour le dernier trimestre, afin de permettre une élimination totale avant l'accouchement.
- Des précautions sont à prendre avec les vaccins vivants inactivés (BCG, rougeole, oreillon, rubéole, rotavirus...) chez le nouveau-né exposé in-utéro. Ils sont à repousser jusqu'à ce que l'enfant ait éliminé tout l'anticorps monoclonal.
- L'allaitement est possible sous adalimumab, la concentration dans le lait maternel étant très faible (0,1-1% des taux sériques maternels) voire indétectable (80), et indétectable dans le sang des enfants allaités par des mères traités. Administrées par voie orale, les IgG subissent une protéolyse intestinale.
- Il n'existe pas de données sur les effets de l'adalimumab sur la fertilité, mais il ne semble pas y avoir de problème de fertilité imputable à cette molécule à ce jour (70,81).

3.2 Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'adalimumab

Le suivi - ou monitoring - pharmacologique des anti-TNF α , dont l'adalimumab, s'effectue le plus souvent par dosage couplé du médicament et des anticorps anti-médicament (AAM). C'est une analyse hors nomenclature donc non remboursée. Il est toutefois particulièrement intéressant pour cette molécule car sa pharmacocinétique, notamment sa clairance, varie en fonction du patient. Elle se trouve par exemple augmentée en cas de présence d'AAM, chez les hommes, avec une albumine basse, une CRP élevée et un fort Indice de Masse Corporelle (IMC) (82). Le STP est donc important pour vérifier que la concentration cible est atteinte et que des AAM, responsables d'échec thérapeutique, sont absents.

3.2.1 Indication

L'intérêt du STP pour les anti-TNF α est encore sujet à débat. L'European Crohn's and Colitis' Organisation (ECCO) ne retient pas de bénéfice hormis un bénéfice médico-économique à son utilisation dans ces recommandations de 2017 et 2020 pour la MC et RCH respectivement (40,49). Cependant, en 2021, des experts ont été réunis et ont émis des recommandations consensuelles à son sujet publiées dans l'*American Journal of Gastroenterology* (82), basées sur une revue de la littérature de nombreuses études sur son utilisation et leurs expertises sur les MICI et le TDM, démontrant son utilité.

Deux approches cliniques existent dans le TDM : le suivi « réactif » ou le suivi « pro-actif ». Contrairement à l'infliximab dont l'administration intra-veineuse se déroule en milieu hospitalier, la prise d'adalimumab se fait par injection sous-cutanée, la plupart du temps de façon autonome par le patient (hormis les deux, trois premières injections qui sont faites à l'hôpital pour l'éducation thérapeutique et l'évaluation de la tolérance au traitement). Le monitoring n'est donc pas systématique. La pratique courante consiste en l'évaluation de l'adalimumabémie quand le patient présente des signes de rechute, pouvant évoquer un échec thérapeutique, qu'il soit primaire, c'est-à-dire que le patient n'a jamais répondu à la molécule, cela concerne 30% des patients atteints de MICI, ou secondaire, qui signifie une perte de réponse après une bonne réponse initiale, rencontré chez 50% de ces patients (76,82). C'est le suivi « réactif ». Ces échecs peuvent être dus à un sous-dosage de médicament de par la présence, d'AAM ou alors un dosage non adapté par rapport au patient et au stade de sa maladie (IMC, statue inflammatoire etc.). Une autre indication à ce dosage est de vérifier l'absence d'anticorps anti-médicament avant de ré-introduire l'adalimumab pour un patient non naïf pour ce traitement ou éventuellement sa classe thérapeutique. Cheifetz *et al* ont publié en 2021 des recommandations obtenues par consensus de gastro-entérologues experts dans le domaine des MICI et du TDM. Concernant le suivi réactif, les experts s'accordent sur le fait qu'il doit être réalisé chez les patients en échec clinique primaire ou secondaire confirmé (signes cliniques, biologiques et endoscopiques ou d'imagerie) (82).

Le suivi pro-actif consiste en une surveillance régulière et systématique de la concentration d'adalimumab et d'anti-adalimumab, avec un objectif de concentration cible de médicament à atteindre (82). D'après le consensus d'experts, le TDM pro-actif montre particulièrement un intérêt lors de la phase d'induction car les patients ont une maladie active au démarrage du

traitement ce qui peut causer une clairance augmentée. Le TDM devrait être également réalisé au moins une fois pendant la phase d'entretien. Différentes études montrent qu'il est important que la concentration soit dans la cible et non trop basse pour obtenir une bonne efficacité et limiter la formation d'AAM (82).

Après la nécessité d'un suivi réactif, il est recommandé qu'un suivi proactif soit mis en place, afin de vérifier que tout changement thérapeutique soit adapté. De plus, il a été montré que quand l'anti-TNF α est utilisé en monothérapie, l'utilisation du TDM proactif montre une meilleure efficacité de traitement que les anti-TNF α non-optimisés seul ou avec immunomodulateur (82).

3.2.2 Techniques de dosage

3.2.2.1 Généralités

Pour mesurer les anticorps anti-médicament, il existe deux types de dosages : le dosage sensible au médicament ou le dosage dit tolérant.

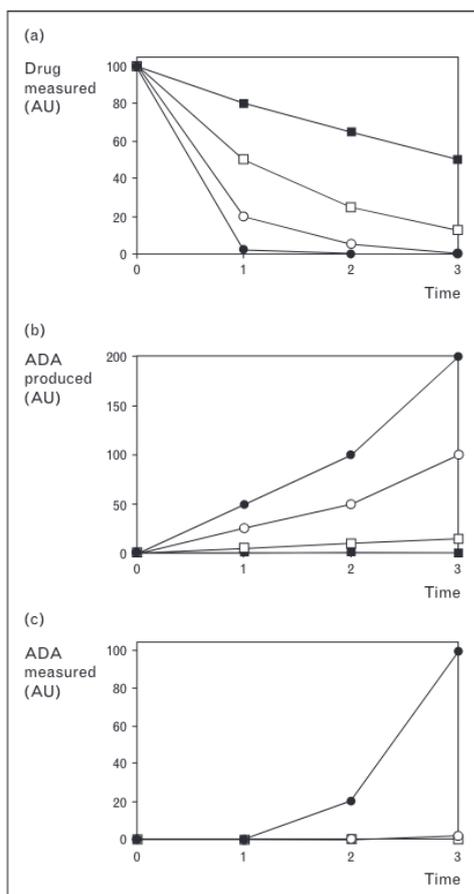


Figure 16 : Relation entre la concentration de médicaments et anti-médicaments. *Wolbink G. J. et al 2009*
a) Mesure du médicament b) AAM produits c) AAM mesurés
Carrés noirs : pas d'AAM ; Carrés blancs : AAM en quantité insuffisante pour « éliminer » tout le médicament ; Cercles blancs : AAM en quantité suffisante pour éliminer tout le médicament ; Cercles noirs : pas de médicament mesurable, il est rapidement éliminé par les AAM

En effet, il existe des interférences pour la recherche d'AAM car ils sont présents sous deux formes : liée au médicament et non liée. La forme liée est difficile à atteindre par l'anticorps anti-AAM de par sa conformation (le site de liaison à l'anticorps est déjà lié au médicament présent dans le sérum du patient) et de ce fait seule la forme non liée est reconnue. En cas de faible quantité d'AAM, la quantité d'ADA sera plus grande et par conséquent tous les AAM seront liés et donc indétectables par la technique. Les dosages « sensibles » au médicament sous-estiment la quantité d'AAM.

Ce principe est expliqué dans la Figure 16. Les concentrations mesurées de médicament et d'anticorps anti-médicament sont inversement corrélées. Quand le médicament est en excès par rapport aux AAM, la quantité d'AAM détectée est faible voire non mesurable. Quand les concentrations s'équilibrent, les deux molécules sont indétectables. Quand l'anti-médicament est en excès par rapport au médicament, ce dernier n'est plus mesurable tandis que les taux d'AAM sont importants.

3.2.2.2 *Les différentes méthodes de dosage*

Quatre grandes méthodes de dosages existent pour mesurer les AAM : l'ELISA capture, l'ELISA bridging, la radio-immunoanalyse et l'Homogenous Mobility Shift Assay (HMSA)

- **Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) capture**

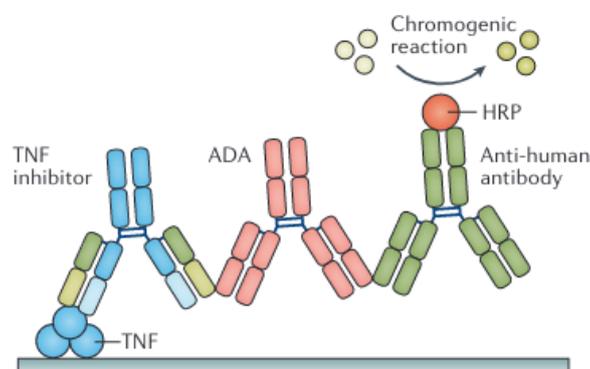


Figure 17 : ELISA Capture, Kalden et al, Nature Review Rheumatology, 2017

Du TNF α est lié à du de l'anti-TNF α sur le support. L'AAM du patient se lie à l'anti-TNF α . La révélation est faite par liaison d'un second anticorps anti-anticorps humain lié à l'HRP (peroxydase de Raifort), permettant une réaction chromogène.

- **Bridging ELISA**

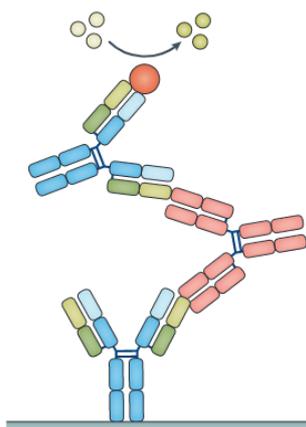


Figure 18 : Bridging ELISA, Kalden et al, Nature Review Rheumatology, 2017

L'anti-TNF est directement sur le support. L'AAM du patient se lie à l'anti-TNF, et de la même façon que précédemment, un deuxième anticorps anti-anticorps humain lie l'AAM et une réaction chromogénique a lieu par le biais de l'HRP.

Ces deux premières méthodes sont sensibles à la présence du médicament. Elles engendrent donc des « faux négatifs » en présence de quantité détectable d'anti-TNF α pris par le patient et donc sous-estime les AAM.

- **Radio-immunoanalyse**

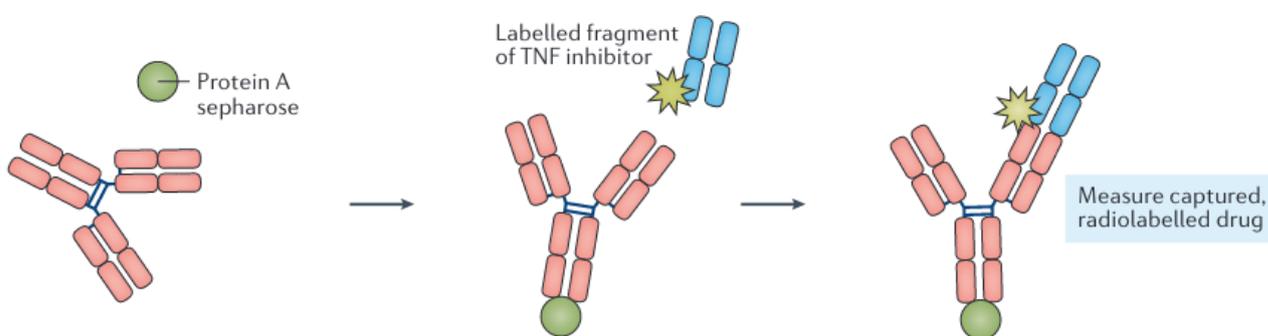


Figure 19 : Radio-immunoanalyse, Kalden et al, Nature Review Rheumatology, 2017

La protéine A sepharose est une protéine de forte affinité pour la fraction Fc des IgG (83). Elle sert à capturer l'AAM. Celui-ci se lie ensuite à un fragment d'anti-TNF radiomarqué. La quantité d'AMM radiomarqué est mesurée. Cette technique permet de capturer aussi bien les

IgG1 que les IgG4. Cette méthode de radio-immunanalyse tend à être abandonnée du fait de la gestion complexe des déchets engendrés.

- **Homogenous mobility shift assay (HMSA)**

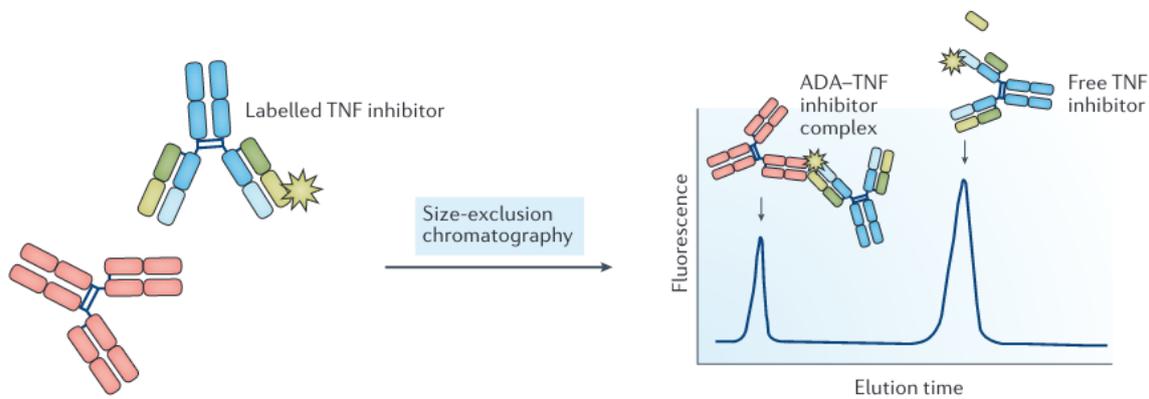


Figure 20 : Homogenous mobility shift assay, *Kalden et al, Nature Review Rheumatology, 2017*

C'est une technique basée sur la taille des molécules. Le temps d'éluion est différent entre le complexe le médicament libre et l'anticorps anti-médicament (ADA sur la Figure 20).

Tableau 8 : Résumé des principales caractéristiques des techniques de mesure des AAM

	ELISA Capture	Bridging ELISA	Radio-immunoanalyse	HMSA
Sensible au médicament	OUI	OUI	NON	NON
Détection IgG1	OUI	OUI	OUI	OUI
Détection IgG4	NON	NON	OUI	OUI

Du fait de ces différences entre technique, il est recommandé d'utiliser toujours la même pour le TDM d'un patient donné. Il n'existe pas de différences de détection des biosimilaires par rapport au médicament de référence (82).

3.2.2.3 Technique utilisée au laboratoire d'Immunologie à Montpellier

Au laboratoire d'immunologie au CHU de Montpellier, l'analyse est réalisée avec le kit LISA TRACKER Duo Drug + ADA_b de Theradiag® sur l'automate ELISA DS2 de Dynex (Illustration 7), sur prélèvement sanguin fait sur tube sec (sérum). L'analyse est aussi possible sur plasma. C'est une technique automatisée, où toutes les étapes se déroulent à température ambiante. Le princeps (Humira®) et les biosimilaires de l'adalimumab comme l'Amgevita®(84) ou l'Imraldi® sont détectés. Les deux dosages sont réalisés lors du bilan des patients sous anti-TNF α . La totalité de l'analyse dure environ 2h.



Illustration 7 : Kit LISA Tracker® et automate DS2 Dynex Technologies

- **Principe de la méthode pour le dosage de l'adalimumab (selon la notice fournisseur)**

Il s'agit d'une technique de bridging ELISA.

- L'antigène TNF α humain est adsorbé sur un support solide (micropuit). Le serum dilué du patient est distribué dans le puit. L'adalimumab, si présent, se lie au TNF α . Après incubation (40 min), un lavage permet d'éliminer les éléments non fixés.
- On ajoute ensuite un anticorps polyclonal de lapin anti-adalimumab biotinylé, qui se fixe à l'adalimumab. Après incubation (20 min), un deuxième lavage est effectué pour éliminer l'excès d'anticorps non lié.
- La streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort est ajoutée. Elle se lie au complexe TNF α – adalimumab – anticorps anti-adalimumab. La streptavidine se lie de façon spécifique à la biotine. Après incubation (20 min), un troisième lavage est effectué pour éliminer l'excès de conjugué.
- On ajoute ensuite du TMB (3, 3',5, 5' tétraméthylbenzine), substrat de la peroxydase pour déclencher la réaction chromogène. La coloration est proportionnelle à la quantité d'adalimumab. La réaction dure 15 min.
- On ajoute enfin de l'acide sulfurique H $_2$ SO $_4$ pour stopper la réaction enzymatique.

La lecture des densités optiques se fait à 450 nm sur un spectrophotomètre, dans les 30 min après arrêt de la réaction. La concentration d'adalimumab se mesure grâce à une gamme d'étalonnage.

- ***Principe de la méthode de dosage des anticorps anti-médicaments (notice fournisseur)***

Les étapes sont similaires à la méthode de dosage de l'adalimumab.

- L'adalimumab est adsorbé sur un support solide (micropuit sur microplaque). Le serum dilué du patient est distribué dans le puit. Si des anticorps sont présents, ils se lient à l'adalimumab. Après incubation (40 min), un lavage permet d'éliminer les éléments non-fixés.
- Ajout d'adalimumab biotinylé. Après incubation (20 min), on lave pour éliminer l'excès d'anticorps.
- La streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort est ajoutée. Elle se lie au complexe adalimumab adsorbé – anticorps anti-adalimumab – adalimumab biotinylé. La streptavidine se lie de façon spécifique à la biotine. Après incubation (15 min), un troisième lavage est effectué pour éliminer l'excès de conjugué.
- On ajoute ensuite du TMB (3, 3',5, 5' tétraméthylbenzine), substrat de la peroxydase pour déclencher la réaction chromogène. La coloration est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-adalimumab. La réaction dure 15 min.
- On ajoute enfin de l'acide sulfurique H₂SO₄ pour stopper la réaction enzymatique.

La lecture des densités optiques se fait à 450 nm sur un spectrophotomètre dans les 30 min après arrêt de la réaction. Une gamme d'étalonnage permet de mesurer quantitativement les anticorps anti-adalimumab.

- ***Caractéristiques et performances***

Un dosage hors gamme dans les valeurs hautes est rendu supérieur au seuil. Des dilutions ne sont pas effectuées au laboratoire devant le faible intérêt clinique à connaître avec précision un sur-dosage des médicaments.

Le dosage des anticorps anti-adalimumab est sensible à la présence du médicament, il sous-estime donc sa concentration en cas de médicaments résiduels.

Une étude de corrélation a été effectuée entre les anciens kits et les nouveaux (mise en route en 2018). Les résultats avec les deux kits sont équivalents.

Tableau 9 : Caractéristiques du dosage LISA-Tracker[®]

	Adalimumab (µg/mL)	Anticorps anti-Adalimumab (ng/mL)	
Limite de détection	0,3 (> 95 ^{ème} percentile)	10 (> 95 ^{ème} percentile)	
Plage de mesure	0,3 – 20 (ancien kit : 0 -16, utilisé jusqu'en 2018)	10-160	
Interférences	Pas d'interférences avec la bilirubine (0,2 mg/mL), l'hémoglobine (2 mg/mL) , triglycérides (10 mg/mL), facteur rhumatoïde (1000 UI/mL)		
Réaction croisée	Pas de réactions croisées détectées avec d'autres anti-TNF (Infliximab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab) ni Rituximab		
Précision	CV < 20% intra et inter-essai		
		INTRA-ESSAI	INTER-ESSAI
		VALEUR MOY / CV (%)	VALEUR MOY / CV (%)
	ADA	0,5 / 13,2 7,5 / 4,5 14,5 / 12,1	0,7 / 15,0 8,2 / 10,3 14,5 / 19,5
	ANTI-ADA	24 / 4,1 65 / 2,9 128 / 2,8	26 / 8,4 73 / 11,1 139 / 5,5

3.2.3 Concentration cible

Il n'y a pas de recommandations officielles quant à la concentration cible à atteindre après la prise d'adalimumab dans la MC et de la RCH (40,49). Cependant, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre efficacité clinique et concentration sérique. L'étude PANTS a mis en évidence que la concentration optimale pour obtenir une rémission à 14 semaines de traitement (définie par CRP ≤ 3 mg/L, HBI ≤ 4, sPCDAI ≤ 15, pas de corticoïdes), chez les patients atteints de MC, est de 12 mg/L (41). Un consensus d'expert publié en 2021, basé sur une revue extensive de la littérature, a recommandé que chez les patients atteints de MICI, la concentration résiduelle à atteindre, dès la 4^{ème} semaine de traitement, pour obtenir une efficacité clinique et une rémission endoscopique est d'au moins 8 à 12 mg/L (82).

3.2.4 Conduite à tenir en cas d'échec

En cas d'échec primaire ou secondaire, la conduite à tenir repose sur deux options : une optimisation de dose ou un changement de molécule. Pour une posologie standard à 40 mg toutes les deux semaines, le clinicien peut optimiser à 40 mg toutes les semaines ou 80 mg toutes les deux semaines. La posologie 80 mg par semaine est hors AMM. Le switch de molécule peut se faire pour un autre anti-TNF α ou alors une autre biothérapie avec une cible différente, le plus couramment l'ustekinumab Stelara®, ou le vedolizumab Entyvio®.

Le STP est une aide dans la prise de décision face à un échec. En effet, en cas de concentration sub-thérapeutique, la stratégie sera plutôt d'augmenter les doses. En cas de présence d'AAM, le clinicien optera pour un changement de molécule. Un consensus d'expert recommande de ne pas arrêter l'adalimumab pour cause d'échec secondaire tant que la concentration n'a pas atteint 10-15 μ g/mL (82).

L'association à un immunomodulateur comme le méthotrexate ou les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) diminue le risque de développer des AAM. L'effet serait dose-dépendant pour les thiopurines, une meilleure protection contre l'immunogénicité a été observée chez les patients traités par infliximab ayant des plus fortes doses de purines (41). Ils sont donc souvent utilisés en combothérapie à l'initiation du traitement.

Pour limiter l'apparition des AAM, il est important que l'adalimumab soit à concentration optimale. En effet, une concentration subthérapeutique est associée à un risque plus élevé de développer des AAM. En maintenant une concentration suffisante, l'hypothèse est que cela crée une tolérance immunitaire, réduisant le développement d'AAM (41).

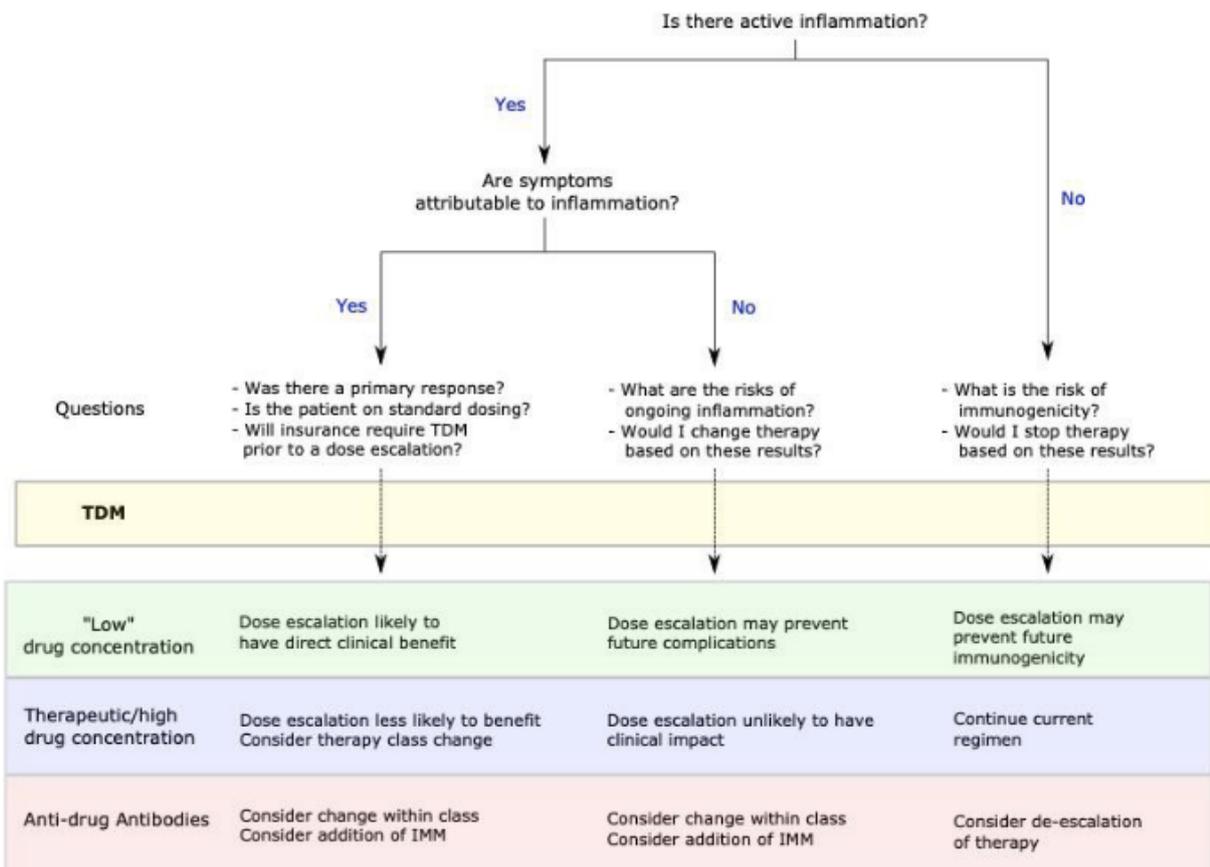


Figure 21 : Algorithme des questions à se poser pour l'adaptation thérapeutique, Vaughn B.P, *Journal of Clin Med*, 2021

Cet algorithme (figure 21) proposé par Vaughn (85) regroupe les différentes questions que le clinicien doit se poser et les éléments de réponses que le STP peut apporter. Par exemple, pour un patient présentant une inflammation active (déterminée par marqueurs biologiques ou endoscopiques) mais sans symptômes cliniques associés, et une concentration faible d'adalimumab, sans AAM, une augmentation des doses pourraient prévenir de futures complications. Cette recommandation se base sur les preuves actuelles que pour obtenir une rémission, la concentration cible est d'au moins 8 mg/L (82). L'adaptation thérapeutique est une question complexe, nécessitant de considérer plusieurs facteurs : concentration résiduelle du médicament, présence d'anticorps anti-médicament, état clinique actuel du patient et objectif sur le long terme.

IV. La modélisation pharmacocinétique de population (PPK) : principes et intérêt

4.1 Bases de la pharmacocinétique (PK)

4.1.1. Généralités

La pharmacocinétique décrit comment l'organisme agit sur un médicament, contrairement à la pharmacodynamique qui explique comment une molécule agit sur l'organisme.

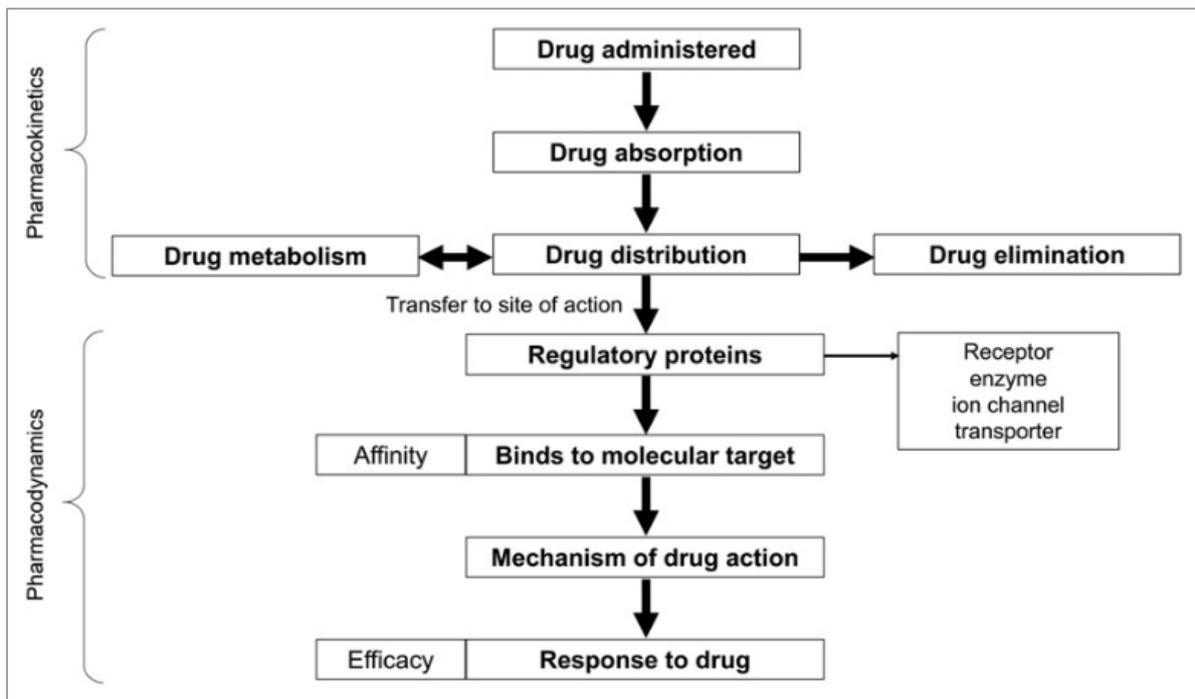


Illustration 8 : Représentation schématique de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, *d'après Currie G.M., JNMT, 2018*

L'objectif de la PK consiste à décrire la concentration d'un médicament en fonction du temps, à l'aide de modèles mathématiques. Elle regroupe quatre grandes étapes, correspondant au devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, la métabolisme et l'élimination (ADME), faisant intervenir différents paramètres et variables pour les décrire.

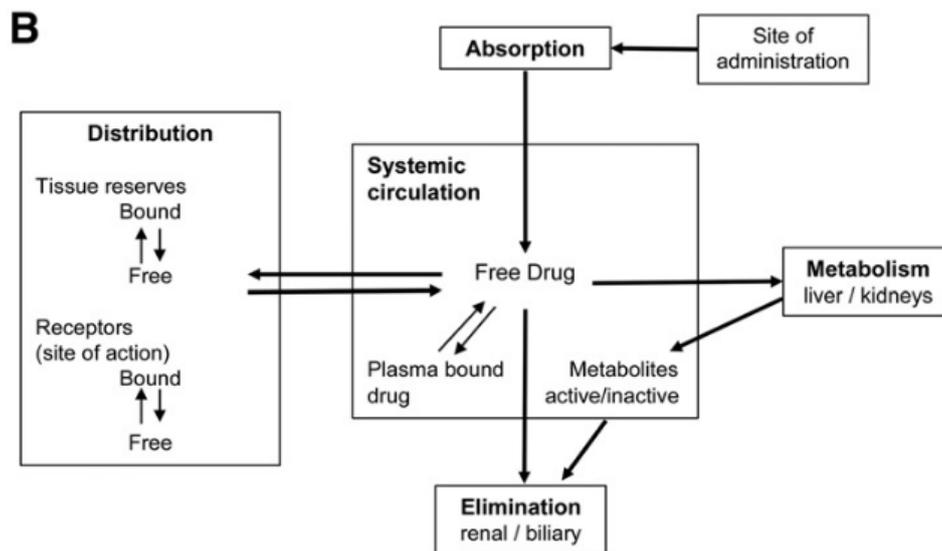


Illustration 9 : Représentation schématique des étapes ADME de la pharmacocinétique, d'après Currie G.M., *JNMT*, 2018.

4.1.1.1 Absorption

L'absorption correspond au transport du médicament à partir du site d'administration au compartiment central, qui représente le plus communément la circulation sanguine générale. Elle varie selon sa voie d'administration qui sont multiples : voie orale, intranasale, sublinguale, par inhalation, intraveineuse, intraartérielle, intrathécale, intramusculaire, intra ou transdermique, percutanée, sous-cutanée ou rectale. De cette variabilité d'absorption découle un paramètre, la biodisponibilité (F). F correspond à la fraction de médicament, en valeur absolue ou pourcentage, qui atteint le compartiment central après absorption. Elle est de 100% pour un médicament administré par voie veineuse ou artérielle, et varie avec les autres voie d'administration, selon la molécule et ses propriétés physico-chimiques (taille, liposolubilité, degré d'ionisation, forme galénique etc...)(86). k_a représente la constante d'absorption.

4.1.1.2 Distribution

La distribution correspond aux mouvements du médicament à partir du compartiment central aux compartiments périphériques, c'est-à-dire les tissus, là où il exerce son action. Le volume de distribution (V), exprimé en litres, peut se calculer par $V = D / C$, où D est la dose de médicament administrée et C sa concentration plasmatique. Il permet de décrire la distribution. En effet, plus le Vd est élevé, moins le médicament reste concentré dans le plasma et diffuse

dans les tissus, et inversement. Il ne représente cependant pas un vrai volume physique. Les principaux facteurs qui influent sur la distribution sont le taux de diffusion, l'affinité du médicament pour un tissu, la perfusion sanguine et la liaison aux protéines plasmatiques (86).

4.1.1.3 Métabolisation

La plupart des médicaments subissent une métabolisation. Elle peut être nécessaire à leur activation (pro-drogues), à leur élimination pour rendre un médicament hydrosoluble et ainsi éliminable dans les urines, ou bien non voulue car réduit la biodisponibilité. Le métabolisme des médicaments a lieu en grande partie dans le foie, au niveau des hépatocytes mais peut aussi se faire dans les reins, poumons, la peau ou le tractus gastro-intestinal (86).

4.1.1.4 Elimination

Il existe de nombreuses voies d'élimination, la principale étant la voie rénale via les urines par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire. Les autres sont : la bile, les selles mais sont aussi possibles la voie pulmonaire, la sueur, les larmes, la salive, les cheveux et le lait maternel. Un médicament et ses métabolites peuvent avoir des voies d'élimination différentes, et un même médicament peut avoir une élimination mixte (86).

L'élimination n'est pas tout le temps linéaire, des phénomènes de réabsorption après excrétions existent : la réabsorption tubulaire dans le rein après filtration glomérulaire, réabsorption intestinale puis passage dans la veine porte pour retour dans le foie après excrétion biliaire. Ces mécanismes prolongent l'effet du médicament (86).

Plusieurs paramètres PK décrivent l'élimination du médicament. La clairance (Cl) définit le taux d'élimination du médicament, en volume par unité de temps. La demi-vie ($T_{1/2}$), est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié du médicament. Pour une élimination complète, il faut compter 5 à 7 demi-vies. La cinétique d'élimination d'un médicament est souvent décrite de « premier ordre », c'est-à-dire qu'elle suit une décroissance exponentielle. Elle peut aussi être d'ordre zéro, elle est alors linéaire, elle ne dépend pas de la concentration en médicament (86). k_e représente la constante d'élimination.

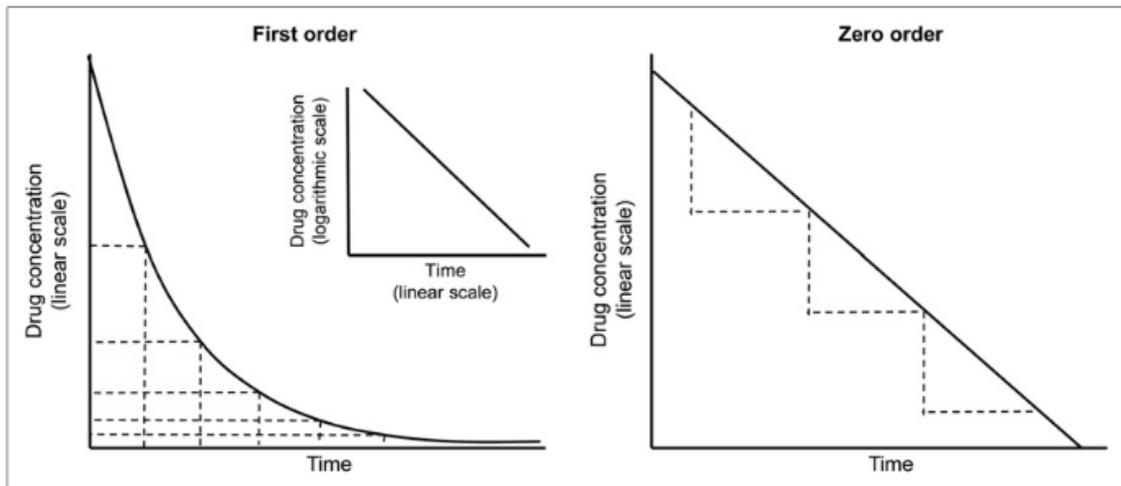


Illustration 10 : Elimination de premier ordre (à gauche) et d'ordre zéro (à droite). D'après Currie G.M., JNMT, 2018. L'élimination de premier ordre suit une décroissance exponentielle, alors que l'élimination d'ordre zéro est linéaire.

4.1.2 La modélisation pharmacocinétique

Pour décrire la concentration du médicament (C) en fonction du temps (t) lors de ces étapes, on utilise les paramètres pharmacocinétiques présentés précédemment qui sont reliés par des formules mathématiques : la clairance (Cl), le volume de distribution (Vd), les différentes constantes dont la constante d'absorption (k_a), d'élimination (k) et la biodisponibilité (F), la demi-vie ($T_{1/2}$) ainsi que la dose de médicament administrée (D). L'aire sous la courbe (AUC)

Tableau 10 : Formules reliant les paramètres pharmacocinétiques, *adapté de Curri G.M. JMNT, 2018*

$$C_t = C_0 e^{-kt}$$

$$k = \ln 2 / T_{1/2}$$

$$V = \text{Dose} / C_0$$

$$AUC_{0-\infty} = F \times D / V \times k$$

$$Cl = k \times V$$

La notion de compartiment est aussi introduite. Un compartiment correspond à une zone fictive où un médicament est distribué de façon homogène et a les mêmes caractéristiques PK : constantes d'absorption et d'élimination, clairance, volume de distribution, concentration. Les modèles les plus utilisés sont les modèles mono et bi-compartimentaux.

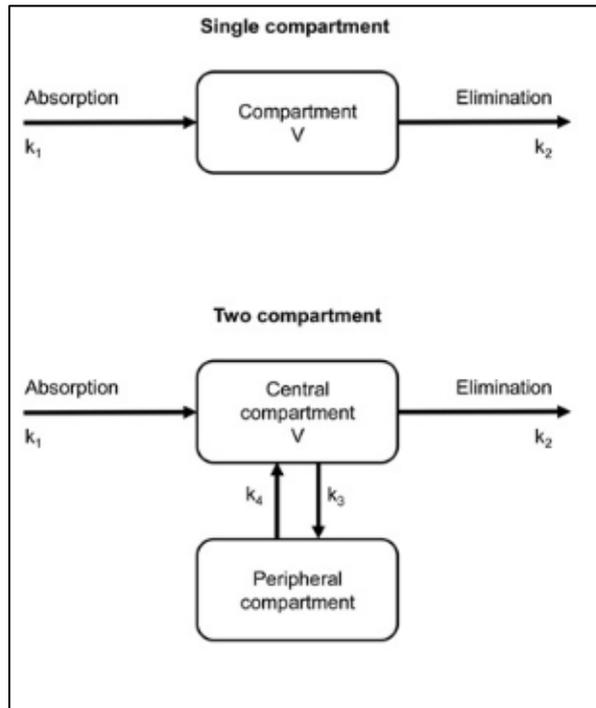


Illustration 11 : Modèles mono et bi-compartimentaux, modèle mathématique, d'après Currie G.M., JMNT, 2018

Dans un modèle monocompartimental, la courbe de la concentration en fonction du temps suit une cinétique exponentielle, ou linéaire en représentation logarithmique si l'élimination est linéaire (Illustration 12, A). En revanche dans un modèle bi-compartimental, on remarque deux cinétiques différentes, dû ici à la phase d'absorption (Illustration 12, B). Ce modèle est décrit par une équation bi-exponentielle du type $C(t) = C_0 e^{-kt} + C_1 e^{-k_2 t^2}$.

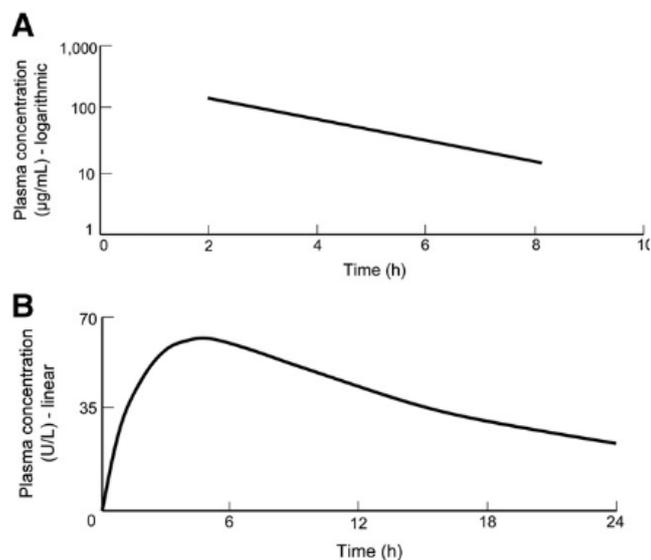


Illustration 12 : A) Cinétique linéaire, monocompartimentale, obtenue après administration intra-veineuse B) Cinétique bicompartimentale, décrivant la concentration dans le compartiment d'absorption puis le compartiment sanguin après administration par voie orale. d'après Currie G.M., JMNT, 2018

4.2 Cas de l'adalimumab

La pharmacocinétique de l'adalimumab varie considérablement d'un patient à un autre. Cela est en grande partie causé par son mode d'administration, en sous-cutanée, ainsi que de sa nature d'anticorps monoclonal donnant une métabolisation et élimination complexes. De plus, des caractéristiques propres au patient entre en jeu, que ce soit des caractères démographiques comme son poids et les variables liées (IMC, SC etc...) ainsi que la gravité de sa maladie et la présence d'AAM.

4.2.1 Paramètres pharmacocinétiques

L'adalimumab a une demi-vie longue, estimée entre 14-20 jours. La durée de traitement pour obtenir l'état d'équilibre est donc estimée à 100 jours (5 demi-vies). Sa biodisponibilité est de 64%.

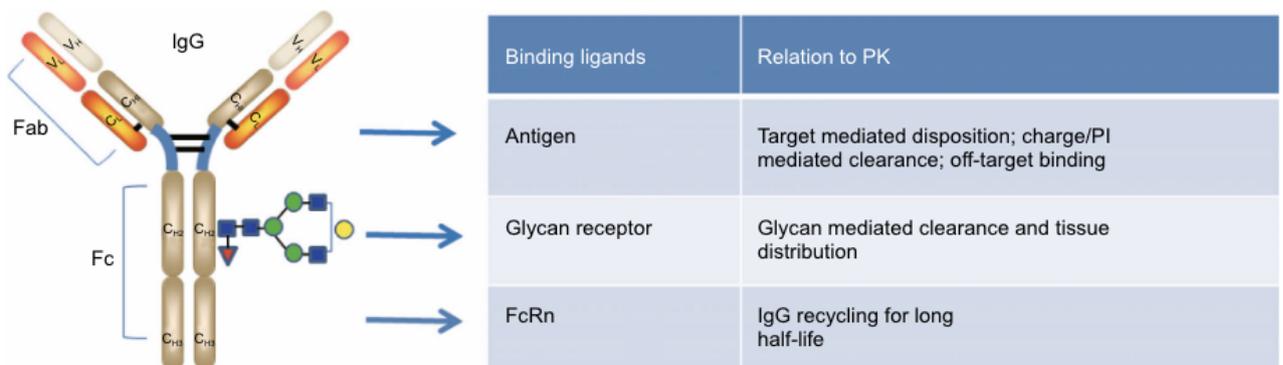


Illustration 13 : Composants des anticorps monoclonaux intervenant dans leur pharmacocinétique, d'après Liu L., *Protein and Cell*, 2018

4.2.2 Absorption

L'adalimumab est injecté par voie sous-cutanée. La voie orale n'est à l'heure actuelle pas envisageable compte tenu du poids moléculaires élevé (environ 150 kDa), la polarité, la possibilité de dénaturation et de dégradation protéolytique dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption, mal élucidée, se ferait via le système lymphatique. Du système lymphatique, l'Ac monoclonal est transporté vers la circulation systémique, en subissant une dégradation protéolytique au site d'injection et/ou pendant le transport, réduisant sa biodisponibilité à 64% en moyenne (moyenne de trois études, après une dose unique de 40 mg en sous-cutanée). Le

débit du système lymphatique étant lent (1-2 mL/kg/h), l'absorption est également lente, il faut environ 5 jours pour que l'adalimumab atteigne sa concentration plasmatique maximale (après administration d'une dose unique à 40 mg) (70,87).

4.2.3 Distribution

Le volume de distribution est faible, estimé à environ 5-6 L (70), mais il est source de variabilité entre les individus. Il a par exemple été estimé à 13,5 L par Ternant *et al* chez des patients atteints de MC (88). Ce faible volume de distribution est en partie dû à la taille de la molécule et son hydrophilie, qui l'empêche de circuler librement et la cantonne dans les compartiments vasculaires et interstitiels. Ses mouvements paracellulaires le menant au liquide interstitiel sont assurés par convection. Les mouvements transcellulaires se font plutôt par mécanismes actifs, via la phagocytose, la pinocytose ou l'endocytose (87).

4.2.4 Métabolisme

Le métabolisme de l'adalimumab suit celui des IgG. Il existe un mécanisme qui permet de le protéger en partie du catabolisme, contribuant à sa demi-vie longue, c'est le recyclage de l'anticorps via le récepteur Fc néonatal (FcRn)(Illustration 14). C'est un mécanisme dépendant du pH. L'Ac monoclonal lié à son antigène est internalisé dans une cellule qui exprime le FcRn (cellules endothéliales, monocytes, macrophages, cellules épithéliales intestinales...) par endocytose ou pinocytose dans la circulation sanguine. Il entre ensuite dans l'endosome où il se lie au FcRn, avec une forte affinité grâce au pH acide (pH = 6) et relâche son antigène. La liaison au FcRn dans l'endosome l'empêche d'être dégradé par les lysosomes. L'Ac migre ensuite à la surface de la cellule et est relâché dans la circulation sanguine à un pH neutre (pH = 7,4). L'antigène est lui dégradé (89).

Le site de liaison au FcRn se trouve principalement au niveau de la jonction CH2-CH3 du fragment Fc. Il est donc important dans la structure du médicament que cette zone ne varie pas ou alors au contraire de la modifier pour augmenter l'affinité. Même si ce n'est pas la zone de liaison, la composition du fragment Fab a aussi son importance. Pour deux fragments Fc identiques et à fragments Fab différents, la demi-vie du briakinumab est beaucoup plus courte (9 jours) que celle de l'ustekinumab (22 jours). Ceci serait dû à une différence de charge intervenant dans la force de la liaison avec le FcRn (89).

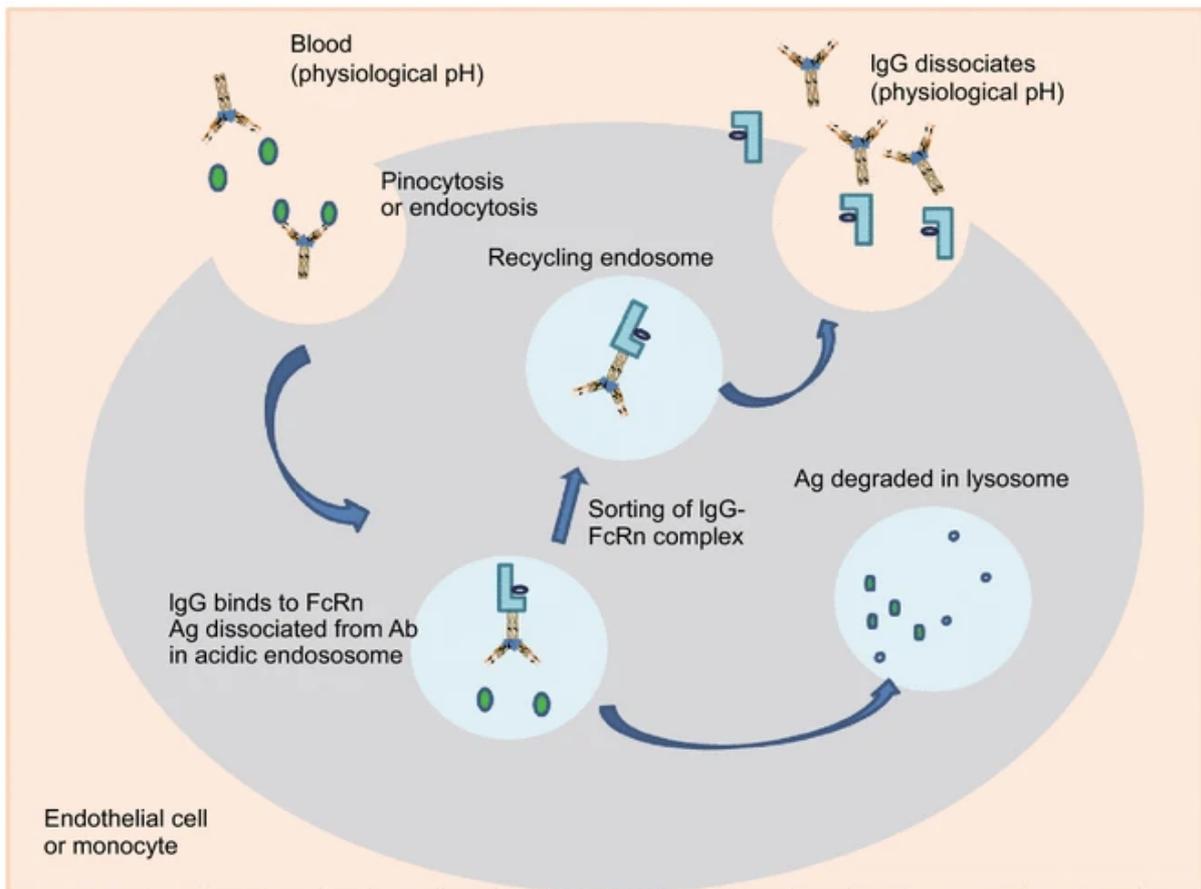


Illustration 14 : Mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux via leFcRn, d'après Liu L., *Protein and Cell*, 2018

Ce mécanisme de recyclage étant celui emprunté par les IgG physiologiques, il y a un phénomène de compétition entre les anticorps monoclonaux et les IgG endogènes. De plus, les IgG sont différentes d'un individu à l'autre, il existe plusieurs allotypes dû à des polymorphismes, les plus fréquemment rencontrés pour les IgG1 sont G1m1, G1m2, G1m3, G1m17. Ternant *et al* ont mis en évidence que selon l'allotype endogène et l'allotype de l'anticorps monoclonal, la demi-vie du médicament est différente. Par exemple, chez un patient homozygote G1m17,1 la demi-vie de l'infliximab, qui est aussi G1m17,1, est diminuée alors qu'elle est augmentée chez des patients G1m3,-1 (G1m3 sans G1m1). Le G1m17 se lie mieux au FcRn que le G1m3 (90).

Ce mécanisme est non saturable par le médicament puisque les doses thérapeutiques administrées ne sont pas suffisantes (87).

4.2.5 Elimination

Contrairement à un grand nombre de médicaments, l'élimination des anticorps monoclonaux thérapeutiques ne se fait pas via une excrétion rénale, car la protéine est trop lourde pour passer le filtre glomérulaire (>70 kDa), ni par excrétion biliaire.

L'adalimumab est éliminé de la même façon que les IgG1 endogènes. Les molécules internalisées par les cellules et non liées au FcRn sont éliminées par les lysosomes. Ce métabolisme n'est pas saturable (87).

Il existerait aussi un rôle des récepteurs Fc γ sur leur clairance, mais les mécanismes restent encore mal élucidés. Les récepteurs Fc γ (Fc γ RI, RII, RIII) sont exprimés dans de nombreuses cellules (monocytes, macrophages, neutrophiles etc...). Ils lient les IgG et permettent de médier plusieurs mécanismes comme la phagocytose ou la toxicité cellulaire dépendante des anticorps. De ce fait, les Fc γ R pourraient agir sur la clairance des complexes solubles antigènes-anticorps ou des cellules opsonisées par les anticorps (87).

La cinétique d'élimination des anticorps monoclonaux thérapeutiques suivraient à la fois des mécanismes linéaires, non saturables (dépendant du FcRn ou du Fc γ) et d'autres non linéaires, saturables, lié à la liaison du médicament à sa cible thérapeutique et faisant intervenir des récepteurs saturables (87).

4.3 La modélisation pharmacocinétique de population (PPK)

4.3.1 Introduction

Le concept de la modélisation pharmaceutique de population a été introduit pour la première fois par Sheiner *et al* en 1971 (91). Il s'agissait au départ de proposer un moyen de déterminer le schéma posologique optimal pour un patient donné, afin d'obtenir la concentration attendue de médicament, se basant sur le principe que l'exposition au médicament est un élément clé pour obtenir l'effet recherché. Pour calculer des concentrations, des modèles pharmacocinétiques existent, déterminés durant les essais cliniques de phase I pour le développement d'un médicament. Les paramètres sont estimés à partir de données d'individus. Ces modèles ne prennent cependant pas en compte les variabilités inter et intraindividuelles du patient, d'autant plus qu'ils se basent sur des individus sains et la plupart du temps jeunes. D'où l'intérêt des modèles pharmacocinétiques de population qui permettent de prédire, pour un

individu donné, la concentration du médicament à partir de ses variabilités propres. Il faut partir de la population pour étudier et décrire les paramètres pharmacologiques et les variabilités interindividuelles et résiduelles de l'individu (92). Un des avantages est qu'à partir de données éparses individuelles poolées, il est possible d'estimer les paramètres moyens populationnels, les variabilités interindividuelles, les covariables affectant les concentrations et ainsi expliquer la variabilité (93).

Ce genre de modèle est aussi qualifié de « non linear mixed effects model » car ce sont des modèles complexes étudiant une approche non linéaire, autrement dit qu'il n'y a pas de lien de proportionnalité entre les données prédites et les paramètres pharmacocinétiques, à effets mixtes, c'est-à-dire qui estiment les paramètres moyens dans la population étudiée (effets fixes θ , la même valeur est appliquée à tous les individus) combinés à la variabilité interindividuelle souvent résumée par sa variance ω (effets aléatoires), ainsi que l'erreur du modèle C'est un modèle pharmaco-statistique comprenant à la fois un modèle pharmacocinétique, dit structurel et d'un modèle statistique d'erreur, décrivant les effets aléatoires.

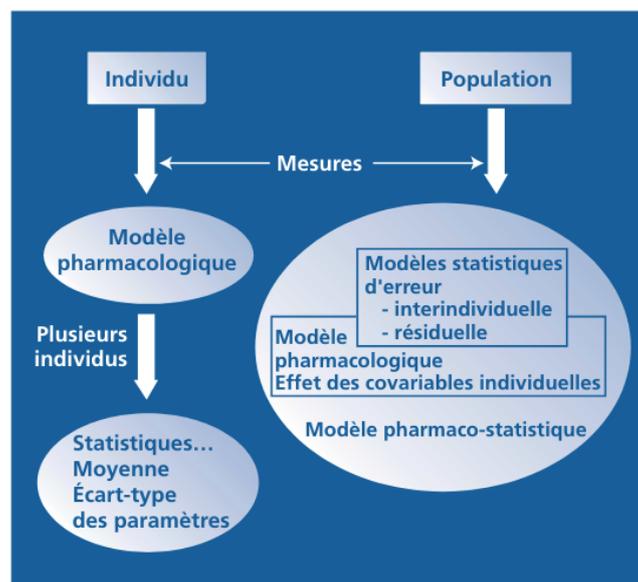


Figure 22 : Comparaison schématique de l'approche pharmacocinétique classique et de l'approche par population, d'après Urien S., *La lettre du pharmacologue*, 2003

Les grandes applications de la PPK se trouvent dans le développement d'un médicament (sélection de dose, optimisation ses designs d'études, comparaisons de biosimilaires, étude pharmacocinétique dans les populations pédiatriques etc...) et la médecine personnalisée (93).

4.3.2 Evaluation d'un modèle basé sur les prédictions individuelles et erreurs résiduelles : quelques notions pour comprendre

Pour créer, ou tester des modèles de PPK, plusieurs logiciels de modélisation existent : NONMEM, le premier développé, Monolix et Phoenix. La création d'un modèle PPK ne sera pas abordée, étant un sujet complexe et n'étant pas l'objet de l'étude entreprise. Seule la validation basée sur les prédictions individuelles (estimateur bayésien) sera présentée.

4.3.2.1 Définitions

Il est important de définir quelques termes fondamentaux dans la PPK. Le modèle d'erreur est décomposé en variabilité interindividuelle et résiduelle, et plus récemment la variabilité interoccasion a été introduite. Une valeur observée peut s'écrire de la façon suivante, où Y_{OBS} la valeur observée, c'est-à-dire mesurée (la valeur vraie) et Y_{PRED} la valeur prédite, qui dépendra de l'erreur ε .

$$Y_{OBS} = Y_{PRED} + \varepsilon$$

La variabilité individuelle rend compte de la différence entre chaque individu des paramètres structurels. Les paramètres moyens de population sont estimés à une erreur près, décrivant la variabilité des paramètres de la population.

La variabilité ou erreur résiduelle, σ , inclut les erreurs de mesure, des temps de recueil, de déviation du modèle mathématique par rapport à la réalité. Elle quantifie l'écart, au niveau, individuel, entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle. Les erreurs sont supposées suivre une distribution normale : centrée sur zéro, symétrique, avec la majorité des valeurs comprises en -2 et 2. L'erreur peut être additive, proportionnelle, exponentielle ou combinée (mixte). Le modèle additif suppose que chaque mesure a la même précision pour chaque observation, le modèle proportionnelle suppose que l'erreur est proportionnelle à l'intensité de la réponse (coefficient de variation constant). Le modèle combiné est un compromis entre les deux, c'est un des plus utilisé car il reflète bien la variabilité d'une technique de dosage. Le modèle proportionnel et exponentiel ont une tendance à donner trop de poids aux faibles concentrations (94).

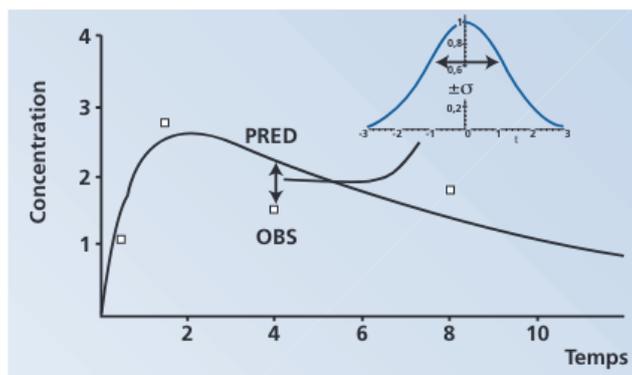


Figure 23 : Représentation de la variabilité résiduelle. OBS : observée, PRED : prédit, d'après Urien S., *La lettre du pharmacologue*, 2003

La variabilité interoccasion rend compte de la variation des paramètres au cours du temps, lors de la réadministration du médicament largement espacées dans le temps (92).

L'estimateur bayésien utilisé pour estimer les paramètres individuels, contient les effets fixes (θ), aléatoires (ω) et l'erreur individuelle (ε).

4.3.2.2 Graphiques

Pour l'évaluation d'un modèle, de nombreux outils graphiques sont utilisés.

- **Goodness of fit plots (GOF)**

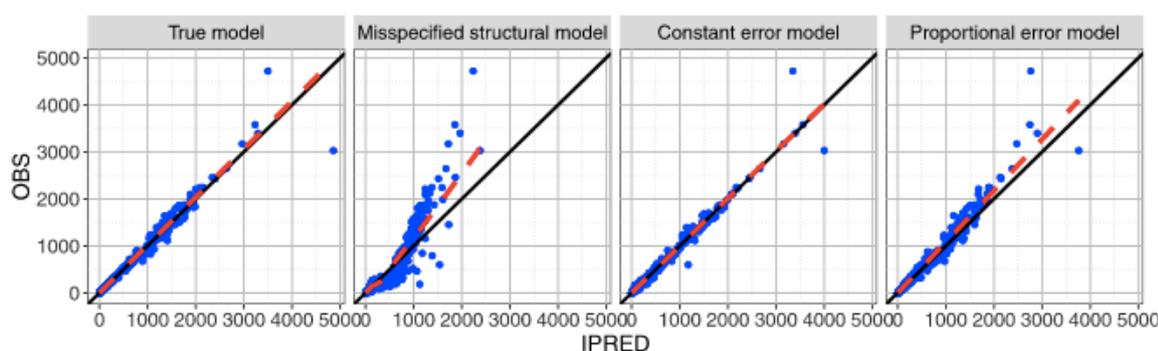


Figure 24 : Exemple de GOF plots, valeurs observées comparés aux valeurs prédites, d'après Nguyen et al, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017

Les GOF des valeurs observées comparées aux valeurs prédites permettent une évaluation globale de la capacité du modèle à bien prédire pour chaque individu. Un manque de précision sera facilement repérable (2^{ème} graphe) (95). Plus un modèle est satisfaisant, plus les valeurs prédites se rapprochent des valeurs observées et plus les points se rapprochent de la droite d'identité prédits = observés (95,96).

- **Diagrammes de dispersion**

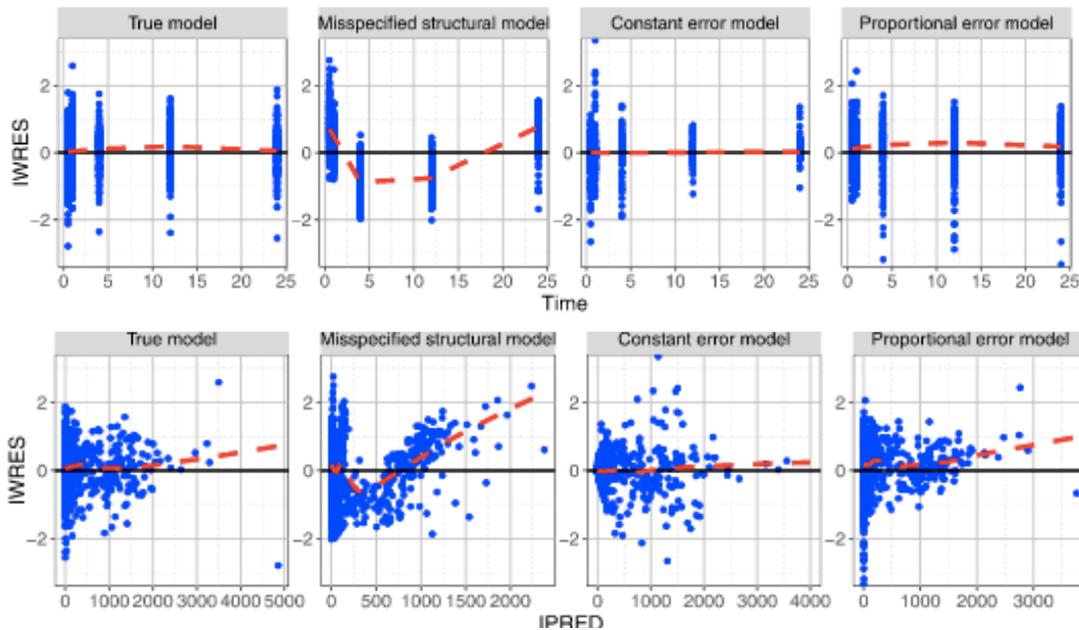


Figure 25 : Diagrammes de dispersion des IWRES comparés au temps ou aux prédictions individuelles, *d'après Nguyen et al, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017*

Les résidus pondérés aux individus (IWRES) sont souvent représentés sous forme de diagrammes de dispersion, comparé au temps ou au prédictions individuelles, permettant de trouver des anomalies dans le modèle. La dispersion voulue est celle du « true model » : une bonne dispersion de part et d'autre de la moyenne centrée réduite, et la majorité des valeurs comprises entre 2 et -2 écart-types.

- **Visual Predictive Check (VPC)**

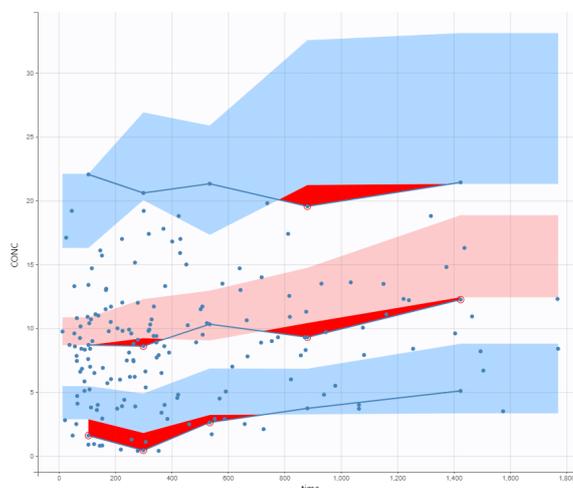


Figure 26 : Exemple de VPC, extrait de nos données

Les VPC contribuent à évaluer, graphiquement, si un modèle est capable de prédire correctement, à partir de simulations de nouvelles données, les données observées (moyennes et leurs variabilités)(97). La concentration est représentée en fonction du temps. Les points bleus correspondent aux concentrations observées. Les lignes bleues au 10^{ème}, 50^{ème} et 90^{ème} percentiles des concentrations observées. Les zones bleues correspondent à l'intervalle de prédiction des concentrations aux 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. La zone rouge claire à l'intervalle de prédiction de la médiane. Les zones rouges foncées représentent les valeurs aberrantes.

Les analyses graphiques sont complétées par des tests statistiques vérifiant les hypothèses faites à partir des observations visuelles.

Le meilleur modèle est celui qui décrit au mieux les données, en utilisant un minimum de paramètres et de complexité, c'est le principe de parcimonie (96).

V. Validation externe de modèles pharmacocinétique de population chez les patients sous Adalimumab suivis aux CHU de Montpellier et Nîmes

5.1 Introduction

Le travail entrepris est une étude rétrospective, monocentrique, descriptive, composée d'une cohorte de patients dont le dosage d'adalimumab et d'anticorps anti-adalimumab est effectué au CHU de Montpellier, au laboratoire d'Immunologie.

Les patients sont majoritairement suivis pour une maladie inflammatoire de l'intestin, pour laquelle le monitoring thérapeutique est fréquemment prescrit. Les prescripteurs sont donc pour la plupart gastro-entérologues, adultes et pédiatriques.

La plupart des dosages sont réalisés pour les prescripteurs du CHU de Montpellier, mais il y a également une part non-négligeable de patients suivi à l'extérieur, par les praticiens du CHU de Nîmes surtout, mais aussi Perpignan, et d'autres praticiens libéraux de la région.

La méthodologie suivie s'inspire du travail de *Konecki et al* réalisé la validation externe de l'infliximab (98).

5.2 Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de procéder à l'évaluation externe des modèles pharmacocinétiques de population décrit dans la littérature, afin de définir le plus adapté à notre population locale de patients.

Le processus d'évaluation est le suivant : pour chaque modèle, la qualité de l'ajustement sera évaluée graphiquement en comparant les observations aux prédictions individuelles (IPRED). Le coefficient de corrélation (R^2), l'erreur predictive moyenne (MPE) et l'erreur quadratique moyenne relative (RMSE) seront calculés pour IPRED. En outre, l'erreur résiduelle sera évaluée sur les résidus pondérés par les individus (IWRES) et la distribution des erreurs prédictives normalisées (NPDE).

5.3 Matériels et méthodes

5.3.1. Revue de la littérature

Les modèles PPK publiés sur l'adalimumab ont été recherchés sur Pubmed jusqu'à août 2022 avec les mots clés suivants : « Population pharmacokinetics adalimumab », ainsi que par les références pertinentes des articles trouvés. Il n'y avait pas de restriction sur les pathologies (MICI, RA, hidradénite suppurée, spondylarthrite ankylosante) ni le type de population (sujets sains, adultes, enfants). Le seul critère limitant étant la langue, anglais ou français.

Les informations recueillis étaient les suivantes : pays de l'étude, type (unique ou multicentrique), pathologie, nombres d'échantillons, nombres de patients, schéma posologique de l'adalimumab, planning de recueil des échantillons sanguins, méthode de dosage, structure du modèle, paramètres de pharmacocinétique de population, variabilité inter et intra-individuelle, variabilité résiduelle, covariables, méthode d'estimation et procédure d'évaluation.

5.3.2 Données (dataset) pour la validation externe

Notre *dataset* de la population à tester pour la validation externe a été constitué à partir des données collectées des patients dont le dosage de l'adalimumab a été demandé au laboratoire d'Immunologie au CHU de Montpellier sur la période du 7 juillet 2017 au 10 janvier 2022. Elles ont été recueillies de façon restropective en utilisant les logiciels laboratoire

(DxLab®) et cliniques (DxCare® à Montpellier et Clinicom® à Nîmes) des deux principaux sites prescripteurs, le CHU de Montpellier et le CHU de Nîmes, ainsi que des fiches accompagnant la demande de dosage des anti-TNF α . Il s'agit uniquement de données recueillies dans le cadre de la pratique médicale habituelle de routine. L'étude a été conduite en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et autorisée par la Commission Nationale Informatique des Données pour la protection des données. Elle n'a pas nécessité d'autorisation particulière par un comité d'éthique, en accord avec la législation française sur la recherche humaine. Des notices d'information concernant l'étude, son but, et la collecte des données patients ont été transmises aux services prescripteurs, informant le patient de son droit de refus d'utilisation de ses données. Aucune donnée des patients de cette population n'a participé à l'élaboration des modèles étudiés pour validation externe.

Les variables recueillies et *calculées* sont les suivantes :

- Identité du patient : nom, prénom, date de naissance, adresse, unité de prescription, IPP (numéro unique patient), *âge au dosage*
- Informations laboratoire : numéro de travail, date de prélèvement,
- Démographique : sexe, taille, poids, *indice de masse corporelle, surface corporelle,*
- Données cliniques : type de maladie (maladie chronique inflammatoire de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie, psoriasis, autre), période d'induction au traitement, rechute ou entretien.
- Données biologiques : adalimumabémie, concentration anticorps-anti-adalimumab, CRP, calprotectine fécale, facteur rhumatoïde si pertinent
- Traitements par adalimumab : date des 3 premières cures et doses, date de dernière injection, fréquence d'injection, date de changement de schéma posologique,
- Autres traitements passés ou actuels par d'autres anti-TNF α (infliximab, étanercept), et autres molécules (corticoïdes, acide 5-amino-salicylique, azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate, ustekinumab, vedolizumab, autre).

Les concentrations d'adalimumab ont été dosées par méthode ELISA validée, par le kit Lisa Tracker® DUO de Theradiag®. La plage de mesure est de 0,3 à 20 mg/L (0 à 16 mg/L avec l'ancien kit utilisé jusqu'en 2018). Les données inférieures à la limite de quantification (inférieur à 0,3 mg/L) sont conservées et exprimées comme comprises entre 0 et 0,3 mg/L. Pareillement, les données supérieures à la limite de quantification (supérieur à 16 jusqu'en 2018

puis supérieur à 20 ensuite) sont conservées et exprimées comme comprises entre 16 (ou 20) à l'infini. Ce sont des données appelées « censurées ».

5.3.3. Evaluation de la performance prédictive des modèles

Chaque modèle de PPK a été implémenté séparément dans Monolix (version 2021R1, Lixoft, Antony, France). Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques et les relations entre les covariables ont été reproduites d'après les publications. Les prédictions ont été générées à partir des doses, des dates de prélèvement, et de la valeur des covariables du dataset.

Pour chaque modèle, la performance prédictive a été caractérisée graphiquement et par analyse statistique, selon la méthodologie de Nguyen et al (95). Les étapes sont:

- Pour chaque modèle, réalisation des GOF plots comparant les observations aux prédictions individuelles (IPRED).
- Pour les IPRED, calcul du coefficient de corrélation (R^2), l'erreur prédictive moyenne (MPE), et l'erreur quadratique moyenne relative (RMSE). La MPE et la RMSE sont calculées selon les équations suivantes et permettent de rendre compte de l'exactitude et de la précision des modèles testés (99) :

$$MPE = \frac{\sum \hat{Y} - Y}{n} \quad (1)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum (\hat{Y} - Y)^2}{n}} \quad (2)$$

Où \hat{Y} représente la concentration prédite d'adalimumab, Y la concentration observée et n le nombre d'observations.

- Evaluation de l'erreur résiduelle sur les résidus pondérés aux individus (IWRES) et par les erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE).
- Réalisation de plots IWRES vs IPRED et IWRES vs temps
- Représentation de la distribution des NPDE (densité et probabilité)
- Plots NPDE vs PPRED, NPDE vs temps
- Analyses statistiques :
 - o Comparaison de la moyenne à 0 par le test de Wilcoxon
 - o Comparaison de la variance à 1 par le test de Fisher
 - o Test de normalité de Shapiro-Wilk
- Réalisation des Visual Predictive Checks (VPC)

5.4 Résultats

5.4.1 Revue de la littérature

Quinze publications proposant des modèles de PPK sur l’adalimumab ont été trouvés (88,97,100–112). Quatre modèles avec une population de patients autre que MICI (deux sur la polyarthrite rhumatoïde, un sur la maladie de Verneuil, un sur le psoriasis). Un modèle avec manque de paramètres pharmacocinétiques a été écarté. Trois modèles ont été exclus car ils contenaient des variables non exploitées ou inexploitable dans notre population de patients : la calprotectine fécale – trop de variables manquantes chez nos patients, bien qu’incluses dans les variables recueillies -, le type de stylo utilisé (stylo de 40 mg ou de 80 mg), l’aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, le facteur rhumatoïde (seulement un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde), le titre d’AAA (exploité comme présence/absence). Enfin, un modèle a été exclu car trop complexe (prise en compte du médicament lié à l’AAM et de la fraction libre). Au total, sept modèles ont été retenus pour validation externe. Un des modèles présente deux parties (*Zeng et al*) une avec des sujets sains, l’autre avec des patients atteints de SA. Les deux ont été conservées pour ce modèle.

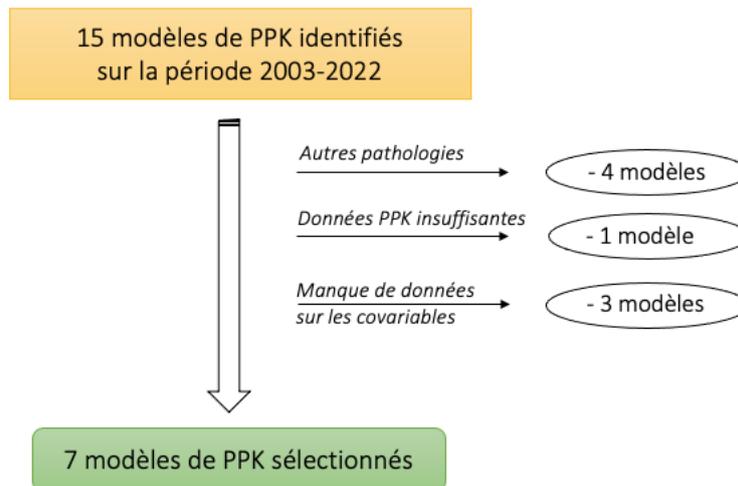


Figure 27 : Flowchart du processus de sélection des modèles

Tableau 11 : Caractéristiques des modèles sélectionnés

Modèle	A	B	C sains	C SPA
Référence	Ternant et al, 2015	FDA , 2008	Zeng et al, 2022	
Pays (mono ou multicentrique)	France (unique)	/	/	/
Pathologie	Crohn	Sujets sains	Sujets sains	SA
Nb Patients / Nb échantillons	65 / 341	646 / NC	136 / 2352	366 / 6307
Schéma posologique (Dose mg)	S1 160, S2 80 OU S1 80 S2 40 ; puis 40 toutes les 2 semaines ; puis 40 par semaine pour certains patients	/	Dose unique 40	40 toutes les deux semaines, pendant 24 semaines
Temporalité des prélèvements	/	/	0 (pré injection), H6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216	Pré injection, 1 ^{ère} dose J1, J15, 29, 43, 64, 71; pré injection J85, H6, 10, 24, 72, 120, 168, 216, 264 post injection ; pré injection J99, 113, 127, 141, 155, 169 ; dans les 4sem de la dernière dose pour les retraits précoces
Technique de dosage	ELISA	/	ELISA	ELISA
Paramètres PK (variabilité inter individuelle ω)				
Volume de distribution (L)	$V/F = 13,5 \times e^{\eta^2}$ (0,65)	$V/F = 9,39 + 0,126 \times (WT - 72)$ (0,351)		$V/F_i = \theta_{V/F, pop} \times \left(\frac{BW}{64.15}\right)^{\theta_{BW}} \times (\theta_{TYPE})^{1-TYPE} \times \exp(\eta^{V/F})$
Clairance (L/J)	$Cl/F = 0,42 \times (1 + 4,5 \times AAA) \times e^{\eta^1}$ (0,48)	$Cl/F = 0,3048$ (0,48)		$Cl/F_{i,k} = \theta_{CL/F, pop} \times (\theta_{ADA})^{1-ADA} \times \left(\frac{AG.F}{29}\right)^{\theta_{AGE}} \times \left(\frac{BW}{64.15}\right)^{\theta_{BW}} \times \left(\frac{CL.cr}{126.88}\right)^{\theta_{CL.cr}} \times \exp(\eta^{CL/F}) + IOV^{CL/F}$
Constante d'absorption (J^{-1})	$ka = 0,15$ (fixée)	$ka = 0,648$ (fixée)		$K.A_i = \theta_{K.A, pop} \times (\theta_{TYPE})^{1-TYPE} \times \exp(\eta^{K.A_i})$
Erreur résiduelle	Combinée $\sigma_{add} = 1,8$ mg/L $\sigma_{prop} = 0,15$	Proportionnelle $\sigma_{prop} = 0,316$		Combinée $\sigma_{add} = 344$ mg/L $\sigma_{prop} = 0,111$
Covariables significatives	AAA sur Cl/F	Poids		AAA, âge, poids, clairance créatinine sur Cl/F Type de patient sur ka ; poids et type de patient sur V/F
Logiciel	Monolix	/		NONMEM
Type de modèle	Monocompartimental	/		Monocompartimental, absorption et élimination premier ordre
Evaluation interne	Absorption et élimination de premier ordre	/		GOF, VPC, bootstrap

Modèle. Référence	D. Doshi et al, 2022	E. Sharma et al, 2005	F. Berends et al, 2018	G. Vande Castele et al, 2019
Pays (mono/multicentrique)	/	Multicentrique	Pays-Bas (monocentrique)	Belgique (multicentrique)
Pathologie	Sujets sains	Crohn- Population pédiatrique	Crohn	Crohn
Nb Patients / Nb échantillons	203 / 4408	189 / 852	96 / 181	28 / 185
Schéma posologique		Induction (dose en ft poids) : < 40kg : 80mg S0, 40 S2 > 40 kg : 160 S0, 80 S2	Toutes les semaines/toutes les 2 semaines	S0 180, S2 80, S4 40 puis 40 toutes les 2 semaines
Dose en mg	Dose unique 40	Puis dose standard toutes les 2 semaines (40 ou 20 selon poids) OU dose faible toutes les 2 semaines (20 ou 10 selon poids) ET ajustement en fonction du poids et réponse clinique (1 injection par semaine si besoin)		
Temporalité des prélèvements	0 (pré injection), H1, 4, 8, 12 ; J2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16 22, 29, 36, 43, 50, 57, 63	Juste avant administration S0, 2, 4, 16, 26, 52 ou à l'arrêt précoce de l'étude	Résiduelle à J7 ou J14 pour la plupart	Avant 1 ^{ère} injection, 2h après 1 ^{ère} injection, S1 et S3, Avant injection à S2, 4, 12
Technique de dosage	Electrochimiluminescence	ELISA	ELISA	ELISA
Paramètres PK (ω)	Exposant sur l'effet du poids sur la CL et V fixé à 0,75 et 1, respectivement			
Volume de distribution (L)	V = 8,94 L/72,7 kg (%CV 23,5)	V/F = 4,75 x (Poids / Médiane Poids) ^{0,304}	V/F = 4,07 (49,1)	V/F = 7,8 (35,6)
Clairance (L/J)	CL = 0,399 (%CV 33,6)	$CL/F = 0,281 \times (1 + 1,08 \times AAA) \times \left(\frac{\text{Baseline Body weight}}{\text{Median (Baseline Body weight)}} \right)^{0,48}$	CL/F = 0,324 x (1 + 3,14 x AAA) x (1 + 0,40 x DOSING)	CL/F = 0,33 (32,6)
Constante d'absorption (J⁻¹)	ka = 0,395 (%CV 55,6)	ka = 0,2	ka = 0,2 (fixée)	ka = 0,343
Erreur résiduelle	Proportionnelle σprop = 22,1 (%CV)	Combinée σadd = 1,9 mg/L σprop = 0,071	Combinée σadd = 1,02 mg/L σprop = 0,3	Proportionnelle (additive en échelle Ln) -16,6%
Covariables significatives	Poids, AAA, début des AAA	AAA et poids sur CL/F Poids sur V/F	AAA et dose sur Cl/F	AAA et LBW
Logiciel	NONMEM	NONMEM	NONMEM	NONMEM
Type de modèle	Monocompartimental, absorption de 1 ^{er} ordre, élimination linéaire du compartiment central + clairance linéaire dépendante pour sujets AAA+	Monocompartimental Absorption et élimination de premier ordre	Monocompartimental	Monocompartimental Absorption et élimination de premier ordre
Evaluation interne	Valeur minimal de la fonction objective, GOF, VPC	GOF, Estimations paramètres et standard error, valeur fonction objective, akaik's information criteria VPC, bootstrap	GOF, VPC, OFV, Bootstrap	Transformation logarithmique (LTBS), convergence, likelihood ratio test, GOF, VPC, bootstrap, ROC

5.4.2 Dataset pour la validation externe

Après le recueil des différentes données, celles-ci ont été formatées pour la modélisation. 141 patients ont été traités pour la modélisation. Un second tri a été effectué pour éliminer les patients avec données manquantes ou imprécises. Au final, la population retenue pour la validation externe des modèles de PPK était composée de 127 patients, correspondant à 167 dosages d'adalimumabémie et d'anticorps anti-adalimumab. En moyenne il y avait 1,5 dosages par patients, avec un minimum d'un dosage nécessaire à l'inclusion et maximum 5. Les dosages étaient réalisés plutôt aléatoirement, et pas nécessairement en résiduel juste avant la prochaine injection.

Tableau 12 : Caractéristiques principales des patients composants le dataset

Caractéristique	Médiane (Min-Max) ou Nombre (%)
Femme	68 (53)
Age (année)	31 (7-77)
Poids (kg)	63 (18,7-111)
IMC	22,2 (13,7-36)
Anticorps anti-adalimumab (patients)	6 (4,7)
Patients en rechute	87 (70)
Patients en entretien (rémission)	37 (30)
Maladies	
MICI dont	114 (89,7)
Maladie de Crohn	86 (75)
Rectocolite ulcéro-hémorragique	24 (21)
Colite indéterminée	3 (2,6)
Polyarthrite rhumatoïde /associé à une MICI (nombre)	1 (0,8) / 0
Psoriasis /associé à une MICI (nombre)	6 (4,7) / 2
Spondylarthropathie /associé à une MICI (nombre)	9 (7) / 6
Autres /associé à une MICI (nombre)	5 (3,9) / 0
Utilisation concomittante d'un immunomodulateur	14 (11,2)
Azathioprine	9
Methotrexate	5
Antécédant d'infliximab	40 (32,2)

Sur 127 patients, 35 étaient âgés de 7 à 17 ans au moment du dosage de l'adalimumab, soit 27,6% de notre population. Le nombre était donc suffisant pour tester le modèle E, créé à partir d'une population pédiatrique, avec nos patients. Il est communément admis qu'un nombre de 20 patients minimum est nécessaire pour évaluer un modèle, pour mettre en évidence les variabilités pharmacocinétiques (92). La classification d'un patient en rechute ou en rémission

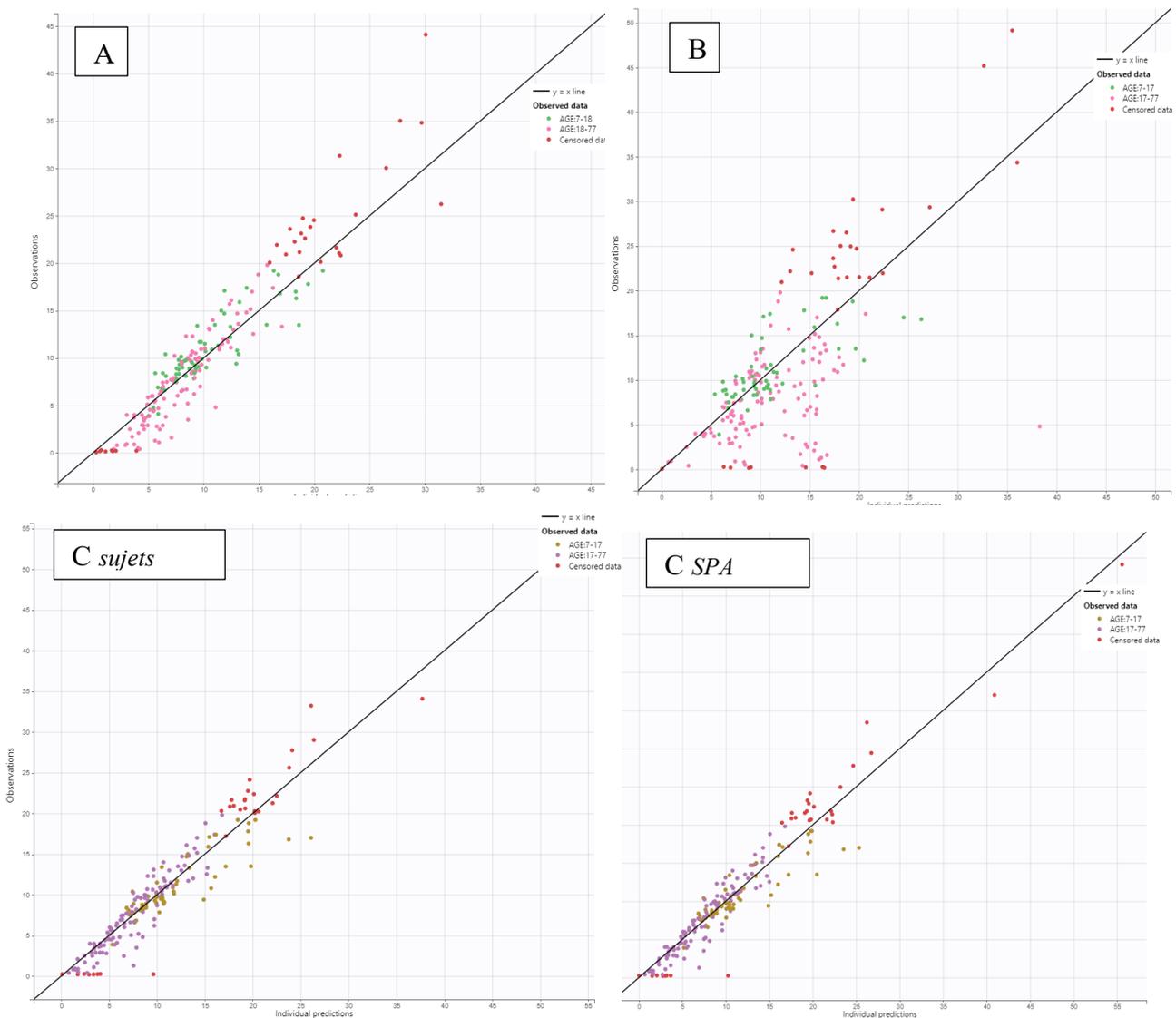
s'est basée sur l'appréciation du clinicien, spécifiée dans les comptes rendus médicaux à l'issue d'une consultation ou d'une hospitalisation proche du dosage.

Tous les patients présentant des anticorps anti-ADA avaient une adalimumabémie indétectable.

5.4.3 Evaluation de la performance prédictive

5.4.3.1 Goodness-of-fit

Les GOF permettent de visualiser simplement les modèles qui semblent le mieux prédire les concentrations. Tous les modèles présentent une bonne répartition des points le long de la ligne d'identité, démontrant une absence d'erreur systématique (biais), excepté le modèle B, qui sur-estime les concentrations basses et sous-estime les valeurs hautes censurées (Figure 28). Le coefficient de corrélation entre les concentrations observées et prédites est bas, à 59%. Les autres modèles ont un coefficient de corrélation acceptable (de 87 à 95%) (Tableau 13). Le coefficient de corrélation doit être supérieur à 85%.



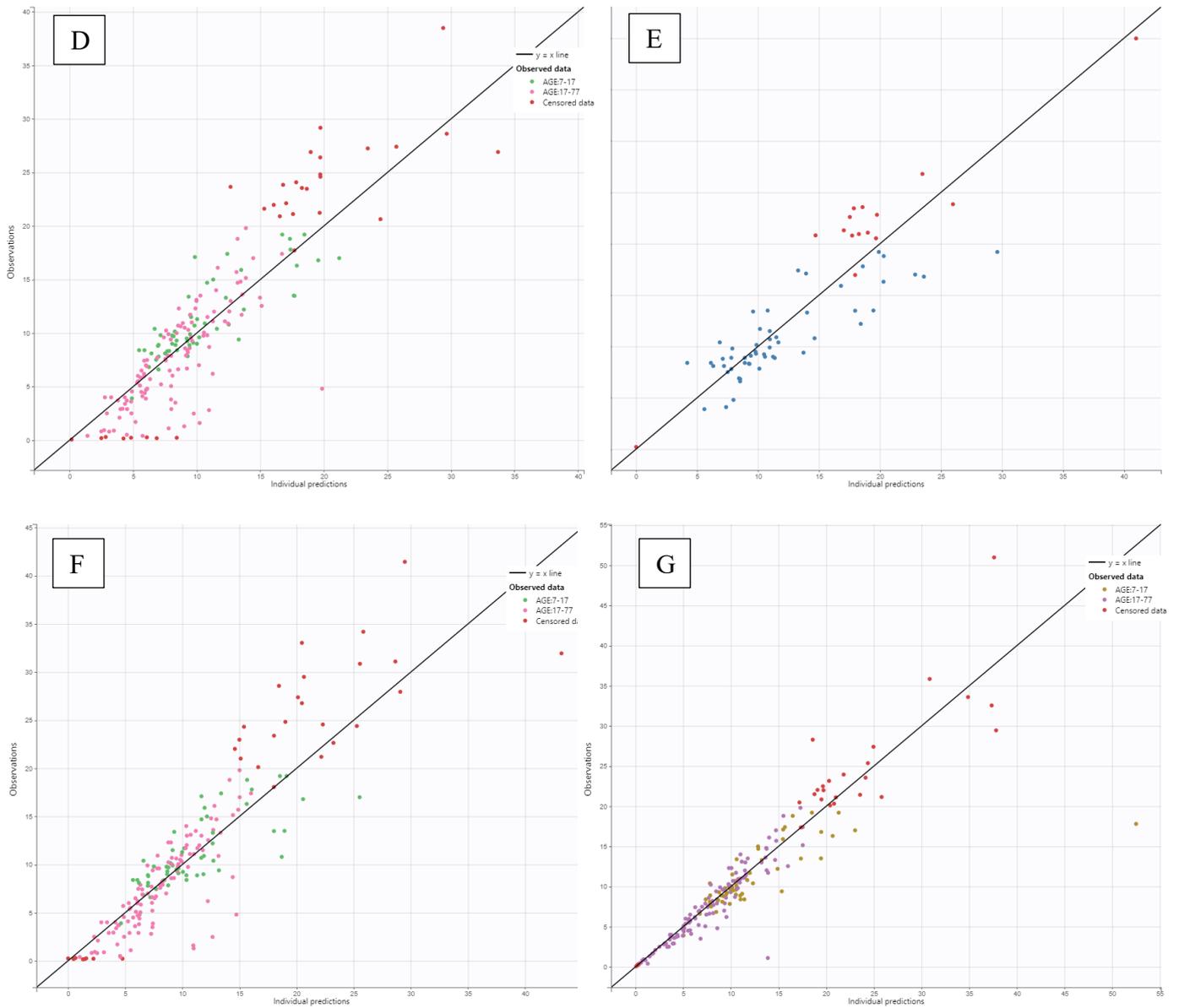


Figure 28 : Goodness of fit plots des modèles A à G, comparaison des concentrations observées (en ordonnée) aux concentrations prédites individuelles (en abscisses)
 Les points de différentes couleurs correspondent à des catégories d'âges différents (7-17 ans et 18-77 ans) exceptés les points rouges qui correspondent aux données censurées.

Tableau 13 : Comparaison des prédictions individuelles aux observations pour les modèles A à G

Modèle	R ² (%)	MPE (mg/L) [CI]	p	RMSE (mg/L)
A	94	0.35 [0.327, 0.377]	0,0502	2.536
B	59	2.39 [2.344, 2.455]	<1e-8	5,963
C sains	94	0.73 [0.695, 0.767]	0,004	3,626
C SPA	95	0.76 [0.725, 0.801]	0,005	3,824
D	87	0.44 [0.410, 0,475]	0,0548	3,245
E	87	0.96 [0.849, 1.075]	0,042	3.924
F	89	0.55 [0.520, 0.589]	0,0223	3,44
G	95	1.03 [0.991,1.07]	0,000328	4,093

R² : coefficient de corrélation ; MPE : erreur prédictive moyenne ; CI : intervalle de confiance à 95% ; p : Test de Student, valeur seuil 0,05 ; RMSE : erreur quadratique moyenne

L'erreur correspond à la différence entre les valeurs observées et les valeurs prédites. L'erreur prédictive moyenne est globalement faible (< 1,03 mg/L), exceptée pour le modèle B, avec 2,39 mg/L. Elle n'est pas significativement différente de 0 pour les modèles A, D, E, F, donc négligeable (test de Student, $p < 0,05$). L'erreur prédictive moyenne faible démontre l'exactitude de ces modèles à prédire une valeur proche de la valeur vraie (observée). L'erreur quadratique moyenne est un marqueur de dispersion des prédicts par rapport aux observés. Elle est rattachée à la précision. On retrouve l'erreur quadratique la plus faible pour le modèle A, c'est le modèle le plus précis.

Sur la base de ces premiers éléments, tous les modèles, excepté le modèle B, sont corrects. De part son GOF biaisé, son coefficient de corrélation bas, ses MPE et RMSE qui sont les plus élevés, on peut déjà l'exclure, étant nettement en dessous des autres. Il manque de précision et d'exactitude. Inversement, le modèle A semble être le meilleur, ayant les MPE et RMSE les plus bas, et un des coefficients de corrélation les plus élevés.

5.4.3.2 Erreur résiduelle

Tableau 14 : Moyenne, variance, résultats des tests de normalité de la distribution des NPDE des modèles A à G

Modèle	Moyenne	p	Variance	p	Normalité (p)
A	0,048	0,329	0,945	0,4	0,04
B	-0,598	<1e-10	0,63	<1e-4	<1e-4
C sains	-0,499	0,0001	0,292	<1e-15	0,0003
C SPA	-0,504	0,0002	0,292	<1e-15	0,0007
D	-0,078	0.791	0,536	<1e-8	0,0102
E	-0,036	0,0214	0,7	0,0318	0,31
F	-0,176	0,0224	1,17	0,16	0,014
G	-0,988	<1e-12	0,35	<1e-15	0,00026

Test de Wilcoxon pour la comparaison de la moyenne du NPDE à 0, test de Fisher pour la comparaison de la variance à 1, test de Shapiro-Wilk pour tester l'hypothèse de la normalité.

L'erreur résiduelle est constituée par les résidus pondérée aux individus (IWRES) correspondant à la différences retrouvées entre les observations et les prédictions. Le NPDE correspond à cette même différence mais obtenues avec des erreurs résiduelles simulées normalisées.

Les figures 29 et 30 représentent les histogrammes de distribution des IWRES (1) et des NPDE (2) pour chaque modèle (A à G). Les modèles A, D, E, F sont graphiquement les mieux distribués selon la loi normale (représentée en pointillés), c'est-à-dire centrés sur 0, symétrique, et avec la majorité des valeurs comprises entre -2 et 2 écart-type (regroupant 95% des valeurs). L'hypothèse de cette normalité du NDPE a été rejetée pour les modèles A, B, C, F et G (Test de Shapiro-Wilk $p > 0,05$) (Tableau 14). La distribution du NPDE suit une distribution normale pour le modèle E. Une distribution normale permet de s'assurer qu'il n'y a pas déviation des erreurs vers la gauche ou la droite. La moyenne du NDPE est significativement négative pour les modèles B, C (sujets sains) et G, indiquant une surestimation des concentrations ($p \leq 0,0001$). Les autres modèles ne semblent pas sur- ou sous-estimer les concentrations, car la moyenne du NDPE n'est pas différente de zéro. La variance du NPDE n'est pas différente de 1 pour les modèles A et F (Test de Fisher, $p > 0,05$). La variabilité est sous-estimée dans les modèles B, C, D, E et G (variance < 1). Les graphiques (3) et (4) des figures 29 et 30 sont une autre représentation des erreurs, permettant de repérer facilement une déviation du modèle vers la droite ou la gauche.

Les figures 33 à 36 sont une représentation différentes des erreurs résiduelles et permettent également de visualiser la variabilité des erreurs en fonction du temps. La distribution doit être comprise entre deux écart types, et bien distribuée dans le temps.

L'analyse des VPC (figures 31 et 32) permet de constater que les modèles A, D, E et F semblent être les meilleurs estimateurs de concentrations. Les zones rouges foncées, correspondant aux valeurs aberrantes de prédictions, sont limités sur ces graphiques. Les modèles B et G présentent des valeurs aberrantes sur toute la gamme de concentration (10^{ème}, 50^{ème}, 90^{ème} percentiles). Le modèle C, chez sujets sains et atteints SA, prédit mal les valeurs hautes plus lointaines, et les valeurs basses.

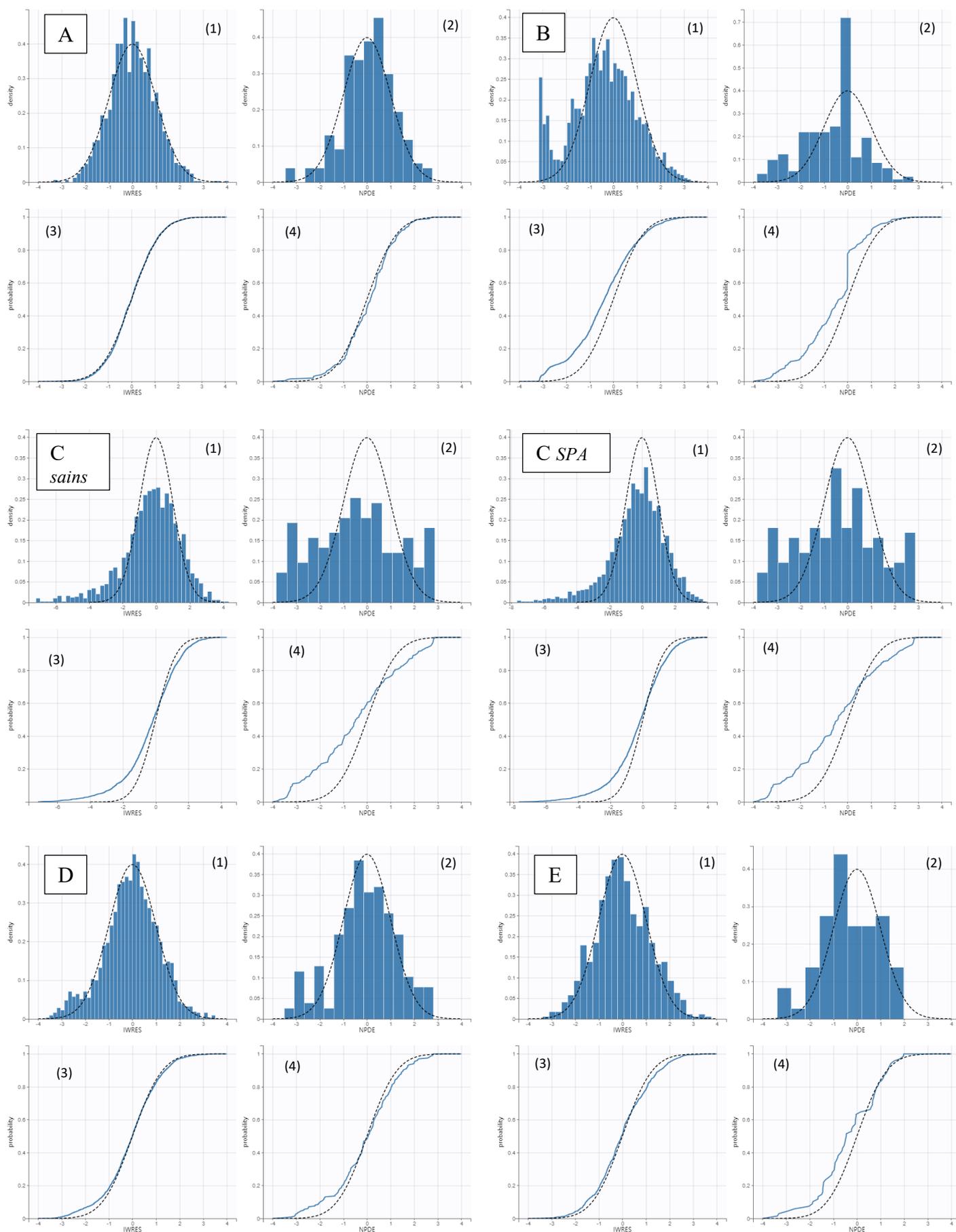


Figure 29 : Distribution des NPDE et des résidus pondérés aux individus (IWRES) des modèles A à G. Histogrammes et densité des IWRES (a) et des NPDE (b) centrés sur la médiane

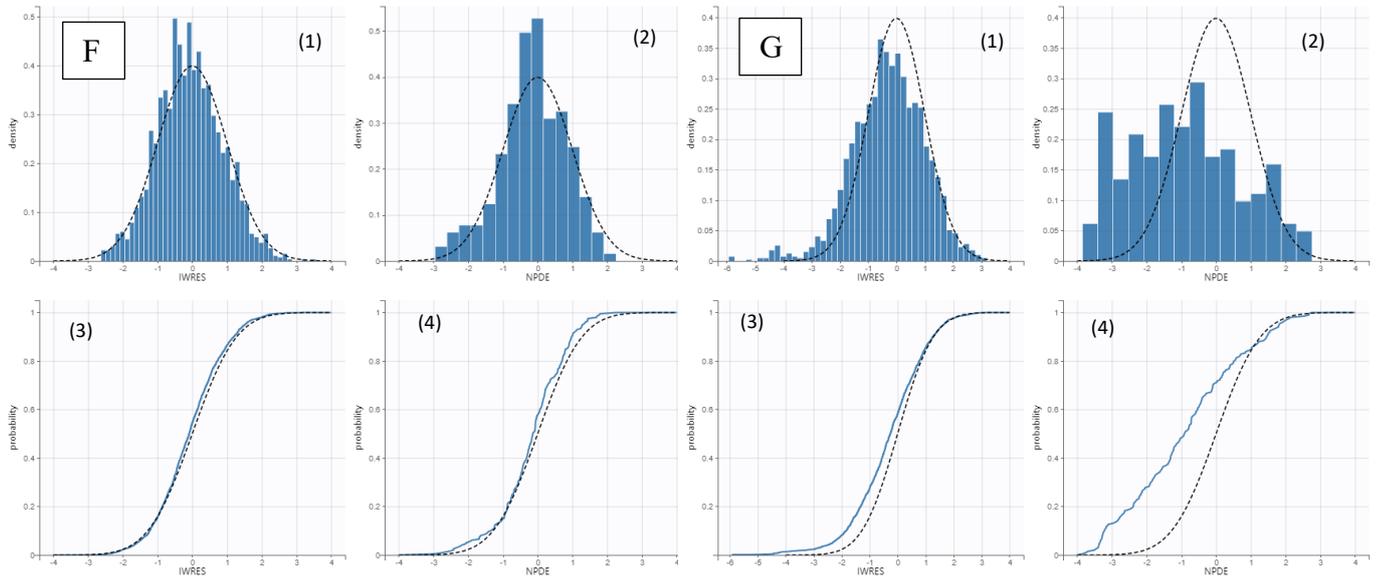


Figure 30 : Distribution des NPDE suite

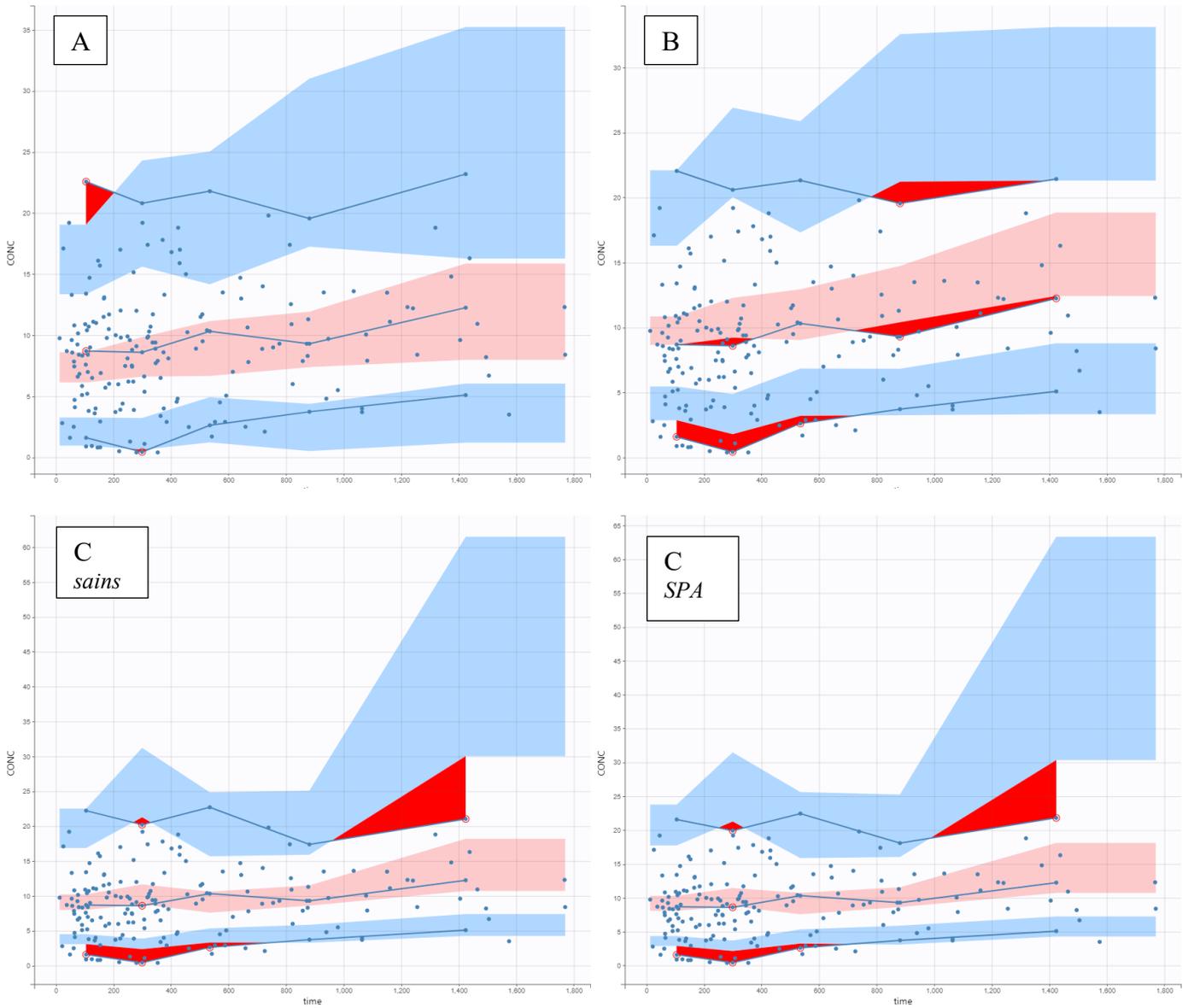


Figure 31 : VPC des modèles A à G

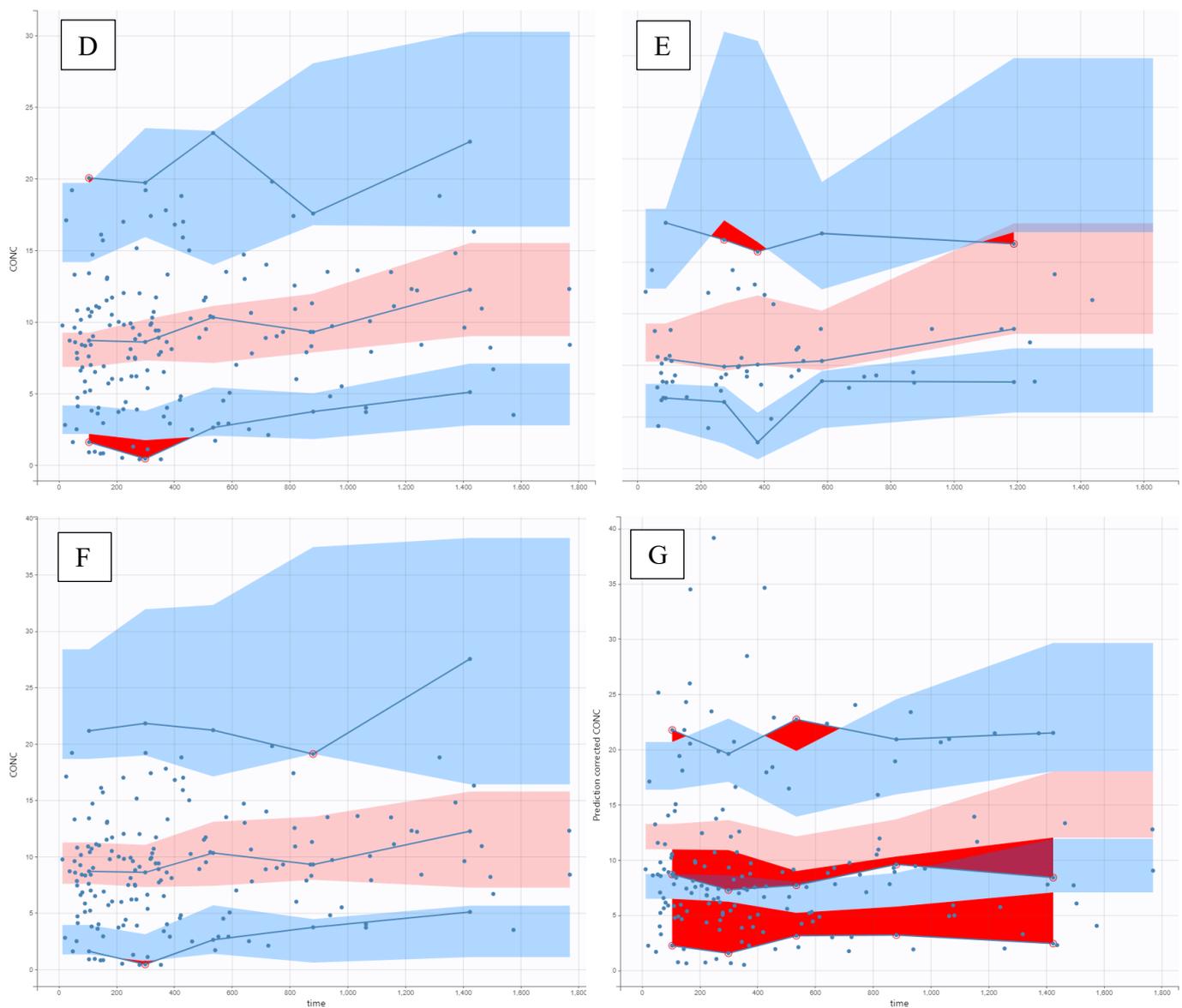


Figure 32 : VPC des modèles A à G (suite)

Les points bleus correspondent aux concentrations observées. Les lignes bleues au 10^{ème}, 50^{ème} et 90^{ème} percentiles des concentrations observées. Les zones bleues correspondent à l'intervalle de prédiction des concentrations aux 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. La zone rouge claire à l'intervalle de prédiction de la médiane. Les zones rouges foncées représentent les valeurs aberrantes.

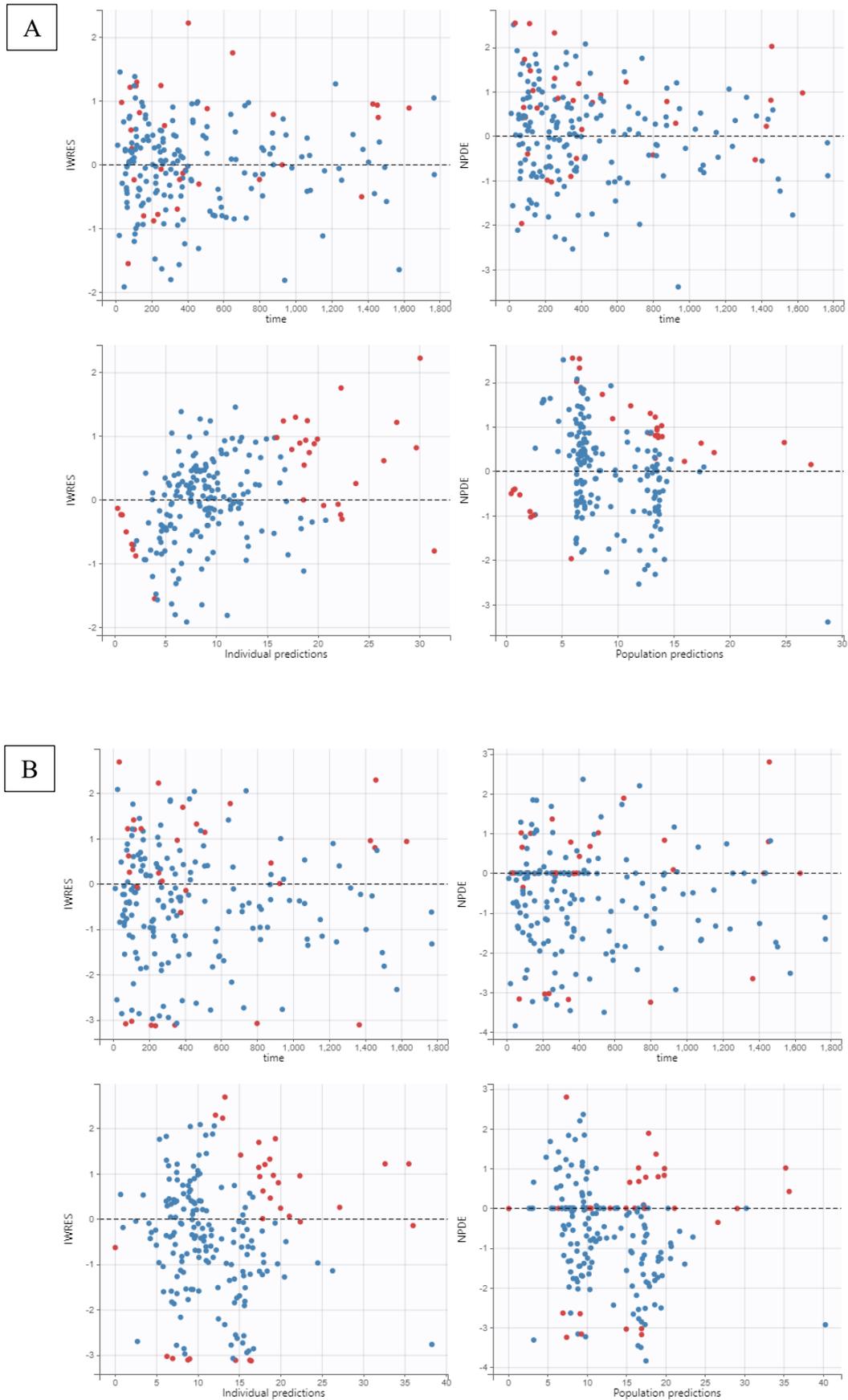
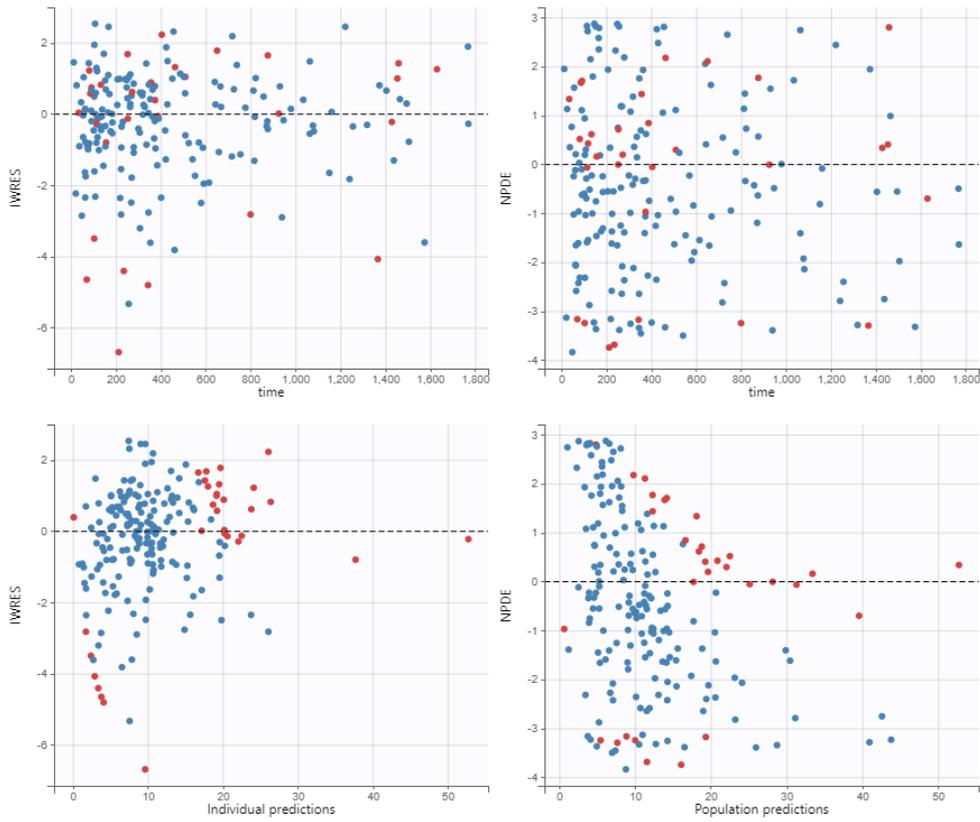


Figure 33 : Evolution des IWRES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèles A et B

C sains



C SPA

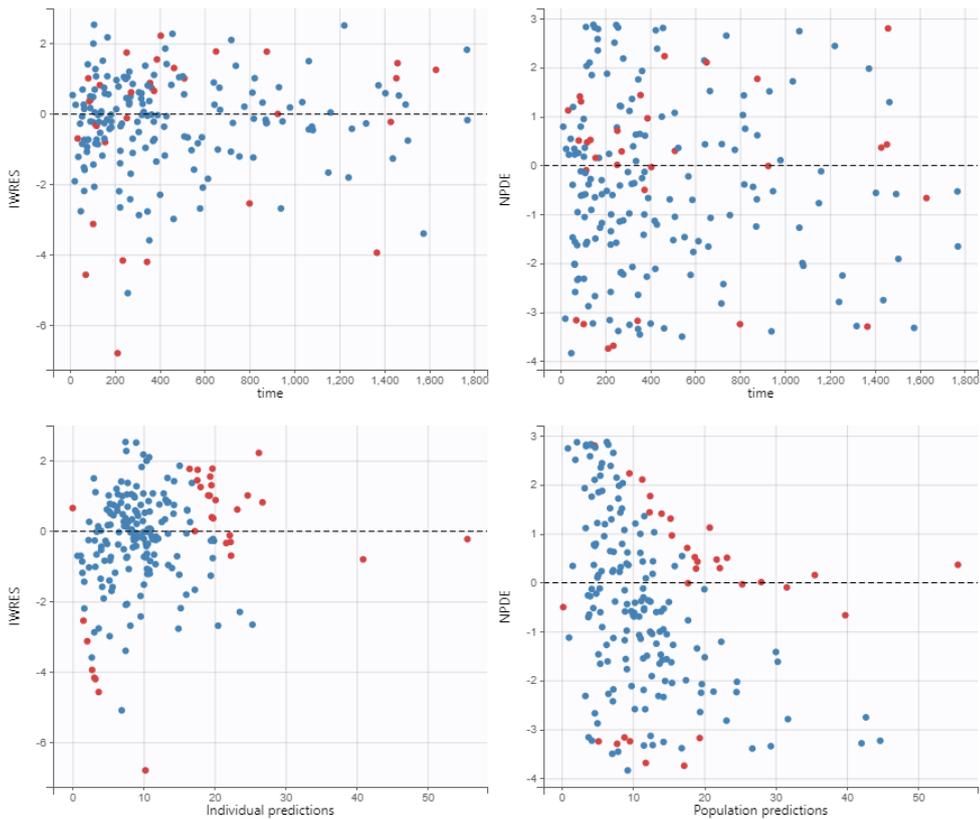
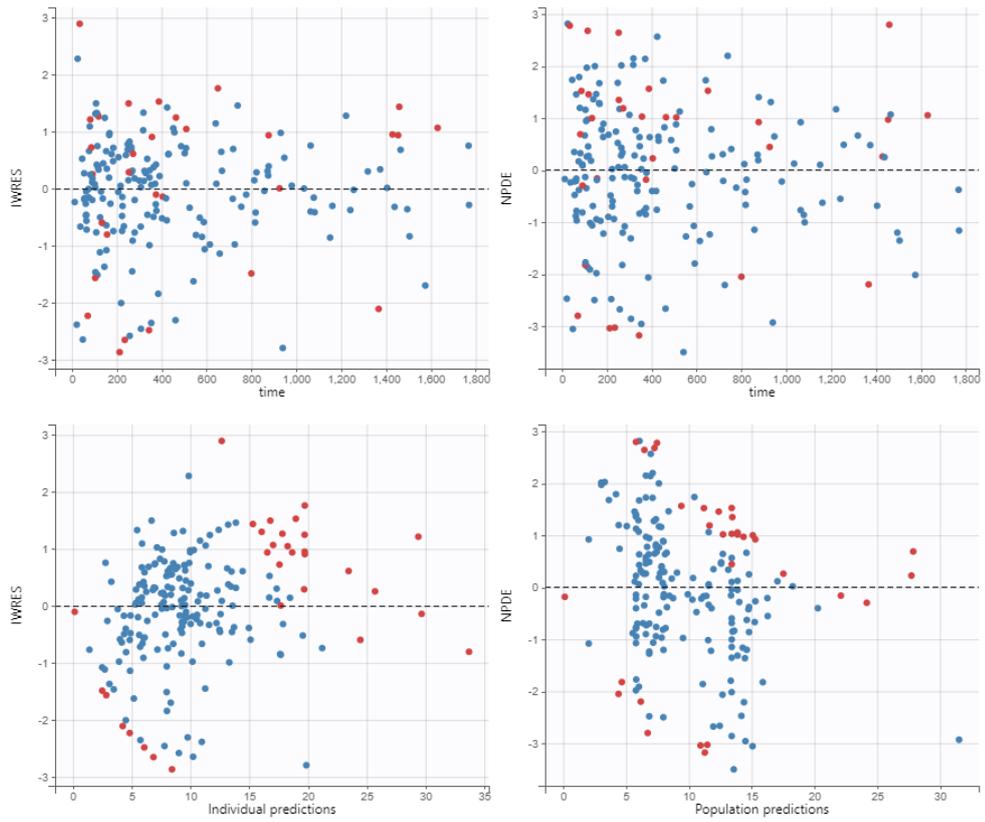


Figure 34 : Evolution des IWRES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèle C

D



E

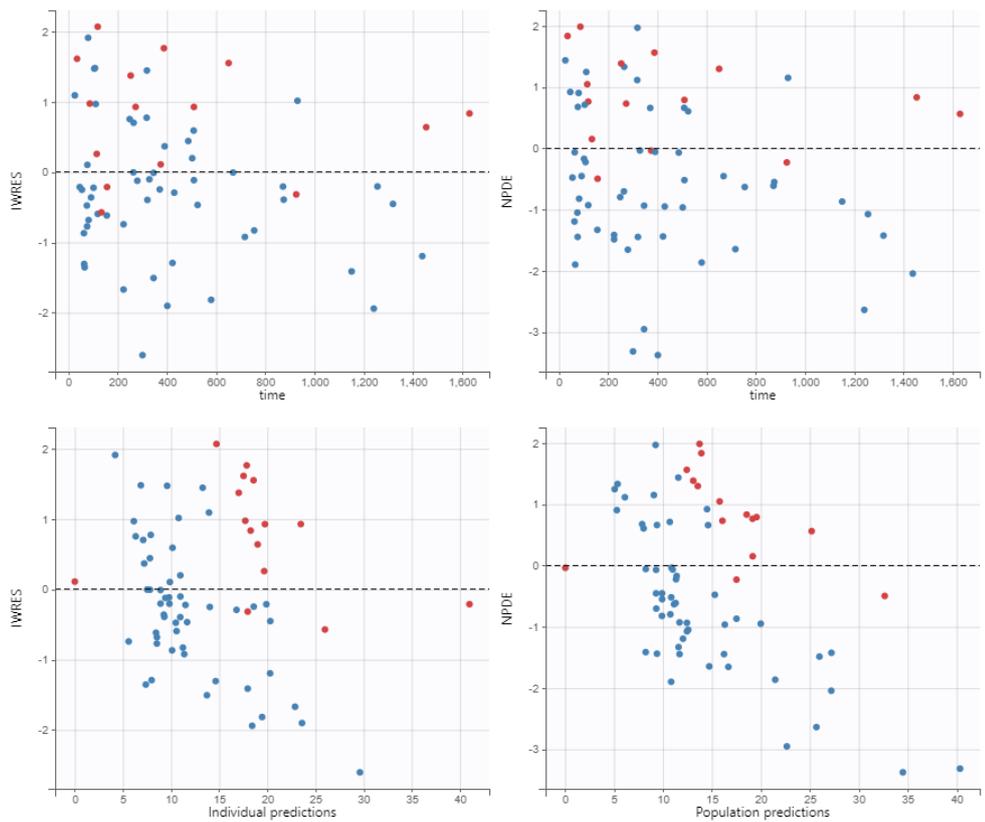
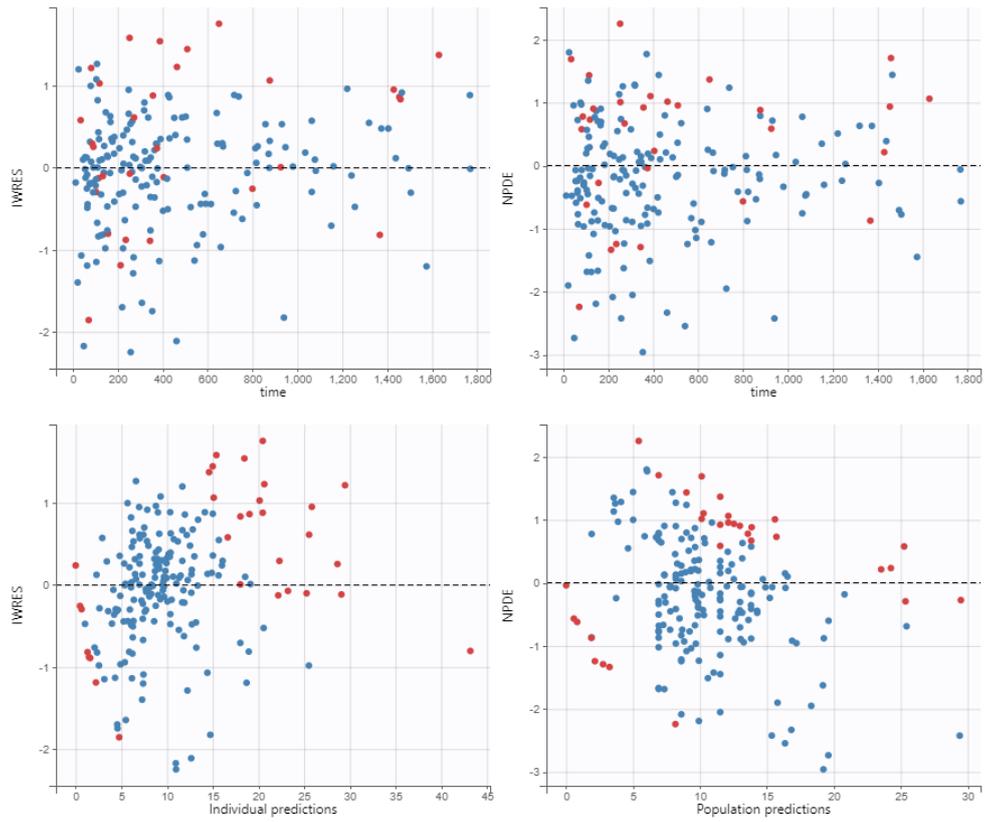


Figure 35 : Evolution des IWRES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population, modèles D et E

F



G

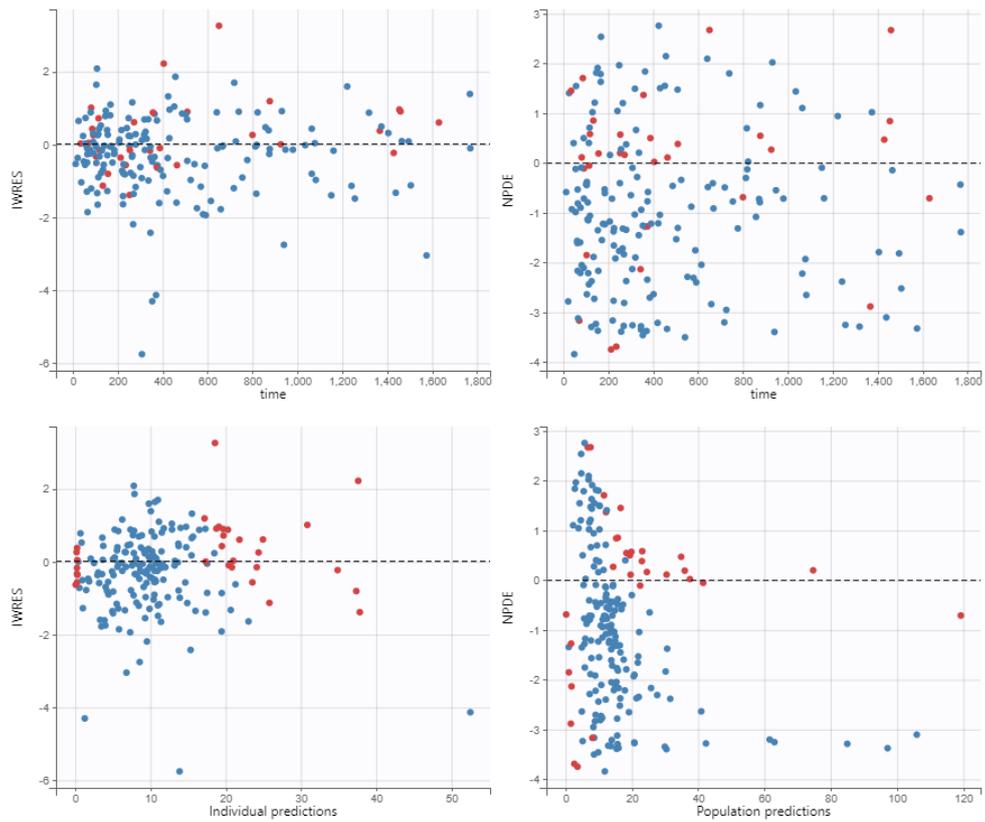


Figure 36 : Evolution des IWRES en fonction du temps et des prédictions individuelles, et évolution du NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population. Modèles F et G

En se basant sur cette analyse, les modèles A, D, E et F sont des bons modèles pour estimer les concentrations de notre population. Le plus performant est le modèle A. En effet, c'est le modèle présentant une des meilleures corrélations dans les valeurs observées versus prédites ($R^2 = 94$), avec l'erreur prédictive moyenne et l'erreur quadratique moyenne les plus faibles de tous les modèles (0,35 mg/L et 2,536 mg/L) respectivement, démontrant la bonne exactitude de prédiction des concentrations. Bien que l'hypothèse de la normalité ait été rejetée pour la distribution des NPDE, la pvalue était proche de la valeur seuil (0,04) et graphiquement, les valeurs sont bien distribuées. La variance des NPDE n'est pas différente de 1, correspondant à une bonne dispersion des erreurs, retrouvées sur les histogrammes et les diagrammes de dispersions. Enfin, les VPC montrent des résultats satisfaisants pour toute la gamme de concentration et dans le temps.

Le modèle E semble être une bonne alternative pour la population pédiatrique, ayant été développé pour cette population et démontrant de bonnes performances dans notre analyse

5.5. Discussion

Afin de pouvoir proposer un modèle de PPK à utiliser en pratique clinique, il est important de le tester avec un échantillon de population cible, ici la population locale sous traitement par adalimumab, dont la grande majorité est atteinte de MICI, pour pouvoir vérifier son adéquation à décrire notre population et la performance de ses prédictions de concentrations, car celles-ci sont l'élément clé dans la prise en charge thérapeutique. Nous avons donc procédé à l'évaluation externe de 7 modèles de PPK de l'adalimumab sur une population de 127 patients totalisant 167 observations, dont 35 patients âgés de 7 à 77 ans.

Quatre modèles étaient satisfaisants dans leurs prédictions (A, D, E, F). Le modèle A a été sélectionné comme étant le mieux ajusté à notre population et le plus performant.

Nous avons pu tester le modèle E construit avec une population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans, avec nos patients dans la même tranche d'âge. Bien que moins bon que le modèle A dans l'erreur moyenne prédictive (0,96 mg/L) et l'erreur quadratique moyenne (3,924 mg/L) reste satisfaisante. Les VPC étaient particulièrement bonnes avec peu de zones aberrantes. Ce modèle E est à considérer pour les patients âgés de moins de 17 ans.

Les résultats de notre analyse est concordante avec les résultats d'une étude similaire réalisée par *Marques-Megias et al (113)* qui a procédé à l'évaluation externe des modèles PPK de

l'adalimumab chez des populations atteints de MICI. Les modèles A, B, E, F et G ont été analysés. Cette étude a déterminé les modèles A et F comme étant les plus performants. Le modèle E n'a pas été retenu dans leur analyse de performance prédictive, car il présentait des biais par rapport à leur population. L'inadéquation peut probablement s'expliquer par les caractéristiques de leur population : l'âge des patients a une médiane de 45 ans, dont un 25^{ème} percentile de 34 ans sur 134 patients. Le nombre d'enfants (âge inférieur à 17 ans) n'est pas précisé, mais il semble donc bas, voir nul. Le modèle E a été testé ici avec une population exclusivement pédiatrique.

Concernant le modèle C, même si il n'a pas été retenu dans les plus performants à cause de ses mauvaises prédictions de l'erreur résiduelle estimée et simulée (distribution des NPDE ne suivant pas une loi normale, mauvaise répartition sur les diagrammes de dispersion) et nombreuses zones rouges sur les VPC, il est intéressant de noter que la variable « maladie » n'a pas eu d'impact par rapport aux sujets sains. Les deux conditions performant de la même façon et les graphiques sont similaires. Le modèle C contenait également beaucoup de covariables, c'est le modèle qui en contenait le plus parmi ceux testés (Tableau 15). Le principe de parcimonie décrit que le meilleur modèle est celui qui est le plus performant, avec le moins de variables. Ce modèle en contient peut être trop ce qui complexifie l'erreur résiduelle.

Tableau 15 : Covariables des modèles A à G

Modèle	Covariables
A	AAA (présence/absence)
B	Aucune
C	AAA, âge, poids, clairance de la créatinine
D	Poids, AAA (présence/absence), début des AAA
E	AAA, poids
F	AAA (présence/absence), fréquence d'administration
G	AAA (présence/absence), poids corporel maigre

Pour pouvoir intégrer le maximum de données disponibles, les données inférieures (LLQ) et supérieures à la limite de quantification (ULQ), respectivement inférieures à 0,3 mg/L et supérieures à 20 mg/L ont été intégrées comme données censurées. Cela représentait 29 observations (8 inférieures à 0,3 et 21 supérieures à 20 mg/L). La valeur des données censurées n'est pas incorporée en chiffre, mais par un intervalle dont la valeur sera estimée pendant les

tests ente 0 et 0,3 mg/L pour les LLQ et entre 16 ou 20 selon le cas et l'infini pour les ULQ. Elles sont notifiées comme censurées à gauche (LLQ) ou censurées à droite (ULQ).

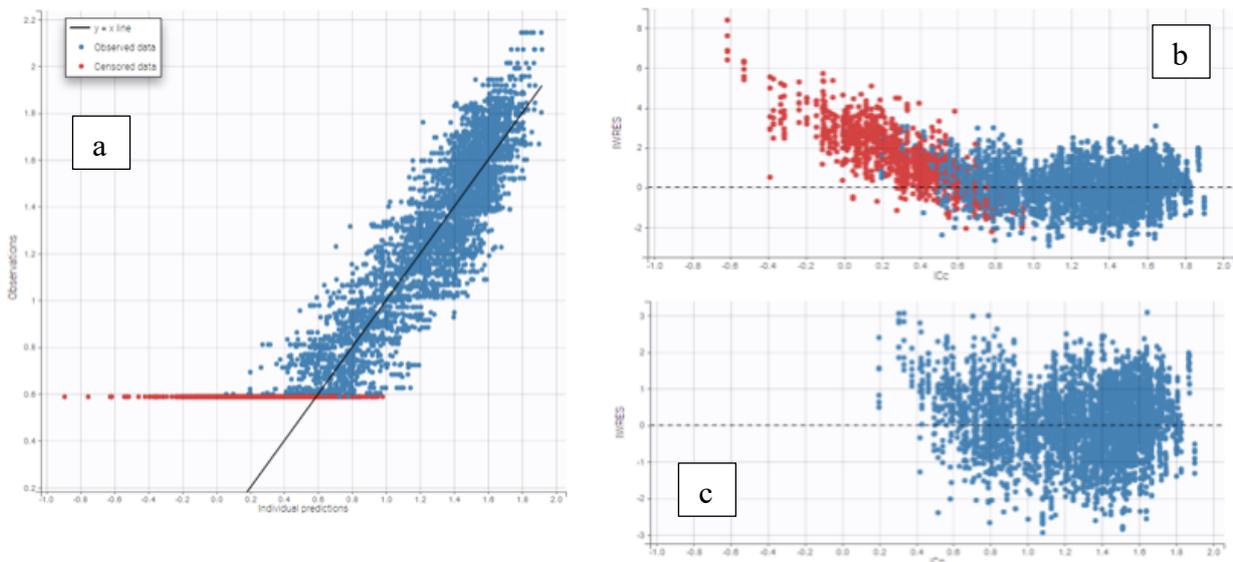


Figure 37 : Simulations avec ou sans les données censurées. a) GOF plot observations vs prédits, Diagramme de dispersion des IWRES avec LLQ b) et sans c), graphiques obtenus sur Monolix

Dans le graphe (a) et (b) de la figure 37, les données LLQ ont été incluses comme la valeur de la limite de quantification (0,5 dans l'exemple). Intégrés de cette façon, on remarque le biais important dans les valeurs basses. Dans le graphe (c), elles ont été supprimées, entraînant une perte de données. Mal gérées, ces données peuvent entraîner des biais dans les modèles étudiés. Dans nos résultats, ces données sont visualisées par des points rouges. Elles sont bien intégrées et distribuées et sont importantes dans l'interprétation de nos modèles (GOF plots, histogrammes et diagrammes de dispersion).

Bien que le nombre de patients ait été suffisant pour étudier les modèles (minimum de 20 admis), pour renforcer la robustesse des modèles pour notre population, les autres patients dont les données n'ont pas été traitées pourront être ajoutées à notre population existante.

De plus, nous avons choisi de d'abord tester les modèles créés spécifiquement pour des patients atteints de MICI, comme la plupart des individus de notre population, et des sujets sains. Nous souhaitons tester tous les modèles existants de l'adalimumab, et par conséquent les 4 modèles retirés de l'analyse pour cette cause. L'autre modèle utilisant comme covariable la CF n'est pas utilisable dans l'état, car nous avons trop de données manquantes pour cette covariable. Il serait peut être intéressant de mener une étude prospective dans ce sens, la CF étant par ailleurs un meilleur marqueur car plus spécifique que la CRP pour caractériser une inflammation intestinale, et par conséquent une maladie potentiellement active. Une étude de 2015 a mis en

évidence, in vitro, que la muqueuse inflammée des patients atteints de MICI surexpriment des protéases capables de cliver les anti-TNF α (dont l'adalimumab), de façon concentration dépendantes, entraînant une diminution de liaison au TNF soluble et donc une perte de fonction. La quantité de ces enzymes n'a pas été corrélée à l'atteinte histologique mais peut être existait-il un lien avec la CF. Ce mécanisme est une explication supplémentaire à l'échec thérapeutique (114).

La nature retrospective de notre étude a été une limite dans l'obtention de certaines informations et la précision de celles-ci, notamment des dates de prises du médicament et de changement de posologie. D'autant plus que l'administration du médicament, en sous-cutanée, n'est pas faite à l'hôpital. L'idéal aurait été un recueil prospectif, avec un maximum de précision sur les doses et leur date d'administration. Un outils très utile aurait été la traçabilité des prises par le patient dans un carnet de bord par exemple.

L'approche pour notre étude est originale. C'est la première à utiliser des modèles qui n'ont pas été forcément créés avec des patients ayant la même pathologie que la population cible, car nous avons inclus des modèles créés à partir de données de sujets sains (modèles B, C, D) et un modèle de patients atteints de spondylarthrite. Concernant les inclusions de données patients, aucune distinction de pathologies n'a été faite, et 13 patients inclus avaient des autres pathologies autres que des MICI : spondylarthrite ankylosante, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde et autres pathologies rares. Il n'y a pas non plus eu de distinction d'âge (à part dans le modèle E), et cette étude comporte une forte proportion d'enfants, non retrouvée dans la validation externe de l'adalimumab publiée par *Marques-Megias et al.*

La validation externe effectuée dans notre étude, sans distinction de pathologie et d'âge (sauf pour le modèle E pédiatrique) a permis de tester 7 modèles de PPK de l'adalimumab disponibles dans la littérature, avec notre population locale de patient. Elle a permis de mettre en évidence que le modèle A, développé par *Ternant et al* en 2015, est le modèle de choix pour mettre en place un STP capable de formuler des adaptations de posologies efficaces pour atteindre la concentration cible.

VI. Conclusion et perspectives

L'analyse développée dans cette thèse constitue la partie préliminaire de l'étude entreprise. Il reste encore des axes à poursuivre. Pour renforcer la robustesse des modèles pour notre population, les autres patients dont les données n'ont pas été traitées seront ajoutés à notre population existante. De plus, nous avons choisi de d'abord tester les modèles créés spécifiquement pour des patients atteints de MICI, comme la majorité des individus de notre population, et des sujets sains. Nous souhaitons tester tous les modèles existants publiés sur l'adalimumab.

Plusieurs autres voies d'approfondissement sont considérées. Il pourrait être intéressant de réestimer les effets fixes et aléatoires des modèles pharmacocinétiques publiés à partir de nos données locales et déterminer l'impact sur les capacités prédictives des dits modèles. Il existe aussi la possibilité de créer notre propre modèle à partir de notre population.

Le but primordiale est de pouvoir proposer le modèle le plus performant pour une utilisation concrète dans la prise en charge du patient. Un exemple d'application est présenté avec le modèle sélectionné dans ce travail pour la population adulte, le modèle A.

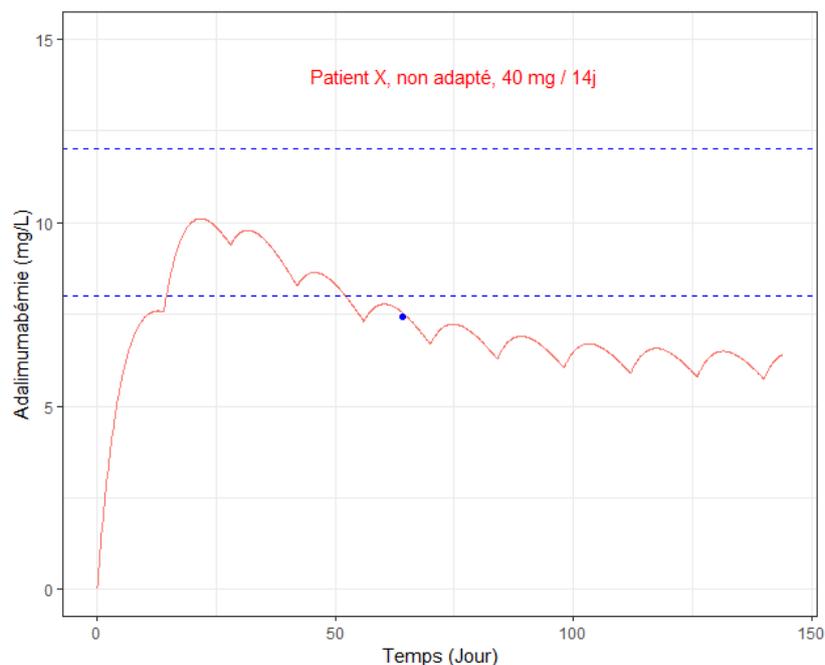


Figure 38 : Simulation 1 de l'adalimumabémie en fonction du temps chez le patient X

L'adalimumabémie en fonction du temps a été simulée chez une patiente adulte sous adalimumab à 40 mg toutes les deux semaines. La simulation est possible dès lors qu'il y a au moins une observation chez le patient (concentration mesurée). Le modèle A requiert de connaître une variable patient : la présence ou non d'AAM. Ici il n'y en avait pas. La courbe rouge représente les concentrations prédites et le point bleue l'observation. Les informations sur le schéma d'induction et les dates correspondantes ainsi que la posologie actuelle ont été rentrées. Ceci est particulièrement important pour un patient n'étant pas encore à l'état d'équilibre (temps inférieur à cinq fois la demi-vie, soit environ 100 jours pour l'adalimumab). La zone thérapeutique conseillée chez un patient atteint de MICI pour obtenir une rémission clinique et endoscopique est entre 8 et 12 mg/L (82). On constate ici que l'adalimumabémie est à une concentration infrathérapeutique, et que les prédictions prévoient qu'à même posologie, elle restera entre 5 et 7,5 mg/L.

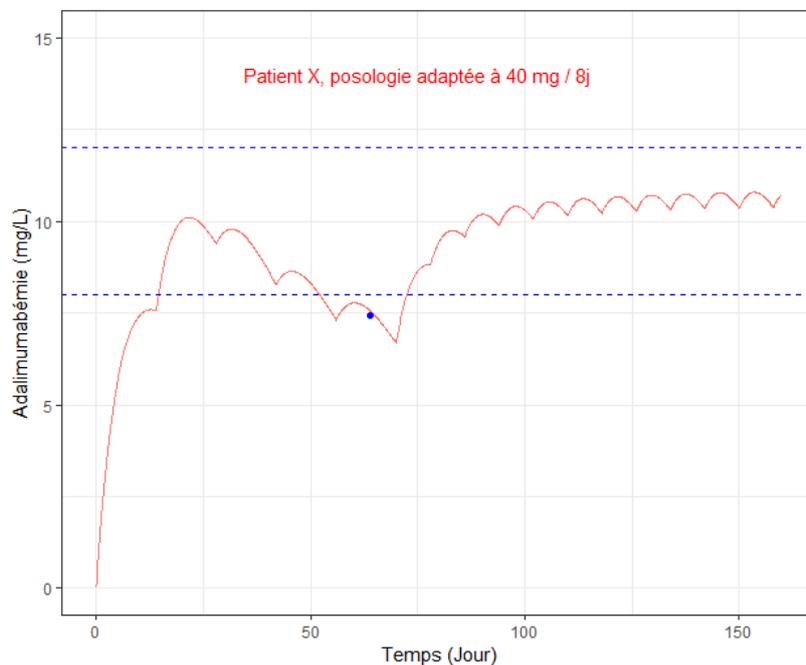


Figure 39 : Simulation 2 de l'adalimumabémie après adaptation posologique

En ciblant une concentration à l'équilibre de 10mg/L (valeur médiane de la cible), le logiciel de modélisation donne le schéma posologique le plus adapté : 40 mg tous les 8 jours. Les variations de dose étant limitées car les formes galéniques ne proposent que 40 mg et 80 mg chez les patients adultes, c'est la durée entre les injections qui pourra être modulée plus librement, sortant des intervalles habituellement rencontrés (généralement 7 et 14 jours), mais qui auraient une meilleure efficacité pour atteindre la cible.

Pour tester la fiabilité du modèle à prédire les concentrations en condition réelle, il serait intéressant de faire une étude prospective en confrontant les estimations obtenues avec les concentrations dosées.

Concerant le type de STP à mettre en place, nous avons pu constater par les données de la littérature et les pratiques, que les dosages sont réalisés en réaction à un échec primaire ou secondaire et que l'ajustement de dose se fait souvent sans attendre les résultats du dosage. L'analyse étant réalisée par série et de façon bimensuelle du fait de la quantité limitée de demandes, cela semble constituer un frein. En effet, le délai paraît trop long pour adapter les doses chez un patient en rechute et symptomatologique. C'est là que l'approche « point of care » ou alors des automates proposant l'analyse en random access pourrait présenter un intérêt pour réduire le délai de rendu des résultats.

De nombreuses études mettent en évidence un rôle bénéfique du STP proactif chez les patients traités par infliximab. Un essai clinique randomisé sur l'effet du STP proactif pendant la phase d'entretien des patients sous infliximab a mis en évidence un bénéfice dans le maintien de la rémission (73,6% de rémission maintenue dans le groupe TDM versus 55,9% dans le groupe contrôle de thérapie standard). Le STP proactif augmenterait la durée de vie du médicament pour le patient et entraînerait moins d'hospitalisation et d'intervention chirurgicale (115)

Concernant l'adalimumab, très peu de données existent. Néanmoins *Papamichael et al* ont conduit une étude rétrospective multicentrique publiée en 2019 sur la période 2006 à 2015 pour comparer l'effet sur le long terme chez des patients atteints de MICI ayant eu au moins un suivi thérapeutique proactif de l'adalimumab (115). Ils ont trouvé que les patients en échec de traitement avait une concentration plus faible au premier dosage, ce qui est une donnée attendue compte tenu de la relation connue entre exposition et efficacité. 32% (17/53) des patients ayant eu au moins un STP proactif ont eu une adaptation posologique, à noter que 7 de ces patients ont d'abord eu un dosage réactif. Une étude randomisée chez 78 enfants atteints de MC ayant répondu à une induction par adalimumab a comparé les concentrations résiduelles mesurées dans le cadre d'un suivi proactif (dosages aux semaines 4 et 8, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 72) ou réactif (les médecins étaient informés de la concentration après la perte de réponse. La dose cible était la même dans les deux groupes et l'objectif primaire était une rémission clinique sans usage de corticoïdes. Cet objectif a été atteint chez 82% des enfants du groupe proactif versus 48% dans le groupe réactif. 87% des patients du premier groupe ont eu une escalade thérapeutique contre 60% dans le deuxième groupe (116).

Ces deux études suggèrent donc un intérêt du STP proactif, mais les données sont encore peu nombreuses pour établir un niveau de preuve plus important. L'ECCO retient cependant un bénéfice économique dans le STP pour les patients atteints de MICI (31,117), ce qui est également un effet non négligeable car le coût de la santé est de plus en plus important avec de nombreuses thérapies innovantes.

Le STP n'est pas limité aux anti-TNF α . Le dosage d'autres biothérapies couramment utilisées, le vedolizumab et l'ustekinumab sont aussi disponibles, mais l'intérêt de ce suivi est encore mal défini dans les MICI car ces molécules sont plus récentes et peu d'études sont disponibles à ce sujet. Cependant, il y aurait une corrélation, comme avec les anti-TNF α , entre la concentration plasmatique et la réponse au traitement. Des variables influent également sur leur pharmacocinétique, comme l'immunogénicité (bien que moins fréquente, inférieure à 5,5 %) ou le poids (118). Des modèles PPK ont déjà été développés pour mettre en évidence ces covariables et étudier la relation réponse-exposition (119,120). La question de mettre en place le dosage de ces autres anticorps monoclonaux au laboratoire se pose et de pourquoi pas effectuer le même travail qu'avec l'adalimumab sur la validation de ces modèles pharmacocinétiques.

Le champ des possibilités en pharmacocinétique de population est large. Ces approches semblent constituer des outils pertinents dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques complexes, mais restent encore à installer dans la pratique courante.

Références bibliographiques

1. Fitzgerald RS, Sanderson IR, Claesson MJ. Paediatric Inflammatory Bowel Disease and its Relationship with the Microbiome. *Microb Ecol.* 2021;82(4):833-44.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 19 nov 2009;361(21):2066-78.
3. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol.* août 2019;20(8):970-9.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 1 janv 2017;11(1):3-25.
5. The International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* nov 2012;491(7422):119-24.
6. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* sept 2005;129(3):827-36.
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 3 nov 2012;380(9853):1606-19.
8. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet.* 29 avr 2017;389(10080):1741-55.
9. Lee SH, Kwon J eun, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res.* janv 2018;16(1):26-42.
10. Yang E, Shen J. The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease: A critical review. *Cell Prolif.* 11 nov 2020;54(1):e12958.
11. Turner JR. Molecular Basis of Epithelial Barrier Regulation. *Am J Pathol.* déc 2006;169(6):1901-9.
12. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory IgA in Intestinal Mucosal Secretions as an Adaptive Barrier against Microbial Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;15.
13. Gower-Rousseau C. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ÉVOLUTION DANS LE TEMPS ET L'ESPACE DE L'INCIDENCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES DANS LE NORD-OUEST DE LA FRANCE (1988-2014) / DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY AND TIME AND SPACE EVOLUTION OF THE INCIDENCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN NORTHWEST FRANCE (1988-2014). :9.
14. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* mai 2004;126(6):1504-17.
15. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 7 janv 2014;20(1):91-9.
16. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* [Internet]. 31 mai 2001 [cité 6 août 2022]; Disponible sur: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/62856>
17. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies five novel susceptibility loci for Crohn's disease and implicates a role for autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet.* mai 2007;39(5):596-604.

18. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* déc 1989;34(12):1841-54.
19. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* mai 2006;130(6):1588-94.
20. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 1 févr 2018;64(2):20-57.
21. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis.* 1 mars 2015;9(3):211-22.
22. Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Paspatis GA, et al. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2013;25(10):1212-6.
23. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 1 août 2016;10(8):989-97.
24. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* août 1988;10(4):401-5.
25. Wright EK, De Cruz P, Gearry R, Day AS, Kamm MA. Fecal Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 sept 2014;20(9):1668-77.
26. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 4 juill 2019;56(5):307-20.
27. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 1 nov 2020;510:556-65.
28. Lee WI, Subramaniam K, Hawkins CA, Randall KL. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology (Phila).* 1 oct 2019;51(6):634-9.
29. Gao X, Zhang Y. Serological markers facilitate the diagnosis of Crohn's disease. *Postgrad Med.* avr 2021;133(3):286-90.
30. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis.* avr 2013;5(2):93-7.
31. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* févr 2017;11(2):135-49.
32. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, Its Derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Instruments to Assess in Crohn's Disease. *Can J Gastroenterol.* 1999;13(1):65-73.
33. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* avr 2010;8(4):357-63.
34. contact P du contact N du. Indice de Harvey-Bradshaw [Internet]. CREGG. 2012 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-harvey-bradshaw/>

35. Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, Milgrom R, Nguyen GC, Croitoru K, et al. Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) Score to Assess Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 1 mai 2017;11(5):543-8.
36. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1 juill 1989;30(7):983-9.
37. Indice CDEIS [Internet]. GETAID. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-cdeis>
38. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 1 oct 2004;60(4):505-12.
39. MIKICORT 3 mg gélule gastro-résistante (budésonide) : dans la prise en charge de la maladie de Crohn [Internet]. VIDAL. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13344-mikicort-3-mg-gelule-gastroresistante-budesonide-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-de-crohn.html>
40. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 janv 2020;14(1):4-22.
41. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 mai 2019;4(5):341-53.
42. stelara-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_fr.pdf
43. Rogler G. Efficacy of JAK inhibitors in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 1 août 2020;14(Supplement_2):S746-54.
44. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2017;11(6):649-70.
45. Score de Mayo UC-DAI [Internet]. GETAID. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/score-de-mayo>
46. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2462-76.
47. RCH, score de Mayo score UC-DAI (Ulcerative Colitis Activity Index) » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.snfcop.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/rch-score-de-mayo-score-uc-dai-ulcerative-colitis-activity-index/>
48. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 1 janv 2017;66(1):43-9.
49. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
50. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0175605.htm>
51. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 janv 2022;16(1):2-17.

52. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
53. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):174-87.
54. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 22 oct 2016;388(10055):2023-38.
55. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2020;79(6):685-99.
56. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet.* 3 avr 2021;397(10281):1301-15.
57. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Dermatologie) the PRG of the FS of D (Groupe de R sur le P de la SF de. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):464-83.
58. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet.* 1 juill 2017;390(10089):73-84.
59. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 30 juin 2016;374(26):2563-74.
60. Burkholder BM, Jabs DA. Uveitis for the non-ophthalmologist. *BMJ.* 3 févr 2021;372:m4979.
61. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 28 nov 2017;318(20):2019-32.
62. Maladie de Verneuil » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2020 [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.snfcfp.org/mini-guide-des-urgences-en-proctologie/douleur/maladie-de-verneuil-2/>
63. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S ichi, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology.* 1 juill 2010;49(7):1215-28.
64. York CL PharmD, BCACP Assistant Professor Industry Professional St John's University College of Pharmacy & Health Sciences Queens, New York Elsen C Jacob, PharmD, BCPS, BCGP, CPPS Assistant Professor–Industry Professional St John's University College of Pharmacy & Health Sciences Queens, New. Biosimilars: Not Simply Generics [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/biosimilars-not-simply-generics>
65. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. :40.
66. Nos missions - Médicaments biosimilaires - ANSM [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>
67. Médicaments biosimilaires - ANSM [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-biosimilaires>
68. Jang D in, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(5):2719.
69. Choo-Kang BSW, Hutchison S, Nickdel MB, Bundick RV, Leishman AJ, Brewer JM, et al. TNF-blocking therapies: an alternative mode of action? *Trends Immunol.* 1 oct 2005;26(10):518-22.
70. humira-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf

71. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(6):2922.
72. enbrel-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_fr.pdf
73. van Schie KA, Hart MH, de Groot ER, Kruithof S, Aarden LA, Wolbink GJ, et al. The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis.* janv 2015;74(1):311-4.
74. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* août 2015;29(4):241-58.
75. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 1 avr 2005;34(5, Supplement 1):19-22.
76. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2017;13(12):707-18.
77. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association With Disease Activity and Treatment Failure During Long-term Follow-up. *JAMA.* 13 avr 2011;305(14):1460-8.
78. Aubourg A, Reenaers C, Siproudhis L, Faure P. ANTI-TNF α : BILAN INITIAL ET SUIVI. :4.
79. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* avr 2010;9(4):325-38.
80. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology.* 1 sept 2018;155(3):696-704.
81. Le CRAT [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=adalimumab>
82. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* oct 2021;116(10):2014-25.
83. Kent UM. Purification of Antibodies Using Protein A-Sepharose and FPLC. In: Javois LC, éditeur. *Immunocytochemical Methods and Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 1999 [cité 13 sept 2022]. p. 29-33. (Methods in Molecular BiologyTM). Disponible sur: <https://doi.org/10.1385/1-59259-213-9:29>
84. Francois F, Naimi L, Roblin X, Berger AE, Paul S. Adalimumab and anti-adalimumab LISA-TRACKER immunoassays performance criteria for therapeutic drug monitoring of adalimumab-amgen biosimilar (ABP501). *BMC Immunol.* 25 déc 2021;22(1):81.
85. Vaughn BP. A Practical Guide to Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Medications for Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* janv 2021;10(21):4990.
86. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol.* sept 2018;46(3):221-30.
87. Dirks NL, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 1 oct 2010;49(10):633-59.

88. Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, Desvignes C, Azzopardi N, Bejan-Angoulvant T, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2015;71(9):1155-7.
89. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell.* 1 janv 2018;9(1):15-32.
90. Ternant D, Arnoult C, Pugnère M, Dhommée C, Drocourt D, Perouzel E, et al. IgG1 Allotypes Influence the Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies through FcRn Binding. *J Immunol.* 15 janv 2016;196(2):607-13.
91. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Computer-aided drug dosage. In: Proceedings of the November 16-18, 1971, fall joint computer conference on - AFIPS '71 (Fall) [Internet]. Las Vegas, Nevada: ACM Press; 1971 [cité 28 sept 2022]. p. 1093. Disponible sur: <http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=1478873.1479019>
92. Urien S. Approches de population et modélisation en pharmacologie. 2002;16:3.
93. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* sept 2012;1(9):6.
94. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development-Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* avr 2013;2(4):38.
95. Nguyen THT, Mouksassi MS, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2017;6(2):87-109.
96. Urien S. La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux. 2003;17:6.
97. Berends SE, Strik AS, Van Selm JC, Löwenberg M, Ponsioen CY, D'Haens GR, et al. Explaining Interpatient Variability in Adalimumab Pharmacokinetics in Patients With Crohn's Disease. *Ther Drug Monit.* avr 2018;40(2):202-11.
98. Konecki C, Feliu C, Cazaubon Y, Giusti D, Tonye-Libyh M, Brix H, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models and Bayes-Based Dosing of Infliximab. *Pharmaceutics.* 3 août 2021;13(8):1191.
99. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* août 1981;9(4):503-12.
100. HUMIRA (adalimumab), Abbott Laboratories - Package Insert [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/adalabb123102lb.htm
101. Zeng X, Zhang J, Yu J, Wu X, Chen Y, Wu J, et al. Comparative assessment of pharmacokinetic parameters between HS016, an adalimumab biosimilar, and adalimumab (Humira®) in healthy subjects and ankylosing spondylitis patients: Population pharmacokinetic modeling. *Adv Clin Exp Med.* :11.
102. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study. *Clin Ther.* juin 2003;25(6):1700-21.
103. Vande Casteele N, Baert F, Bian S, Dreesen E, Compennolle G, Van Assche G, et al. Subcutaneous Absorption Contributes to Observed Interindividual Variability in Adalimumab Serum Concentrations in Crohn's Disease: A Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 27 sept 2019;13(10):1248-56.
104. Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis: Adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2015;79(2):286-97.

105. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Efficacy Relationship of Adalimumab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Crohn’s Disease: Results from a Randomized, Multicenter, Phase-3 Study. *Inflamm Bowel Dis.* avr 2015;21(4):783-92.
106. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci.* juill 2020;150:105369.
107. Nader A, Beck D, Noertersheuser P, Williams D, Mostafa N. Population Pharmacokinetics and Immunogenicity of Adalimumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *Clin Pharmacokinet.* sept 2017;56(9):1091-102.
108. Mostafa NM, Nader AM, Noertersheuser P, Okun M, Awni WM. Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2017;31(3):490-7.
109. Liao KH, Udata C, Yin D, Sewell KL, Kantaridis C, Alvarez DF, et al. A mechanistic pharmacokinetic model with drug and antidrug antibody interplay, and its application for assessing the impact of immunogenicity response on bioequivalence testing. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2020;86(11):2182-91.
110. Kang J, Eudy-Byrne RJ, Mondick J, Knebel W, Jayadeva G, Liesenfeld K. Population pharmacokinetics of adalimumab biosimilar adalimumab-adbm and reference product in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis to assess pharmacokinetic similarity. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2020;86(11):2274-85.
111. FDA. Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA : Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. 2008.
112. Doshi S, Wang H, Chow V. Establishing PK Equivalence Between Adalimumab and ABP 501 in the Presence of Antidrug Antibodies Using Population PK Modeling. *Clin Ther.* 1 janv 2022;44(1):111-22.
113. Marquez-Megias S, Ramon-Lopez A, Más-Serrano P, Diaz-Gonzalez M, Candela-Boix MR, Nalda-Molina R. Evaluation of the Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Models of Adalimumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics.* 12 août 2021;13(8):1244.
114. Biancheri P, Brezski RJ, Di Sabatino A, Greenplate AR, Soring KL, Corazza GR, et al. Proteolytic Cleavage and Loss of Function of Biologic Agents That Neutralize Tumor Necrosis Factor in the Mucosa of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* nov 2015;149(6):1564-1574.e3.
115. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 14 août 2019;13(8):976-81.
116. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn’s Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology.* 1 oct 2019;157(4):985-996.e2.
117. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 10 févr 2020;14(2):155-68.
118. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 17 mars 2021;10(6):1242.
119. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):188-202.

120. Xu Y, Hu C, Chen Y, Miao X, Adedokun OJ, Xu Z, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling Analyses of Ustekinumab in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(7):889-902.

RESUME DE LA THESE

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-*tumor necrosis factor alpha* (TNF α) utilisé dans les pathologies inflammatoires chroniques comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Son dosage est effectué au laboratoire d'immunologie au CHU de Montpellier, dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique. Cette analyse constitue une aide au clinicien dans la prise en charge, notamment dans l'adaptation posologique ou dans la décision de switch thérapeutique quand l'évolution est défavorable. Cette adaptation est basée sur l'expérience du médecin, les études cliniques de cohorte réalisées, mais ne prend pas en compte les variations inter- et intra-individuelles propres aux patients. Une approche basée sur la modélisation pharmacocinétique de populations (PPK) permet de décrire ces variabilités, importantes avec les anti-TNF α , de par leur voie d'administration (sous-cutanée pour l'adalimumab) et leur métabolisation et élimination propre ne suivant pas une cinétique linéaire. De nombreux modèles de PPK pour l'adalimumab ont été publiés dans la littérature ces dernières années. C'est un sujet d'intérêt pour les pharmacologues et les cliniciens, les anti-TNF faisant parti des médicaments les plus utilisés dans ces pathologies et administrés sur le long terme. L'objet du travail présenté est la validation externe de modèles décrits dans la littérature avec notre population de patients locale. Le but est de trouver celui qui décrit le mieux cette population, dans l'optique de pouvoir l'utiliser en routine pour permettre une adaptation de posologie en prenant en compte les facteurs individuels du patient, et ainsi proposer une médecine personnalisée.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS

External evaluation of population pharmacokinetics models of adalimumab published in the literature with our local population of patients with inflammatory diseases

MOTS-CLES :

Adalimumab, pharmacocinétique de population, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, suivi thérapeutique pharmacologique, anti TNF α , biothérapies, anticorps monoclonaux, médecine personnalisée, modélisation